

# НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ АНТИГИСТАМИННЫЙ ПРЕПАРАТ БИЛАСТИН

## В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Аллергический ринит – одно из наиболее широко распространенных заболеваний человека, связанное с серьезными ограничениями как в физических, психологических, так и в социальных аспектах жизни, являющееся причиной снижения качества жизни. Препаратами первого выбора у пациентов с симптомами сезонного и круглогодичного аллергического ринита как интермиттирующего, так и персистирующего течения являются антигистаминные препараты 2-го поколения, обладающие высоким сродством к H<sub>1</sub>-рецепторам. В статье идет речь о новом представителе вышеуказанной группы лекарственных средств – оригинальном препарате Никсар® (биластин).

**Ключевые слова:** аллергический ринит, риноконъюнктивит, антигистаминные препараты, Никсар® (биластин).

A.A. KRIVOPALOV, PhD in medicine, O.I. KONOPLEV, MD, Prof., S.V. SHERVASHIDZE, V.A. SHATALOV  
 Saint-Petersburg Scientific and Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of RF  
 NEW ORIGINAL ANTIHISTAMINE BILASTINE IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

Allergic rhinitis is one of most widespread human diseases associated with severe limitations in physical, psychological, and social aspects of life, which is the reason for the decline in quality of life. The drugs of first choice in patients with symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis of intermittent as well as of persistent courses are antihistamines of 2nd generation with high affinity to H<sub>1</sub>-receptors. The article is about a new representative of the above group of drugs, the original drug Nixsar® (bilastine).

**Keywords:** allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, antihistamines, Nixar® (bilastine).

**А**ллергический ринит (АР) независимо от тяжести его проявлений – это первичное хроническое воспалительное заболевание, в основе которого лежит каскад патологических процессов, вызванных попаданием на слизистую оболочку причинных аллергенов. IgE-обусловленная реакция слизистой оболочки полости носа возникает после контакта с аллергеном и проявляется ринореей, заложенностью носа, приступами чихания, жжением в полости носа, слезотечением. Актуальность данной проблемы связана еще и с тем, что АР может провоцировать развитие других заболеваний дыхательных путей и уха. АР часто сопровождается симптомами конъюнктивита: зудом глаз, слезотечением, ощущением песка в глазах [1, 2]. АР – это самое распространенное атопическое заболевание, поражающее от 20 до 40 млн человек в США ежегодно, включая 10–30% взрослых и более 40% детей [3].

Фармакотерапия АР включает антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), стабилизаторы мембран тучных клеток, сосудосуживающие лекарственные средства (ЛС). В определенных ситуациях могут использоваться М-холиноблокаторы и антилейкотриеновые ЛС. В связи с явно выраженной сезонностью цветения всех растений, продуцирующих аэроаллергены в нашей стране, национальные клинические рекомендации по лечению АР считают деление на сезонную и кругло-

годичную формы более удобным для документации и соответствующим МКБ. Традиционно выбор лечения зависит от тяжести (легкая, среднетяжелая или тяжелая), варианта течения (интермиттирующий или персистирующий, сезонный или круглогодичный), сопутствующей патологии и предпочтений врача [4].

Как известно, основными этиологическими факторами АР являются аллергены, которые содержатся во вдыхаемом воздухе. Можно выделить следующие основные группы аллергенов: аэроаллергены внешней среды (пыльца растений), аэроаллергены жилищ (клещи домашней пыли, животных, грибки), профессиональные аллергены.

Главными участниками аллергического воспаления, которое развивается в слизистой носа в результате взаимодействия аллергена со специфическими IgE-антителами, являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергического ответа [5].

В раннюю фазу АР аллергенспецифические IgE-антитела, фиксируемые на высокоаффинных рецепторах к ним, расположенных на тучных клетках, приводят к дегрануляции последних и высвобождению медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, кининов, лейкотриенов, простагландина D<sub>2</sub>). Действие именно этих медиаторов

на нейрорецепторы и сосуды слизистой оболочки полости носа вызывает симптомы ринита. Поздняя фаза аллергического ответа характеризуется вторичным повышением содержания медиаторов воспаления, а также увеличением количества эозинофилов и базофилов в собственном слое слизистой оболочки полости носа.

Клиническая картина при АР хорошо известна и включает четыре основных симптома: жжение и/или зуд в носу, приступообразное чиханье, выделения из носа, заложенность носа. Рассмотрим медиаторы, образующиеся при АР, возможные симптомы и функциональные нарушения в *таблице 1* [5].

**Таблица 1. Медиаторы симптомов при аллергическом рините**

Симптомы заболевания	Биохимические медиаторы	Функциональные нарушения
Чувство щекотания в носу, зуд	Гистамин, простагландины	Повышенная сухость, гиперемия слизистой оболочки
Чихание	Гистамин, лейкотриены	Раздражение нервных окончаний
Заложенность носа, изменение тембра голоса	Гистамин, лейкотриены, брадикинин, фактор активации тромбоцитов	Отек слизистой носа, повышенная проницаемость сосудов
Ринорея	Гистамин, лейкотриены	Гиперсекреция слизистых желез

Как мы видим в *таблице 1*, чрезвычайно важную роль в развитии симптомов АР играет *гистамин* – физиологический регулятор тканевого и метаболического гомеостаза и одна из наиболее изученных молекул в медицине. Основными депо гистамина в тканях являются тучные клетки, в крови – базофилы. Гистамин участвует в сложном бинаправленном взаимодействии между цитокинами и воспалительными клетками или их предшественниками, способствует миграции клеток в область воспаления, стимулирует лимфоцитарную активность, регулирует работу эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток и непосредственно участвует в генерации основных аллергических симптомов, таких как насморк, чиханье, заложенность носа, кожный зуд, крапивница. Он является ключевым медиатором при всех клинических симптомах аллергии, активизирующим клеточные поверхностные специфические рецепторы. В настоящее время известно 4 типа гистаминовых рецепторов, но действие гистамина на слизистую оболочку полости носа преимущественно обусловлено его контактом с рецепторами первого типа (H<sub>1</sub>) [6–9].

Препаратами первого выбора у пациентов с симптомами сезонного и круглогодичного АР как интермиттирующего, так и персистирующего течения являются антигистаминные препараты 2-го поколения, обладающие высоким сродством к H<sub>1</sub>-рецепторам.

Новейшим представителем этой группы лекарственных средств является Никсар® (биластин), оригинальный неседативный антигистаминный препарат второго поколения, недавно появившийся на рынке, который был разработан для лечения аллергического риноконъюнктивита и крапивницы. Никсар® (биластин) обладает высоким сродством к H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам, оказывает быстрый и длительный эффект. Он не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не претерпевает значительного метаболизма в организме человека, что обуславливает очень низкий потенциал лекарственных взаимодействий, а также не требует коррекции дозы при почечной и печеночной недостаточности. Так как Никсар® (биластин) не метаболизируется в организме и экскретируется в основном в неизменном виде, то при печеночной недостаточности повышение его системной биодоступности выше безопасного уровня маловероятно. Никсар® продемонстрировал такую же эффективность, как цетиризин и дезлоратадин у пациентов с сезонным АР. Он также продемонстрировал значительную эффективность (сходную с таковой для цетиризина) и благоприятный профиль безопасности при долгосрочной терапии круглогодичного АР. У пациентов с хронической идиопатической крапивницей эффективность лечения препаратом Никсар® была сопоставима с эффективностью лечения левоцетиризином. В клиническом исследовании K. Krause et al. у пациентов с холодовой контактной крапивницей изучены эффективность и переносимость 2-кратной (40 мг) и 4-кратной (80 мг) дозы биластина, подтверждена статистически значимая зависимость «доза – эффект» [10]. Доза в 4 раза выше стандартной является приемлемым видом терапии крапивницы второй линии по международным рекомендациям. Необходимо отметить, что официально одобренная доза биластина в соответствии с инструкцией по применению препарата Никсар® составляет 20 мг/сут. Однако в большинстве случаев Никсар® обладает хорошей переносимостью; в клинических исследованиях показано, что как в стандартной, так и в супратерапевтической дозе он имеет менее выраженный седативный потенциал, чем другие антигистаминные препараты второго поколения, не обладает кардиотоксическим эффектом [11–13].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Европе, Аргентине и Южной Африке, оценивалась эффективность препарата Никсар® (биластин) и цетиризина в течение 4 нед. у 651 пациента с круглогодичным АР (первый этап). В открытой фазе (второй этап) 513 пациентов получали Никсар® (биластин) в дозе 20 мг в течение 12 мес., что является самым длительным исследованием антигистаминного препарата на настоящий момент. Статистически значимых отличий между группами биластина и цетиризина с 1-го по 28-й день исследования не выявлено. При этом, однако, наблюдался регион-зависимый эффект: первичная эффективность была значительно выше для обоих видов лечения по сравнению с плацебо в Европе и Аргентине (P = 0,039). И, наоборот, в Южной Африке не наблюдалось значимых отличий эффективности в группах лечения по сравнению с контрольной группой, где пациен-

**Таблица 2. Процент связывания (среднее) с H<sub>1</sub>-рецепторами в головном мозге после перорального приема антигистаминных препаратов по данным ПЭТ [15]**

	Доза (мг)	Среднее значение связывания с H <sub>1</sub> -рецепторами по данным ПЭТ (%)
Биластин	20	-3,92
Фексофенадин	120	-0,1
Эбастин	10	9,9–14,4
Терфенадин	60	12,1–17,2
Азеластин	1	20,3
Цетиризин	20	26,0
d-Хлорфенирамин	1	40,4
Гидроксизин	25	53,95
d-Хлорфенирамин	2	60,4–76,8
d-Хлорфенирамин	5	85,5

Сокращения: ПЭТ – позитронная эмиссионная томография.

ты показали достаточно высокий уровень ответа на плацебо. Поэтому данные, полученные в Южной Африке, были исключены из дальнейшего анализа. Длительная фаза последующего лечения (второй этап) в данном исследовании также показала, что Никсар® (биластин) эффективен и хорошо переносится при длительном применении [13, 14].

Никсар® обладает ограниченным потенциалом прохождения через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, очень малой степенью взаимодействия с H<sub>1</sub>-рецепторами в ЦНС. На основании опубликованных данных для других лекарственных средств можно сделать вывод о том, что Никсар® имеет наиболее низкий уровень

связывания с H<sub>1</sub>-рецепторами в головном мозге из всех доступных антигистаминных препаратов (табл. 2). Таким образом, он обладает минимальной способностью вызывать побочные эффекты, связанные с ЦНС [15].

## Выводы

Согласно международным и национальным согласительным документам, в качестве первой линии медикаментозной терапии АР и поллиноза рекомендуется применение неседативных антигистаминных препаратов второго поколения.

Новый оригинальный препарат Никсар® обладает доказанной эффективностью при симптоматической терапии крапивницы и АР (включая интермиттирующий и персистирующий аллергический риноконъюнктивит), а также благоприятным профилем безопасности. Для него характерны низкий потенциал к лекарственным взаимодействиям, отсутствие способности потенцировать влияние алкоголя на ЦНС и потребности в коррекции дозы при нарушениях функции почек и/или печени. Данные качества позволяют считать препарат Никсар® одним из лидеров среди H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов второго поколения [16].

Исходя из всего вышесказанного, мы бы хотели рекомендовать назначение нового оригинального неседативного антигистаминного препарата Никсар® при АР в следующих случаях:

- симптоматическое лечение интермиттирующего и легкого персистирующего АР;
- симптоматическое лечение среднетяжелого и тяжелого персистирующего АР в комбинации с топическими ГКС при недостаточном контроле над симптомами заболевания монотерапией назальными стероидами или при выраженных побочных эффектах последних;
- для облегчения выраженных симптомов сезонного АР в период цветения причинно-значимых растений.



## ЛИТЕРАТУРА

- Lucero ML, Gonzalo A, Mumford R, Betanzos M, Alejandro A. An overview of bilastine metabolism during preclinical investigations. *Drug Chem Toxicol*, 2012, 35(suppl 1): 18–24.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA<sup>2</sup>LEN and AllerGen. *Allergy*, 2008, 63(Suppl. 86): 8–160.
- Василевский И.В. Реабилитация детей и подростков с заболеваниями органов дыхания, пищеварения, почек, сердечно-сосудистой системы и аллергическими болезнями в условиях поликлиники. Минск: БелМАПО, 2007: 157–171.
- Горячкина Л.А., Кашкин Е.П., Терехова Е.П. и соавт. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной и Е.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009: 121.
- Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig*, 2012, 32: 339–351.
- Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol*, 1988, 94: 187–191.
- Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Exp Physiol*, 1940, 30: 121–145.
- Brocklehurst W. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol*, 1960, 151: 416–435.
- Sadaba B, Gomez-Guiu A, Azanza JR, Ortega I, Valiente R. Oral availability of bilastine. *Clin Drug Investig*, 2013, 33: 375–381.
- Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*, 2013, 68: 921–928.
- Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H<sub>1</sub>-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(5): 779–793.
- Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A, Berisa A, Oijales A. In vivo pharmacological characterization of bilastine, a potent and selective histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist. *Drugs R D*, 2006, 7: 219–231.
- Sastre J, Mullol J, Valero A, Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28: 121–130.
- Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E. Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*, 2010, 65: 516–528.
- Prepageran N, Wangde Y, Nair G, Maurer M. The status quo and unmet needs in the management of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: a Malaysian perspective. *Asia Pac Allergy*, 2014, 4: 142–148.
- Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H<sub>1</sub>-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44: 890–900.