

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Аллергический ринит – одно из наиболее широко распространенных заболеваний человека, являющееся причиной снижения качества жизни. Распространенность аллергического ринита в Российской Федерации и мире существенно возросла в настоящее время. Основной фармакологической группой в терапии аллергического ринита являются антигистаминные препараты 2-го поколения, обладающие высоким сродством к H₁-рецепторам. В статье представлен обзор нового представителя вышеуказанной группы лекарственных средств – препарата биластин.

Ключевые слова: аллергический ринит, риноконъюнктивит, антигистаминные препараты 2-го поколения, биластин.

A.A. KRIVOPALOV¹, S.A. REBROVA¹, L.I. KRIVOPALOVA²

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg, Russia

² Petersburg Metro Polyclinic, St. Petersburg, Russia

NEW POSSIBILITIES OF PATHOGENETIC THERAPY FOR ALLERGIC RHINITIS

Allergic rhinitis is one of the most common human diseases that affect patients' quality of life. There has been a significant increase in incidence rates related to allergic rhinitis in the Russian Federation and the world. Second-generation antihistamines having high H₁-receptor affinity constitute the main pharmacological group for the treatment of allergic rhinitis. The article presents an overview of Bilastin as a novel drug of the above group.

Keywords: allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, second-generation antihistamines, Bilastine.

Аллергический ринит (АР) – одно из наиболее широко распространенных заболеваний человека, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызываемая воздействием аллергенов на слизистую оболочку полости носа. Важность проблемы обусловлена тем, что АР вызывает серьезные ограничения в физических, психологических и социальных аспектах и является причиной существенно снижения качества жизни. АР является причиной развития других заболеваний дыхательных путей и уха: острого и хронического гнойного среднего отита, риносинусита. АР является одним из факторов риска развития бронхиальной астмы. Клинические симптомы аллергического ринита выявляются у 88,0% больных бронхиальной астмой [1–4].

Эпидемиологии АР всегда уделялось достаточное внимание, о чем свидетельствует большое число отечественных и зарубежных научных публикаций. По последним данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, средняя заболеваемость АР в стране среди взрослого населения составляет 47,5–49,9 чел./100 000. Наиболее высокая заболеваемость взрослых зарегистрирована в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах: 209–235 чел./100 000 в Республике Северная Осетия; 230–235 чел./100 000 в Республике Адыгея; 273–299 чел./100 000 в Чеченской Республике. Заболеваемость детей АР в Российской Федерации существенно превышает показатели по взрослому населению. Средние цифры по России составляют 1420–1462 случаев заболевания на 100 000 детского населения. Заболеваемость в Москве составляет 2423,9–3202,5 случаев на 100 000 детей. Наиболее высокая заболеваемость детского насе-

ления зарегистрирована в Северо-Кавказском федеральном округе: 5773,2–6921,9 случаев на 100 тыс. детского населения. В целом эпидемиологические исследования, проведенные в Российской Федерации и во многих странах, позволяют констатировать существенный рост заболеваемости АР в настоящее время. В среднем АР страдает от 10,0% до 25,0% населения, а в ряде стран – до 30,0% [5, 6].

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, насекомых, домашних растений, плесени), профессиональные аллергены [1–4].

Патогенез АР изучен достаточно подробно. Аллергены, попадая на поверхность респираторного эпителия, соединяются с двумя молекулами аллерген-специфического IgE, фиксируются на мембране тучных клеток, запуская процесс их активации. Конечной фазой активации тучных клеток является дегрануляция, т. е. выделение в межклеточное пространство медиаторов воспаления, основным из которых является гистамин. 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. Именно гистамин отвечает за развитие всех основных симптомов аллергического ринита: жжение, чихание, выделения из носа, затруднение носового дыхания. В настоящее время известно 4 типа гистаминовых рецепторов, но действие гистамина на слизистую оболочку полости носа преимущественно обусловлено его контактом с рецепторами первого типа (H₁) [1–3, 7–10].

Клинические проявления конъюнктивита часто сопутствуют АР ввиду общности механизмов патогенеза. После попадания аллергена на конъюнктиву сенсibilизированного человека отмечается развитие симптомов, обусловленных влиянием гистамина: жжение, раздражение в глазах, слезотечение. Следует учитывать, что появление глазных симптомов при АР может быть вызвано не только непосредственной IgE-зависимой реакцией на аллерген, но и назоконъюнктивальным рефлексом. Именно этим возможно объяснить тот факт, что глазные симптомы нередко быстро регрессируют при назначении только топических интраназальных препаратов.

В фармакотерапии АР используется несколько основных групп лекарственных препаратов, место которых в лечении определено согласно их механизму действия на ключевые звенья патогенеза или симптомы заболевания: антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны), сосудосуживающие препараты, антихолинэргические препараты, антилейкотриеновые препараты, моноклональные анти-IgE антитела. Однако ввиду того, что именно тканевые эффекты гистамина приводят к развитию симптомов АР, использование антагонистов H₁-рецепторов является основой его медикаментозной терапии [1–3, 7–10].

Антигистаминовые препараты 2-го поколения имеют высокое сродство к H₁-рецепторам, вследствие чего обладают быстрым началом действия, эффективно влияя на симптомы ринита, на глазные симптомы. Они обладают продолжительным фармакологическим эффектом, что делает возможным однократный прием в течение суток. Ввиду низкого проникновения через гематоэнцефалический барьер в рекомендуемых дозах антигистаминовые препараты 2-го поколения обладают незначительным седативным эффектом [1–3, 7–10].

Новейшим представителем этой группы лекарственных средств является биластин – антигистаминный препарат второго поколения, недавно появившийся на рынке. Он был разработан для лечения аллергического ринита, риноконъюнктивита и крапивницы. Биластин обладает высоким сродством к H₁-гистаминовым рецепторам, оказывает быстрый и пролонгированный 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 недостаточности. Так как биластин не метаболизируется в организме и экскретируется в основном в неизменном виде, то при печеночной недостаточности повышение его системной биодоступности выше без-

опасного уровня маловероятно. Препарат продемонстрировал такую же эффективность, как цетиризин и дезлоратадин, у пациентов с сезонным аллергическим ринитом. Он также показал значительную эффективность (сходную с таковой для цетиризина) и безопасность для долгосрочной терапии круглогодичного аллергического ринита. Эффективность биластина соответствует эффективности левоцетиризина у пациентов с хронической идиопатической крапивницей, он может безопасно использоваться в дозах до 80 мг в сутки однократно (в 4 раза больше среднетерапевтической дозы). Доза в 4 раза выше стандартной является приемлемым видом терапии крапивницы второй линии по международным рекомендациям. В большинстве случаев биластин обладает хорошей переносимостью; как в стандартной, так и в супрарепаративной дозе он обладает менее выраженным седативным потенциалом по сравнению с другими антигистаминными препаратами второго поколения, а также не обладает кардиотоксическим эффектом [11–15]. На основании опубликованных данных для других лекарственных средств можно сделать вывод о том, что биластин обладает наиболее низким уровнем связывания с H₁-рецепторами в головном мозге из всех доступных антигистаминных препаратов (табл.). Таким образом, его способность вызывать побочные эффекты, связанные с ЦНС, минимальна [16].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проводимом в Европе, Аргентине и Южной Африке, сравнивалась эффективность биластина, по сравнению с цетиризином и плацебо, в течение 4 недель у 651 пациента с круглогодичным аллергическим ринитом. В открытой фазе дополнительного лечения 513 пациентов получали биластин в дозе 20 мг в течение 12 месяцев, что является самым длитель-

Таблица. Процент связывания (среднее) с H₁-рецепторами в головном мозге после перорального приема антигистаминных препаратов по данным ПЭТ [16]

	Доза (мг)	Среднее значение связывания с H ₁ -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.

ным исследованием антигистаминного препарата на настоящий момент. Статистически значимых отличий между группами с 1-го по 28-й день исследования не выявлено. Несмотря на это, наблюдался регионзависимый эффект: первичная эффективность была значительно выше для антигистаминного препарата по сравнению с плацебо в Европе и Аргентине ($P = 0,039$). И наоборот, в Южной Африке не наблюдалось значимых отличий, где пациенты показали достаточно высокий уровень ответа на плацебо. Длительная фаза последующего лечения в данном исследовании также показала, что биластин является безопасным и хорошо переносится при длительном применении [17, 18].

Таким образом, согласно международным и национальным согласительным документам, в качестве первой линии медикаментозной терапии аллергического ринита и поллиноза рекомендуется применение неседативных антигистаминных препаратов второго поколения.

Доказанная эффективность и высокий профиль безопасности биластина, его низкий потенциал нарушения функций ЦНС при одновременном назначении с алкоголем и низкий потенциал лекарственных взаимодействий,

а также отсутствие потребности в коррекции дозы подтверждает тот факт, что данный лекарственный препарат занимает лидирующую позицию среди всех H_1 -антигистаминных препаратов второго поколения в терапии аллергического ринита, включая аллергический риноконъюнктивит (интермиттирующий и персистирующий) [19].

Исходя из всего вышесказанного, мы бы хотели рекомендовать назначение препарата биластин при АР в следующих случаях:

■ лечение интермиттирующего и легкого персистирующего АР;

■ 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 профилактики развития выраженных симптомов сезонного аллергического ринита в период цветения причинно-значимых растений.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А.С. Ринит. М.: «Литерра». 2010. / Lopatin AS. Rhinitis. M.: Litera. 2010
2. 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. / Goryachkina LA, Kashkin EP, Terekhova EP, et al. Clinical allergology and immunology: a guide for practitioners. Under the editorship of Goryachkina LA and Kashkina EP. M.: Miklosh, 2009: 121.
3. 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, GA²LEN and AllerGen. *Allergy*, 2008, 63(Suppl. 86): 8-160.
4. 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. / Vasilevsky IV. Rehabilitation of children and adolescents with diseases of the respiratory, digestive, renal, cardiovascular system and allergic diseases in polyclinic conditions. Minsk: BelMAPO, 2007: 157-171.
5. Информационный бюллетень ВОЗ №310 (июль 2015 г.) / ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/>. / WHO Fact sheet No. 310 (July 2015) / WHO. Global Health Observatory data repository. Available at: <http://www.who.int/gho/database/en/>
6. Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs/>. Bank of documents. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs/>.
7. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol*, 1988, 94: 187–191.
8. Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Exp Physiol*, 1940, 30: 121–145.
9. Brocklehurst W. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol*, 1960, 151: 416–435.
10. Sadaba B, Gomez-Guiu A, Azanza JR, Ortega I, Valiente R. Oral availability of bilastine. *Clin Drug Investig*, 2013, 33: 375-381.
11. 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.
12. 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.
13. Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H_1 -antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(5): 779-793.
14. Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A, Berisa A, Oijales A. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H_1 receptor antagonist. *Drugs R D*, 2006, 7: 219-231.
15. 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.
16. Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K, et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H_1 -receptor occupancy using 1 LC-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44: 890-900.
17. Zuberbier T, Qanta 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.
18. 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.
19. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, 81: 478–518.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кривопалов Александр Александрович – д.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Реброва Светлана Александровна – врач-аллерголог ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кривопалова Людмила Ивановна – врач-аллерголог ГУП «Петербургский метрополитен», поликлиника метрополитена, Санкт-Петербург, Россия