

Сравнительная эффективность биластина, дезлоратадина и рупатадина в подавлении аллергической реакции по типу крапивницы, индуцируемой внутрикожным введением гистамина у здоровых добровольцев

Распространенность аллергопатологии значительно возросла за последние несколько десятилетий. Одновременно с этим было разработано множество новых вариантов лечения. Благодаря хорошим фармакокинетическим характеристикам и высокому профилю безопасности антигистаминные препараты 2-го поколения (АГП-2) заменили своих аналогов 1-го поколения и стали препаратами выбора в лечении аллергического риноконъюнктивита, крапивницы и других кожных аллергических заболеваний. Наиболее часто используемыми в клинической практике АГП-2 являются биластин, цетиризин, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин и рупатадин.

Среди преимуществ всех АГП-2, помимо высокой селективности к гистаминовым H_1 -рецепторам и минимальных побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, следует отметить быстрое наступление действия после перорального приема (в течение 1-4 ч) и длительный период активности, что позволяет назначать препараты 1 раз в день. Тем не менее отличия в химической структуре, физико-химических и фармакологических свойствах молекул проявляются и на клиническом уровне, а это может иметь важное значение для больных пожилого возраста, беременных женщин и пациентов с нарушениями функций почек или печени. Поэтому так важно изучение отличий между АГП-2.

Одними из последних АГП-2, одобренными в Европе, являются дезлоратадин, рупатадин и биластин. Дезлоратадин представляет собой активный метаболит лоратадина (и рупатадина), период полувыведения которого составляет 24 часа, что, вероятно, связано с его медленной диссоциацией с H_1 -рецепторами. Дезлоратадин представлен в дозировке 5 мг и назначается, как правило, 1 раз в сутки. Фармакологический профиль рупатадина характеризуется двойной аффинностью к H_1 -рецепторам и рецепторам фактора активации тромбоцитов. Рекомендуемая доза рупатадина составляет 10 мг 1 раз в день, при этом препарат не следует принимать одновременно с ингибиторами СYP3A4. Биластин был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам еще в 2010 году и постепенно входит в клиническую практику 28 европейских стран для симптоматического лечения аллергического риноконъюнктивита (круглогодичного и сезонного), а также крапивницы у взрослых и детей старше 12 лет. Биластин имеет высокое сродство именно к H_1 -рецепторам, практически не взаимодействуя с другими. В терапевтических дозах он не оказывает седативного или кардиотоксического действия и незначительно метаболизируется в организме. Рекомендуемая доза биластина составляет 20 мг также 1 раз в день.

Однако, несмотря на то что эффективность и хорошая переносимость каждого из этих препаратов в отдельности неоднократно изучались в больших клинических испытаниях, все три АГП-2 в одном исследовании не сравнивались. В недавно проведенном группой испанских ученых (Antonijuan R., Coimbra J., Garcia-Gea C., Puentes M., Gich I., Campo C., Valiente R., Labeaga L.) перекрестном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании были изучены периферические эффекты биластина, рупатадина и дезлоратадина в подавлении гистамин-индуцированной аллергической реакции по типу крапивницы (АРТК) с участием 24 здоровых волонтеров, получивших однократные дозы указанных лекарственных средств, а также плацебо. Антигистаминные свойства оценивали путем процентного измерения площади АРТК (волдыря и покраснения) на протяжении 24-часового периода после приема каждого препарата.

В работе использовалась хорошо известная фармакологическая модель ингибирования АРТК для определения периферической анти- H_1 активности АГП. Ее суть состоит в объективной оценке антигистаминного эффекта на основе измерения площади АРТК, индуцируемой внутрикожной инъекцией гистамина, после приема исследуемого препарата.

В исследовании приняли участие молодые здоровые добровольцы (12 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст составил $28,9 \pm 5,98$ года). Одним из критериев включения стала местная реакция на внутрикожное введение 5 мкг гистамина (0,05 мл 100 мкг/мл раствора гистамина) в пределах 55-260 мм².

Экспериментальная фаза включала четыре периода лечения (разделенные 7-дневной «фазой вымывания»), в течение которых участники однократно перорально принимали биластин 20 мг (Faes Farma SA, Leioa, Бискайя, Испания), дезлоратадин 5 мг (Merck Sharp & Dohme SA, Мадрид, Испания), рупатадин 10 мг (Uriach & Ci'a SA, Барселона, Испания) или плацебо утром натощак с 240 мл минеральной воды. В течение каждого периода испытуемых госпитализировали за день до и на 24 ч после введения лекарственных средств.

До и после приема каждого препарата проводились объективная оценка реактивности кожи, субъективная оценка восприятия зуда после инкуляции гистамином, регистрация жизненно важных показателей (систолического, диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений). Регистрировались реакции и на другие препараты, применяемые пациентом, а также побочные эффекты.

Антигистаминные эффекты препаратов оценивали путем измерения площади АРТК (волдыря и покраснения), индуцируемой гистамином, до и после их приема. Гистамин вводили внутрикожно в дозе 5 мкг в одну из четырех случайно выбранных зон до приема препарата, а также

на 30-й мин, 1-м, 2-м, 4-м, 6-м, 9-м, 12-м и 24-м часе после. Через 5 мин после каждой инъекции гистамина с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) длиной 100 мм оценивали интенсивность зуда, при этом «0» означало отсутствие зуда, а «100» — максимально выраженный зуд.

Через 15 мин после внутрикожной инъекции гистамина область АРТК фиксировали путем нанесения ее контуров перманентным маркером на прозрачную пленку. Площадь поверхности определяли количественно при помощи системы «Visitrak» (Smith & Nephew Wound Management Inc., Лагго, Флорида, США), позволяющей автоматически рассчитать показатель в см².

Первичной конечной точкой исследования было процентное уменьшение области АРТК от базовой линии. Вторичными конечными точками были: время максимального торможения развития АРТК; субъективное ощущение зуда относительно исходного уровня и время начала действия препарата, которое определялось как первое статистически значимое изменение размеров волдыря по сравнению с плацебо.

Переносимость препаратов оценивалась на основе данных объективного осмотра, электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях и лабораторных анализов, проведенных в скрининговом режиме и в конце исследования.

Побочными эффектами считались любые неблагоприятные клинические проявления, возникающие независимо от приема исследуемых препаратов.

По результатам испытания наибольшее процентное уменьшение площади волдыря наблюдалось в случае использования биластина (83,1%), далее следовали показатели дезлоратадина (38,0%), рупатадина (37,3%) и плацебо (7,3%). Максимальное процентное уменьшение площади покраснения было установлено также у биластина (86,9%), меньше — у дезлоратадина (53,9%), рупатадина (52,5%) и плацебо (24,2%).

Статистически значимое, по сравнению с плацебо, уменьшение реакции в виде волдыря наблюдалось: в интервале от 1-го до 24-го ч — у биластина; от 4-го до 12-го ч, а также на 24-м ч — у рупатадина; на 4-м, 6-м и 12-м ч — у дезлоратадина. Последний на 24-м ч не продемонстрировал статистических отличий от плацебо, что указывает на его короткую, менее суток, продолжительность действия (рис. 1).

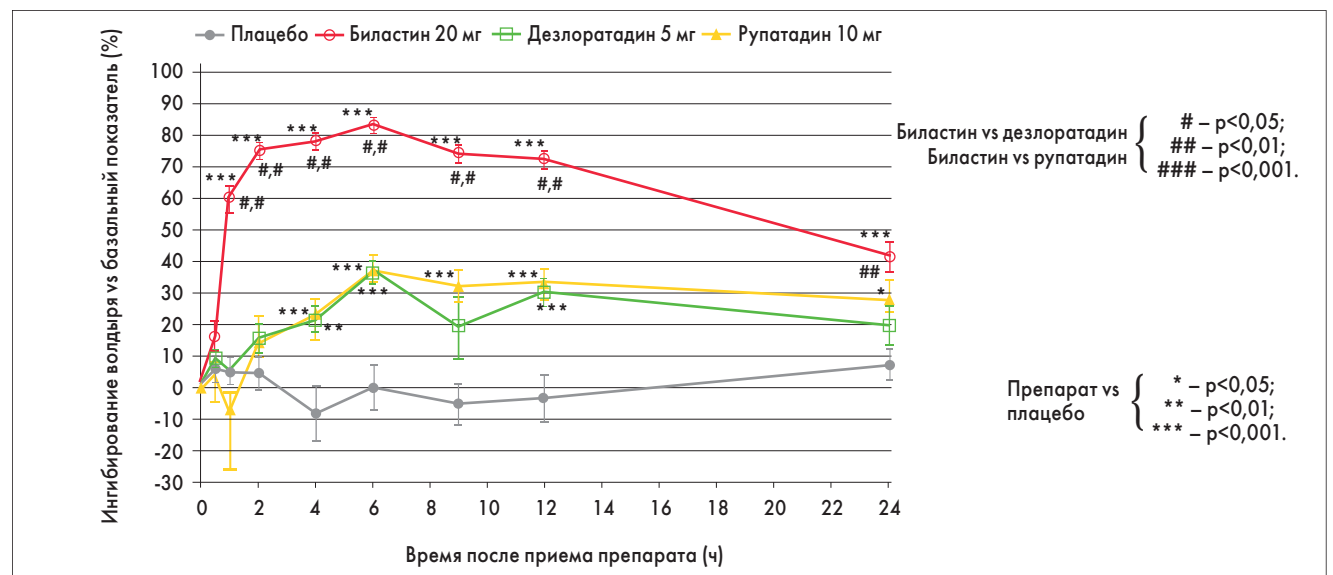


Рис. 1. Процент ингибирования площади волдыря (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) после однократного приема биластина 20 мг, дезлоратадина 5 мг, рупатадина 10 мг и плацебо (Antonijuan R. et al., 2016).

Статистически значимое, по сравнению с плацебо, уменьшение реакции в виде покраснения было зафиксировано через полчаса и во всех временных точках до 24-го ч у биластина; на 4-м ч и все время до 24-го ч – у рупатадина и дезлоратадина (рис. 2).

По данным ВАШ, максимальное снижение зуда было достигнуто при использовании биластина (рис. 3). По сравнению с исходными данными баллы по ВАШ у биластина были достоверно ниже во всех временных точках от 1-го до 24-го часа. Дезлоратадин же достоверно снижал показатели зуда по сравнению с исходным уровнем с 1-го до 12-го ч, рупатадин – через 4, 6 и 12 часов. У биластина между 2-м и 12-м ч достоверно отличались от плацебо показатели ВАШ, тогда как дезлоратадин и рупатадин в сравнении с плацебо вовсе не продемонстрировали достоверности (рис. 3).

Время максимального уменьшения площади волдыря составило ровно 6 ч у всех препаратов и 24 ч – в случае плацебо. В промежутке от 2-го до 12-го ч процентное уменьшение этого показателя у биластина составило 72-83%.

Время максимального уменьшения площади покраснения у биластина составило 2 ч, у дезлоратадина – 9 ч, у рупатадина и плацебо – 24 часа. У биластина процентное уменьшение площади покраснения между 2-м и 24-м ч находилось в пределах 74-87%.

При использовании всех препаратов через 24 ч площадь волдыря оставалась статистически меньшей по сравнению с исходными показателями, однако наибольший эффект наблюдался при применении биластина (41,7%; $p < 0,001$) по сравнению с рупатадином (28,5%; $p < 0,001$) и дезлоратадином (19,8%; $p = 0,003$). Аналогично уменьшение площади покраснения по сравнению с исходным уровнем было статистически значимым спустя 24 ч у всех препаратов, но наиболее выраженным оно было при применении биластина (74,6%; $p < 0,001$) по сравнению с рупатадином (52,5%; $p < 0,001$) и дезлоратадином (51,0%; $p < 0,001$).

Биластин показал и более быстрое начало действия. По сравнению с плацебо значительное уменьшение

площади волдыря на фоне приема биластина наблюдалось с 1-го ч, в то время как у рупатадина и дезлоратадина этот показатель составил 4 часа. Статистически значимое уменьшение площади покраснения, по сравнению с плацебо, у биластина наблюдалось с 30-й мин, у рупатадина и дезлоратадина – на 4-м часе.

В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. В общей сложности у 4 человек зафиксировано 6 жалоб легкой или средней интенсивности, при этом 3 – на головную боль и 1 – на рвоту, что, возможно, было вызвано приемом исследуемых лекарств. Причины двух эпизодов дисменореи сочли не связанными с приемом препаратов. Все нежелательные явления разрешились без последствий.

Клинически значимых изменений в лабораторных анализах, показателях витальных функций, ЭКГ или при общем осмотре во время исследования обнаружено не было.

Таким образом, все активные методы ведения позволили достоверно уменьшить гистамин-индуцированную АРТК, по сравнению с плацебо, однако эффективность биластина оказалась значительно выше. В момент максимального ингибирования развития волдыря (на 6-м ч после введения всех препаратов) процентное уменьшение его площади на фоне применения биластина было в 2 раза больше, чем при использовании дезлоратадина и рупатадина. На 24-м ч развитие волдыря оставалось достоверно меньшим в случае приема биластина и дезлоратадина, но не рупатадина. Биластин позволил достичь и более значимого, в сравнении с исходными величинами, уменьшения площади покраснения, чем дезлоратадин и рупатадин. При этом эффект биластина наступал значительно раньше, а именно через 2 ч после введения, тогда как у дезлоратадина это время составило 9 ч, а у рупатадина – 24 часа. Биластин достоверно, по сравнению с плацебо, уменьшал и ощущение зуда (примерно на 75-82% от исходного значения) в интервале с 2 до 12 часов. Напротив, ни дезлоратадин, ни рупатадин не оказывали существенного влияния

на восприятие зуда по сравнению с плацебо. Биластин также продемонстрировал более раннее начало действия, что проявилось в виде достоверного, по сравнению с плацебо, уменьшения от исходных показателей площади волдыря уже на 1-м ч и покраснения на 30-й минуте. У дезлоратадина и рупатадина эти эффекты проявились только на 4-м часе.

Что касается ранее проведенных исследований, в них сравнивали эффекты однократных и повторных доз биластина – 20; 40 и 80 мг с гидроксизинем 25 мг, а также однократные дозы биластина 20 и 50 мг с цетиризином 10 мг. Существенных различий во влиянии на размеры или длительность супрессии АРТК между препаратами не наблюдалось, аналогично полученным в указанном исследовании результатам. Так, биластин характеризовался более быстрым началом действия (1 vs >2 ч у гидроксизина; 1,5 vs 4 ч у цетиризина). В исследовании по изучению эффектов однократной дозы дезлоратадина максимальное ингибирование индуцированной гистамином области АРТК у дезлоратадина было меньшим и более поздним, чем у цетиризина, эбастина, фексофенадина и левоцетиризина. Известно, что такие фармакологические характеристики, как биодоступность, степень сродства к рецептору, объем распределения и способность связываться с белками, являются основными определяющими факторами дифференциации периферической активности блокирования H_1 -рецепторов.

Более низкая эффективность дезлоратадина по сравнению с биластином и примерно одинаковая – у дезлоратадина по сравнению с рупатадином, что было установлено в этом исследовании, может частично отображать их относительные объемы распределения (>100 vs 1,3 vs 143 л/кг), что влияет на количество препарата, доступного во внеклеточном пространстве. В различных фармакодинамических исследованиях по изучению свойств рупатадина наблюдалось достоверное дозозависимое ингибирование АРТК по сравнению с плацебо: после введения однократных доз 10; 20; 40 и 80 мг наибольший эффект наблюдался на фоне приема 80 мг рупатадина, который соответствовал дозе гидроксизина 25 мг. Однократный пероральный прием высоких доз рупатадина (40 мг) ассоциировался с более ранним (2 ч) и длительным (до 72 ч) ингибированием реакции кожи в виде покраснения после введения гистамина или фактора активации тромбоцитов. Как и в данной работе, в вышеупомянутых исследованиях максимальное ингибирование АРТК рупатадином наблюдалось между 4-м и 8-м часом.

Результаты исследования свидетельствуют в пользу биластина 20 мг по сравнению с дезлоратадином 5 мг и рупатадином 10 мг. Однако, учитывая проанализированные данные других авторов, можно допустить, что используемые дозы дезлоратадина и рупатадина могут быть слишком низкими для обеспечения оптимальной антигистаминной эффективности, что может объяснять и частую необходимость повышения доз (в 2-4 раза от терапевтической) некоторых АГП-2 при лечении пациентов с крапивницей. С другой стороны, выраженные и стойкие эффекты периферического H_1 -блокирования обнаруживаются после однократного и многократного введения биластина в его терапевтической дозе, а клинически значимых различий между дозами 20 и 40 мг или от 20 до 80 мг не наблюдается.

Таким образом, у всех исследуемых препаратов были выявлены определенное антигистаминное действие и хорошая переносимость. Однако значительно эффективнее АРТК подавлял биластин в утвержденной терапевтической дозе 20 мг по сравнению с дезлоратадином 5 мг и рупатадином 10 мг. Он характеризовался также быстрым началом действия и более длительным эффектом. В то же время статистически достоверное уменьшение зуда по сравнению с плацебо продемонстрировал исключительно биластин. Более выраженное ингибирующее действие биластина объективных и субъективных проявлений гистамин-индуцированной АРТК может отображать не только фармакодинамические, но и фармакокинетические различия исследуемых препаратов.

Подготовила Татьяна Радинова

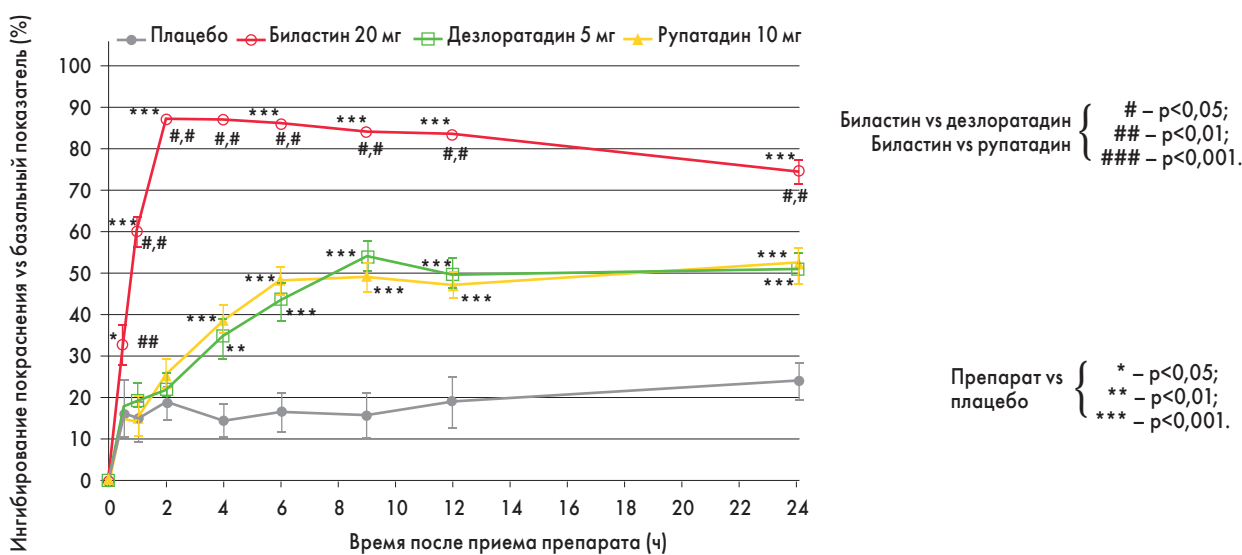


Рис. 2. Процент ингибирования зоны покраснения (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего) после однократного приема биластина 20 мг, дезлоратадина 5 мг, рупатадина 10 мг и плацебо (Antoni Joan R. et al., 2016).

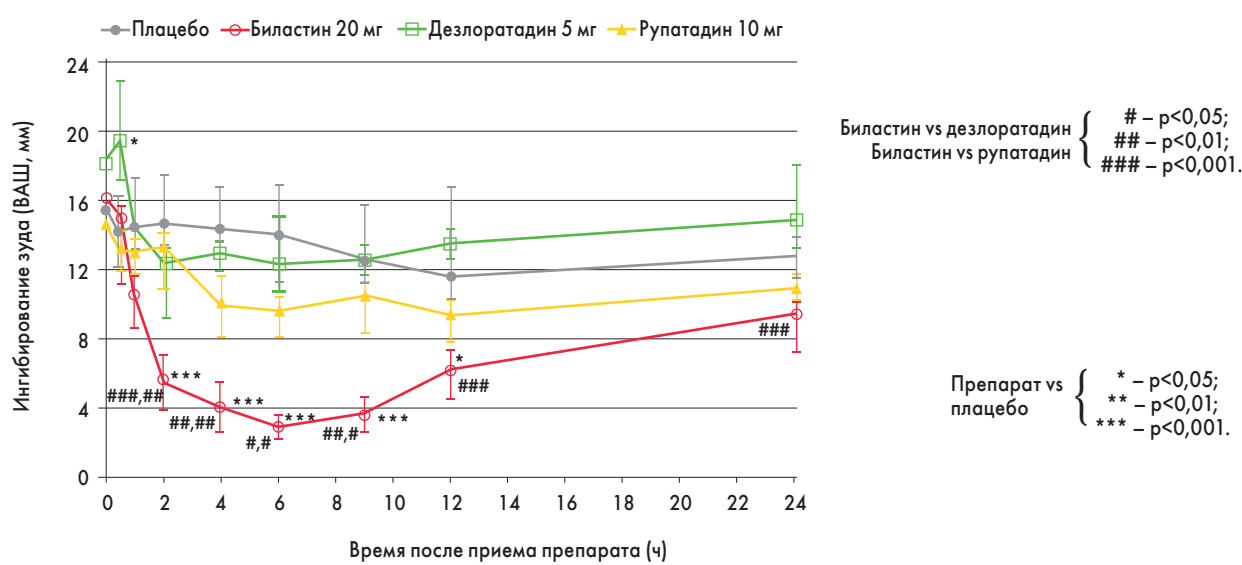


Рис. 3. Показатели восприятия зуда по ВАШ от 0 до 100 мм (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего) после однократного приема биластина 20 мг, дезлоратадина 5 мг, рупатадина 10 мг и плацебо (Antoni Joan R. et al., 2016).

НІКСАР®

Неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*



**Біластин покращує
якість життя¹⁻³**

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 01.12.2016.

¹ Jáuregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

² Bachert C et al. Allergy 2010;65:1-13

³ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід.** **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 01.12.2016 № 1299 Р.П. № UA/13866/01/01 UA_NIX-001-2018_V1_Visual. Затверджено до друку 17.01.2018.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**