

Алергія під контролем: сучасні антигістамінні препарати в лікуванні алергічного риніту

3-5 квітня 2020 р. відбувся I Міжнародний конгрес «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я нації», який через пандемію COVID-19 був проведений в онлайн-форматі з трансляцією на всі регіони України. До заходу долучилася величезна кількість лікарів, які отримали можливість прослухати виступи провідних міжнародних фахівців з Іспанії, Польщі, Нідерландів та Словенії, а також вітчизняних опініон-лідерів. Представлені на конгресі доповіді та майстер-класи охопили різні галузі медицини. Особлива увага була приділена алергічним захворюванням (АЗ), зокрема алергічному риніту (АР), і передусім – вибору оптимальної тактики лікування, оскільки в реальній клінічній практиці нерідко трапляються помилки саме при призначенні відповідних лікарських препаратів.



Пропонуємо вашій увазі одну з доповідей щодо призначення антигістамінних препаратів (АГП) у терапії АЗ, представлену заступницею керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», доктором медичних наук Інною Володимирівною Гогунською.

— Збільшення поширеності АЗ у країнах із високим економічним рівнем триває вже понад 50 років, і вже через 3-5 років ми можемо зіткнутися з епідемією АЗ, оскільки на сьогодні сенсibiliзація до одного і більше алергену спостерігається в 40-50% дітей шкільного віку, а на АР страждає 10-30% населення.

Згідно з усіма міжнародними рекомендаціями, у тому числі ARIA (BOO3), першою лінією терапії АР і хронічної кропив'янки є АГП II-го покоління (АГП-II) завдяки відсутності побічних ефектів (ПЕ), характерних для АГП I-го покоління (АГП-I). Але, на жаль, у рутинній клінічній практиці досі пацієнтам призначають АГП-I, незважаючи на їхню небезпеку і незадовільну ефективність. Бувають також випадки самостійного їх прийому пацієнтами протягом тривалого часу, що ставить під сумнів доцільність безрецептурного відпуску цих лікарських засобів.

Механізм дії АГП

АГП — це велика група препаратів, дія яких реалізується завдяки взаємодії з гістаміном — медіатором алергічних реакцій негайного типу, які вже понад 70 років використовують у симптоматичному лікуванні різних АЗ.

Останні 50 років традиційно вважалося, що АГП є антагоністами H_1 -рецепторів, проте цей термін є застарілим і не відображає точного механізму дії цих препаратів. Сьогодні йдеться про те, що АГП працюють як зворотні агоністи, які стабілізують неактивну

конформацію H_1 -рецепторів, зміщуючи рівновагу на користь неактивного стану.

АГП — це найбільший клас препаратів, що застосовують у лікуванні АЗ. Сьогодні на світовому фармацевтичному ринку присутні понад 45 найменувань АГП-I і АГП-II. Чим же вони різняться? АГП-I характеризуються вільним проникненням крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і заповненням H_1 -рецепторів, розташованих на постсинаптичних мембранах гістамінергічних нейронів по всій центральній нервовій системі (ЦНС). Саме з цієї особливості пов'язаний негативний ефект АГП-I, який перевищує потенційну користь, особливо при тривалому застосуванні.

Ризики, пов'язані з H_1 -АГП-I: позиційний документ GA²LEN

H_1 -АГП-I:

- зменшують фазу швидкого сну;
- погіршують навчання та знижують ефективність праці;
- збільшують ризики авіакатастроф і дорожньо-транспортних пригод у разі керування літаком або автомобілем людиною, яка приймає ці препарати;
- асоційовані з випадками смерті внаслідок випадкового або навмисного передозування у немовлят та дітей раннього віку;
- використовуються деякими особами різного віку для здійснення суїциду;
- іноді проявляють кардіотоксичність у разі передозування.

Широкий спектр і значна кількість ПЕ АГП-I з боку різних органів і систем пов'язані з антиму斯卡риною, антисеротоніноюю і анти- α -адренергічною дією (рис.). Незважаючи на те що ці ПЕ добре відомі і значуще знижують якість життя, АГП-I багатьма лікарями і пацієнтами сприймаються як безпечні внаслідок багаторічної історії застосування, що категорично неправильно, до того ж коли в арсеналі практикуючого фахівця є сучасні та безпечні АГП-II.

Розподіл АГП залежно від седативного ефекту

АГП-II не проникають крізь ГЕБ, відповідно, вони позбавлені недоліків, характерних для АГП I-го покоління. Це було підтверджено за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) і показано, що ступінь окупації H_1 -рецепторів у ЦНС (H_1RO) може бути безпосередньо пов'язана з впливом на її функцію. За допомогою ПЕТ залежності від H_1RO усі АГП було розділено на:

- неседативні (<20%);
- менш седативні (20-50%);
- седативні (\geq 50%).

Наприклад, у препараті кетотифен ступінь окупації H_1 -рецепторів ЦНС сягає понад 80%, що зумовлює виражені ПЕ на тлі його застосування. Але, незважаючи на цей очевидний факт, деякі фахівці продовжують активно призначати цей препарат, зокрема і в педіатричній практиці. Це неприпустимо з огляду на наявність неседативних АГП, таких як біластин і олопатадин, які не проникають крізь ГЕБ, і H_1RO у них становить 0%.

Варто наголосити, що біластин вигідно відрізняється і на фоні інших АГП-II, які мають здатність нехай незначною, але проникнення крізь ГЕБ. Так, у дезлоратадину і лоратадину, які належать до АГП-II, H_1RO дорівнює 10% і 7% відповідно, що стає причиною седативного ефекту і сонливості при їх застосуванні. Це має неабияке значення в разі необхідності призначення подвійної дози препарату для досягнення швидкого ефекту або купірування тяжких проявів захворювання.

Різна ступінь проникнення крізь ГЕБ і окупація H_1 -рецепторів у різних препаратів АГП залежать від низки факторів. Деякі речовини АГП-II потрапляють до ЦНС унаслідок мозкового кровообігу і пасивно переносяться в ендотелій ГЕБ. Однак, будучи субстратами gP, вони активно транспортуються ретроградно до мозкового кровообігу, і мінімальна кількість зв'язується з H_1 -рецепторами в мозку. Коли препарати не є субстратами gP (наприклад, АГП-I), вони потрапляють у мозковий кровообіг, проникають крізь ГЕБ і не видаляються з ЦНС, тісно зв'язуючись із H_1 -рецепторами в мозку, та спричинюють свою побічну дію. Проте рівень вкладу Р-глікопротеїну в здатність проникнення препаратів в мозок відрізняється залежно від хімічної структури молекули. Крім цього в процес проникнення речовини крізь ГЕБ залучені такі показники, як гідрофобність, молекулярна маса, електричний заряд і багато інших чинників, зокрема ферменти цитохрому P450, енантіомери та інше. Примітно, що в разі пасивної дифузії ступінь проникнення крізь ГЕБ тим вища, чим нижча молекулярна маса.

Деякі лікарські засоби з молекулярною масою <400 Da можуть проникати крізь ГЕБ завдяки пасивній дифузії, що пояснює різний седативний потенціал в окремих представників АГП-II. Так, молекулярна маса дезлоратадину становить 310 Da, лоратадину — 388 Da, біластину — 463 Da. При цьому треба зазначити, що при збільшенні молекулярної



H_1 -гістамінові рецептори в ЦНС	Мускаринові рецептори	Серотонінові рецептори	α -адренорецептори	Іонні канали в серці
↓ увага; когнітивна здатність; навчання; пам'ять; психомоторні здібності ↑ порушення із седацією або без такої	↑ сухість у роті ↑ затримка сечі ↑ синусова тахікардія	↑ апетит ↑ збільшення ваги	↑ запаморочення ↑ постуральна гіпотензія	↑ інтервалу QT ↑ шлуночкові аритмії

Simons FE et al. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol. 2011 Dec; 128(6):1139-1150.e4.

Рис. Побічні ефекти H_1 -АГП-I

Таблиця. Відмінності в клінічних профілях АГП-II

Характеристика	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин
Селективність щодо H ₁ -рецепторів	+++	+	++	+	++	+
Афінність до H ₂ /H ₃ -рецепторів	±	±	±	±	±	±
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	±	++	+++
t _{max} , год	1,3	1,0	3,0	1-3	0,9	1,0-1,5
t _{1/2β} , год	14,5	10,0	27,0	11-15	7,9	8,4
Показаний при алергічному ринокон'юнктивіті	✓	✓/х (деякі лікарські форми)	х	х	х	х
Показаний при АР	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Показаний при кропив'янці	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Застосування в педіатрії	х (проводяться дослідження)	✓ (діти 6-12 років)	✓ (діти у віці ≥1 рік)	✓ (діти у віці ≥3 роки)	✓ (діти у віці ≥2 роки)	✓ (діти у віці ≥2 роки)
Зміна дози за ниркової дисфункції	х	✓ (за помірної і тяжкої дисфункції)	3 обережністю за тяжкої дисфункції	х	✓ (за помірної і тяжкої дисфункції)	х
Зміна дози за печінкової дисфункції	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	х
Зміна дози в літніх пацієнтів	х	х (за нормальної ниркової функції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої помірної чи тяжкої дисфункції)	х
Взаємодія з їжею	✓ (приймати натщесерце)	х	х	Не зазначено	х	х
Застосування при вагітності та лактації	3 обережністю	3 обережністю	х	х	3 обережністю	х
Клінічно значущі лікарські взаємодії	х	х	х	Так (антациди)	Малоймовірно (немає доступних даних)	Можливі (з інгібіторами CYP3A4 і CYP2D6)
Взаємодія з алкоголем	х	3 обережністю	х	Не зазначено	3 обережністю	х
Здатність керувати автомобілем, механізмами під час лікування (тобто відсутність седативного потенціалу)	✓	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	(з обережністю – можлива сонливість)	✓ (порушення малоймовірно)	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	✓ (з обережністю – можлива сонливість)
Протипоказання	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає
Кількість властивостей АГП, рекомендованих ARIA	10	6	6,5	9,5	6,5	6,5

Wang XY et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther Clin Risk Manag. 2016 Apr 13; 12:585-97

маси до 450 Да проникнення крізь ГЕБ зменшується в 100 разів. Таким чином, біластин має найменший ступінь дифузії та ймовірність проникнення крізь ГЕБ в порівнянні з дезлоратадином і лоратадином. Це обов'язково треба мати на увазі при виборі АГП для тривалого застосування, особливо за необхідності призначення більш високих доз, коли препарат накопичується в ЦНС. Так, під час розгляду залишкових явищ АГП на прикладі дифенгідраміну (50 мг) і кетотифену (1 мг) було доведено, що період напіврозпаду цих речовин у головному мозку приблизно в п'ятеро довший, ніж у плазмі, і становить 30 і 45 год відповідно. Звідси кумулятивний ефект і виражена седативна дія: порушення циркадного циклу сну й неспання, сонливість, порушення працездатності та уваги. Тому правильний вибір препарату забезпечує високий рівень якості життя пацієнта і хороший комплаєнс, оскільки більшість хворих на АЗ незадоволені результатами лікування.

Задоволеність пацієнтів лікуванням АР

Третина пацієнтів з АР незадоволені одержуваною терапією. З них 44% хотіли б більш швидкого полегшення симптомів, а 55% – тривалішої дії препарату. 2/3 хворих цікавляться найновішими препаратами для лікування алергії, які, можливо, були б ефективнішими і добре переносились, а 26% пацієнтів постійно шукають «свій» препарат, постійно їх змінюючи без рекомендацій лікаря.

З точки зору еволюції розвитку АГП, біластин є найновішою молекулою, яку було синтезовано в 2010 р. – останньою з цієї групи препаратів. Таким чином, біластин – це найновіший АГП-II з найбільшою кількістю властивостей із тих, що, відповідно до міжнародних рекомендацій ARIA, мають бути в сучасного антигістамінного засобу.

Експерти (Wang X.Y. et al., 2016) у своєму дослідженні визнали біластин відповідним критеріям ARIA.

Автори порівняли кілька АГП між собою, нараховуючи їм по 0,5 бала за кожну відповідність критеріям ARIA. У результаті біластин отримав 10 балів, фексофенадин – 9,5 бала, дезлоратадин, ебастин, левоцетиризин і лоратадин – по 6,5 бала, цетиризин – 6 балів (табл.).

Згідно із зазначеними критеріями біластин має низку переваг:

- максимальна селективність H₁-рецепторів;
- не метаболізується в печінці, тому не взаємодіє з алкоголем, іншими лікарськими засобами, що дуже важливо для пацієнтів із супутньою патологією та при тривалому лікуванні алергічного захворювання;
- рекомендований при АР, кон'юнктивіті та кропив'янці;
- дозволений у педіатричній практиці;
- не потребує корекції дози при нирковій та печінковій недостатності, у літніх пацієнтів;
- не впливає на здатність керувати транспортним засобом і не має протипоказань.

При виборі найбільш оптимальних АГП-II необхідно враховувати багато факторів, зокрема безпеку та ефективність препарату, його вплив на психомоторні функції, наявність седативного ефекту. І як показали результати численних досліджень, біластин є кращим вибором завдяки своїй ефективності, безпеці, придатності для різних популяцій пацієнтів і відсутності седації.

Згідно з алгоритмом вибору АГП-II на підставі профілю пацієнта біластин може бути рекомендований пацієнтам із супутньою патологією, у разі порушення функції нирок або печінки, а також особам, професійна діяльність яких потребує високого рівня концентрації уваги.

За висновком експертів ARIA, біластин, завдяки своїм фармакологічним особливостям, результативності, безпеці та фармакодинамічним

властивостям, відповідає критеріям EAACI/ARIA щодо лікарських засобів, які застосовуються в терапії АР.

Оригінальним препаратом біластину на фармацевтичному ринку України є Ніскар®. Він добре себе зарекомендував і відповідає всім критеріям вибору оптимального АГП, який дає можливість взяти під контроль найпоширеніші АЗ.

Ніскар® – оригінальний препарат біластину

- Відповідає вимогам ARIA і CONGA щодо сучасних АГП.
- Високоселективний щодо H₁-рецепторів.
- Ефективний для симптоматичного лікування АР, кон'юнктивіту і кропив'янки, що було доведено в ході низки клінічних досліджень.
- Швидке купірування симптомів – уже через 1 год, тривалий період дії – 24 год, що дає можливість використовувати його всього 1 раз на добу, тим самим підвищуючи прихильність пацієнтів до лікування.
- Не має седативної дії, негативного впливу на когнітивні функції та здатність керувати транспортом.
- Відсутні лікарські взаємодії.
- Можна застосовувати в дітей і літніх пацієнтів із супутньою патологією.

Підготувала Ірина Чумак



НІКСАР®

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



БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ¹⁻³

- Біластин — сучасний H_1 -антигістамінний препарат 2-го покоління⁴
- Ефективний для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{5, *}
- Швидкий початок та тривалий період дії⁶
- Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо^{*, **}
- Покращує якість життя, що пов'язана зі станом здоров'я (HRQoL: Health-Related Quality of Life) у пацієнтів як з АР, так і з ХК^{2, 3}
- Відсутність метаболізму (CYP450)^{*, ***, *}
- Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку^{*}
- Один з найнижчих показників зайнятості H_1 -рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H_1 -АГП 2-го покоління^{7, 8}
- Коригування дози не потрібне пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок^{****} або печінки^{*}
- Не впливає на здатність керування автотранспортом^{9, 10, *, #, ##}
- Не впливає на психомоторні функції^{11, *, ##, ###}
- Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем^{12, *, ##, +}
- Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцево-судинних ефектів^{13, *, ++}

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019. ** У клінічних дослідженнях. Побічні реакції: сонливість - часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), втомлюваність - іноді ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$). *** Дослідження in Vitro. **** Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів Р-глікопротеїнів у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного до важкого ступеня тяжкості*. # У клінічному дослідженні. Проте пацієнтів слід інформувати про те, що в окремих випадках препарат може викликати сонливість і, таким чином, впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами*. ## Ліцензована доза біластину в Євросоюзі та Україні становить 20 мг один раз на добу*. ### У клінічних дослідженнях*. + У порівнянні плацебо плюс алкоголь*. ++ У клінічних дослідженнях. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: іноді ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).¹ Jáuregui I et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23. ² Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65. ³ Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:516-28. ⁴ Zuberbier T et al. Allergy. 2018;73:1393-1414. ⁵ Scaglione F. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005. ⁶ Horak F, et al. Inflamm Res. 2010; 59:391-398. ⁷ Jauregui I, et al. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:89-98. ⁸ Farre M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:970-980. ⁹ Conen S et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23. ¹⁰ Demonte A et al. Eur Rev Pharmacol Sci. 2018;22(3):820-828. ¹¹ Garcia-Gea C et al. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:675-85. ¹² Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32. ¹³ Tyl B et al. J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.

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. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістикс 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 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01**

