



НИКСАР®

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



БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ¹⁻³

- Біластин — сучасний H₁-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 H₁-рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H₁-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 ($\geq 1/1\,000$ 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 ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$)*. ¹ Jáuregui I et al. J Invest 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;65:156-28. 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 Логістікс енд Сервісес С.рЛ. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (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**



Вибір антигістамінного препарату при лікуванні алергічного риніту

У ході Міжнародного форуму «Респіраторна медицина – виклики 2021», що відбувся 14-15 травня, було обговорено провідні проблеми сьогоденної пульмонології й алергології, зокрема лікування коронавірусної пневмонії, антибіотикорезистентність респіраторних патогенів і нюанси останніх рекомендацій фахових товариств. Захід зібрав велику кількість оториноларингологів, пульмонологів, сімейних лікарів, терапевтів, педіатрів і лікарів інших спеціальностей, які цікавляться цими питаннями.

Віцепрезидентка ГО «Асоціація алергологів України», доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська (ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ) нагадала слухачам, що зростання поширеності алергічних захворювань у промислово розвинених країнах триває вже понад 50 років. Наразі на алергічний риніт (АР) страждає 10-30% населення, а довічна поширеність кропив'янки перевищує 20%. Навіть серед дітей шкільного віку сенсibilізація до одного чи більше алергенів наближається до 40-50%.

Згідно з рекомендаціями ARIA, першим етапом терапії АР і хронічної кропив'янки виступають антигістамінні препарати (АГП). У світі доступно понад 45 АГП, які становлять найбільший клас препаратів, що застосовується в лікуванні алергічних захворювань. Механізм дії АГП пов'язаний із взаємодією з рецепторами медіатора алергічних реакцій негайного типу – гістаміну. З часу першого опису фізіологічної та патологічної дій гістаміну минуло вже понад 100 років, а від початку клінічного застосування АГП – більш як 70 років, отож можна сказати, що натеper АГП відмінно вивчені. Н₁-АГП діють як зворотні агоністи, котрі об'єднують і стабілізують неактивну конформацію Н₁-рецепторів, зміщуючи рівновагу в бік неактивного стану. Протягом більш ніж 50 років ці препарати описували як антагоністи чи блокатори Н₁-рецепторів, але ці застарілі терміни не відображають істинний механізм дії зазначених засобів.

АГП поділяють на покоління: препарати I покоління ще називають «старими» та «седативними», а препарати II покоління – «неседативними». Перевагу варто віддавати АГП II покоління, оскільки їм притаманні кращі показники співвідношення ефективність/безпека, ніж для АГП I покоління. Крім того, в АГП II покоління відсутні антихолінергічні та седативні побічні ефекти.

Таблиця 1. Побічні ефекти АГП I покоління				
Н ₁ -гістамінові рецептори в центральній нервовій системі	Мускаринові рецептори	Серотонінові рецептори	α-адренорецептори	Іонні канали в серці
• зниження уваги, пізнавальної здатності, пам'яті, психомоторних здібностей • седация	• сухість у роті • затримка сечі • тахікардія	• посилення апетиту • збільшення маси тіла	• запаморочення • постуральна гіпотензія	• подовження інтервалу QT • шлуночкові аритмії

Такі відмінності пов'язані з тим, що препарати I покоління вільно проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і з'єднуються з Н₁-рецепторами, розташованими на постсинаптичних мембранах гістамінергічних нейронів усієї центральної нервової системи. З АГП I покоління пов'язана низка ризиків. Зокрема, ці препарати зменшують тривалість фази швидкого сну, погіршують навчання та знижують ефективність роботи, мають кардіотоксичну дію, асоціюються з дорожньо-транспортними пригодами та нещасними випадками в цивільній авіації, а також із самогубствами в дітей і дорослих, випадками смерті немовлят або дітей раннього віку внаслідок ненавмисного передозування (Church M.K. et al., 2010). Відповідно до позиційного документа GA(2)LEN, рекомендовано обмежити безрецептурний продаж АГП I покоління та їх самостійне застосування для лікування алергічних захворювань, особливо зважаючи на те, що препарати II покоління характеризуються кращим співвідношенням користь/ризик і широко доступні за конкурентними цінами.

Побічні ефекти Н₁-АГП I покоління можуть бути різними; це залежить від виду рецепторів, через які реалізується побічна дія (табл. 1).

Натомість АГП II покоління практично не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, що було підтверджено за допомогою позитронно-емісійної томографії. Завдяки цьому візуалізаційному методу було встановлено новий стандарт

АГП і визначено, що окупація цими препаратами Н₁-рецепторів центральної нервової системи (Н1РО) може бути безпосередньо пов'язана з функціями останньої, передусім із седациєю, сонливістю та порушенням працездатності. Важливість Н1РО як показника неседативних властивостей АГП було визнано консенсусною групою з питань АГП нового покоління (CONGA).

Як уже було сказано, для вимірювання Н1РО використовується позитронно-емісійна томографія з міченим докспеіном. На основі визначеного показника всі АГП поділяють на неседативні (<20%), менш седативні (20-50%) та седативні (>50%). Серед неседативних АГП Н1РО біластину перорально й олопатадину в очних краплях становить близько 0, а отже, ці АГП можна віднести до препаратів, які не проникають у центральну нервову систему (Kawauchi H. et al., 2019). Натомість для таких широко застосовуваних препаратів, як лоратадин і дезлоратадин, цей показник є вищим і становить 6,47±10,50% після перорального прийому 5 мг дезлоратадину та 13,80±7,00% після перорального прийому 10 мг лоратадину (Nakamura T. et al., 2019).

Деякі речовини, в тому числі АГП II покоління, потрапляють до центральної нервової системи через мозковий кровообіг і пасивно переносяться в ендотелій – частину гематоенцефалічного бар'єра. Утім, оскільки вони є субстратами Р-глікопротеїну, то активно ретроградно транспортуються до мозкового кровообігу, тому з Н₁-рецепторами мозку



I.V. Гогунська

зв'язується лише мінімальна кількість діючої речовини. Коли ж препарати не є субстратами Р-глікопротеїну, як-от АГП I покоління, вони не видаляються з мозку й тісно зв'язуються з відповідними рецепторами (Kawauchi H. et al., 2019; Ciado P. et al., 2010). Проте рівень впливу Р-глікопротеїну на проникнення препаратів у мозок залежить від хімічної структури молекули. На процес проникнення молекул медикаменту крізь гематоенцефалічний бар'єр впливають гідрофобність, молекулярна маса, електричний заряд, взаємодія з ферментами цитохрому Р450, наявність енантіомерів тощо. Наприклад, деякі лікарські засоби з низькою молекулярною масою (<400 Да) можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр за допомогою пасивної дифузії. При збільшенні молекулярної маси молекули з 300 до 450 Да проникнення в мозок зменшується в 100 разів (Pardridge W.M. et al., 2012). Молекулярні маси основних АГП є такими: дезлоратадин – 310,8 Да, левоцетиризин – 388,9 Да, біластин – 463,6 Да. Отже, молекулярна маса біластину є найбільшою, що додатково запобігає проникненню крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Показники Н1РО неседативних, менш седативних і седативних АГП певною мірою пропорційні їхній концентрації в плазмі крові: наростання вмісту препарату асоціюється з підвищенням здатності до проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр. Однак це не стосується біластину, який не проникає в мозок: його Н1РО стало є наближеним до 0.

Слід зауважити, що седативним АГП притаманні залишкові ефекти. На прикладі дифенгіраміну та кетотифену було доведено, що період напіврозпаду препаратів у мозку приблизно в 5 разів більший, аніж у плазмі. Крім того, седативні АГП впливають на циркадний цикл сну та бадьорості, причому сонливість і порушення працездатності проявляються на наступний день як післядія (Yanai K. et al., 2016; Church M. et al., 2010).

Дослідження В.Ф. Марпле та співавт. (2007) виявило, що майже третина пацієнтів не повністю задоволена призначеними їм ліками для терапії АР. Із них 55% бажали би, щоб полегшення стану тривало довше, а 44% – щоб покращення наставало швидше. Майже 2/3 респондентів зацікавлені в тому, щоб отримати призначення нового лікарського засобу для терапії АР, а 26% учасників дослідження постійно пробують нові препарати, щоби знайти найефективніші. Тобто можна сказати, що проблема оптимального лікування хворих на АР дотепер не розв'язана.

Молекула біластину, створена 2010 року, є найновішою молекулою АГП II покоління. Перевагами біластину порівняно з іншими АГП II покоління є найвища селективність стосовно Н₁-рецепторів, можливість застосування при алергічному ринокон'юнктивіті, відсутність метаболізації в організмі, потреби в корекції дози в осіб із печінковою та нирковою недостатністю й у літніх людей, клінічно значущих міжлікарських взаємодій і взаємодій з алкоголем, а також впливу на здатність керувати автомобілем. Загалом біластину притаманно 10 властивостей, рекомендованих ARIA для оптимального АГП. Для прикладу: цетиризин має лише 6 таких властивостей, а лоратадин, дезлоратадин і левоцетиризин – по 6,5 (табл. 2) (Wang X.Y. et al., 2016).

Це робить біластин препаратом вибору для лікування пацієнтів з алергічними захворюваннями. За висновком експертів ARIA, завдяки фармакологічним особливостям, високій ефективності та безпеці, фармакодинамічним характеристикам біластин відповідає рекомендованим критеріям EAACI/ARIA для лікарських засобів, які застосовуються для лікування АР (Bousquet J. et al., 2012).

Отже, вибір оптимального АГП II покоління залежить від багатьох факторів, зокрема від співвідношення безпеки й ефективності, впливу на психомоторні функції, здатності чинити седативну дію. Результати досліджень показують, що біластин є найкращим вибором у зв'язку з відмінними характеристиками: високою ефективністю та безпекою, відсутністю седативної дії.

Підготувала Лариса Стрільчук



Таблиця 2. Відмінності в клінічних профілях АГП II покоління						
Характеристика	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левоцетиризин	Лоратадин
Селективність щодо Н ₁ -рецепторів	+++	+	++	+	++	+
Афінність до Н ₂ /Н ₃ -рецепторів	±	±	±	±	±	±
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	±	++	+++
t _{max} , год	1,3	1,0	3,0	1-3	0,9	1,0-1,5
t _{1/2α} , 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 віком ≥1 рік)	✓ (діти віком ≥3 роки)	✓ (діти віком ≥2 роки)	✓ (діти віком ≥2 роки)
Зміна дози за ниркової дисфункції	х	✓ (за помірної й тяжкої дисфункції)	З обережністю за тяжкої дисфункції	х	✓ (за помірної й 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	З обережністю	З обережністю	х	х	З обережністю	х
Клінічно значущі лікарські взаємодії	х	х	х	Так (антациди)	Малоймовірні (немає доступних даних)	Можливі (з інгібіторами CYP3A4/CYP2D6)
Взаємодія з алкоголем	х	З обережністю	х	Не зазначено	З обережністю	х
Здатність керувати автомобілем, механізми під час лікування (тобто відсутність седативного потенціалу)	✓	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	✓ (з обережністю – можлива сонливість)	✓ (порушення малоймовірне)	✓ (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 X.Y. 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.