

А.Є. Богомолов, д.м.н., професор кафедри фізіотерапії з курсом клінічної імунології та алергології  
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

# Антигістамінні препарати II покоління: як уникнути небажаних лікарських взаємодій

**Проблема алергічних захворювань є надзвичайно актуальною через її велику медико-соціальну значущість. Згідно з оцінками Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI), до 2025 року хронічні алергічні захворювання матиме половина населення Європейського Союзу. Це потребує застосування ефективних антигістамінних засобів, безпечних за тривалого їх використання. Загалом пошук ідеального антигістамінного препарату (АГП) має проводитися з урахуванням таких критеріїв: максимальна селективність щодо  $H_1$ -рецепторів, метаболічна нейтральність, мінімальний ризик розвитку побічних ефектів, а також небажаних взаємодій з іншими лікарськими засобами. Чи відповідають сучасні АГП зазначеним вимогам? Чи можна обрати серед них препарат з оптимальними характеристиками?**



А.Є. Богомолов

Добре відомо, що основний первинний медіатор алергічних реакцій I типу – гістамін. Ендогенний гістамін утворюється шляхом декарбоксилювання амінокислоти гістидину та накопичується в базофілах. Після вивільнення гістамін підвищує проникність капілярів і венул, розширює дрібні та звужує великі судини, спричиняє набряк, розвиток уртикарії, появу свербіжжю, скорочення гладеньких м'язів бронхів, гіперсекрецію слизу [1].

Блокування  $H_1$ -гістамінових рецепторів АГП дозволяє нівелювати біологічну дію гістаміну.

## Характеристики АГП

АГП II покоління мають низку небажаних побічних ефектів, зумовлених їхньою низькою специфічністю до  $H_1$ -рецепторів і впливом на мускаринові рецептори ацетилхоліну (сухість слизових оболонок, затримка сечі, тахікардія, підвищення апетиту тощо), нетривалою дією (потребують 2-4-кратного застосування), ліпофільністю, високим проходженням через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) (виражена седативна дія), розвитком тахіфілаксії (швидке звикання та зниження ефекту). Застосування АГП I покоління обмежується їхніми побічними ефектами, а також несприятливою взаємодією з алкоголем, психотропними та снодійними засобами.

АГП II покоління, впроваджені в клінічну практику у 80-ті роки ХХ ст., характеризуються слабкою взаємодією з іншими системами природних біологічно активних амінів (серотонін, дофамін, норадреналін). Вони обмежено проникають через ГЕБ, у зв'язку із чим отримали назву неседативних АГП. Незважаючи на клінічну ефективність, деякі представники АГП II покоління (терфенадин та астемізол) довелося вилучити з ринку через ризик виникнення загрозливих для життя форм серцевих аритмій унаслідок реакцій міжлікарської взаємодії [1].

Антиалергічні властивості АГП безпосередньо залежать від здатності активної речовини (біластину, дезлоратадину, фексофенадину, цетиризину тощо) утворювати комплекси з  $H_1$ -підтипом рецепторів гістаміну. Слід зазначити, що АГП не є конкурентними антагоністами  $H_1$ -рецепторів і зв'язуються з ними в місцях, відмінних від гістаміну. Їхня дія пов'язана не із чистою блокадою  $H_1$ -рецепторів, а з їхніми конформацією та стабілізацією в неактивному стані (зворотний агонізм), що перешкоджає їхній агоніст-індукованій активації.

З представників АГП II покоління найвищу спорідненість до  $H_1$ -рецепторів має біластин (табл. 1). Водночас завдяки незначному проникненню через ГЕБ біластин характеризується найнижчим рівнем зв'язування з  $H_1$ -рецепторами в головному мозку, що мінімізує ризик його несприятливого впливу на центральну нервову систему (ЦНС).

Характеристики	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Ебастин	Фексофенадин	Леводитиризин	Лоратадин
Селективність до $H_1$ -рецепторів	+++	++	+	++	+	++	+
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	+++	±	++	+++

У дослідженнях *in vitro* було показано високу специфічну афінність біластину до  $H_1$ -рецепторів за дуже низької афінності до інших рецепторів гістаміну ( $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ), серотоніну, брадикиніну, М-холіно- та адренорецепторів. За цим показником біластин утричі перевищує цетиризин і в 5 разів – фексофенадин.

Ефективність лікарської терапії АГП співвідноситься із часткою конформаційно змінених  $H_1$ -рецепторів гістаміну, тому підвищення дози АГП і збільшення локальної концентрації активної речовини в місці дії має забезпечувати посилення фармакодинамічних ефектів. Утім, зі збільшенням дози селективність дії АГП втрачається, а ризик розвитку токсичних побічних ефектів зростає. Це обмежує наші можливості щодо збільшення разової чи добової дози препарату.

## Сучасні вимоги до АГП

Тривалий практичний досвід застосування АГП, а також дані клінічних досліджень стали підґрунтям для створення переліку основних вимог до блокувальних  $H_1$ -рецепторів, висвітлених EAACI в погоджувальному документі ARIA: селективна блокада  $H_1$ -рецепторів, виражений антиалергічний ефект, швидке настання клінічного ефекту, значна тривалість дії (протягом 24 годин), відсутність тахіфілаксії, клінічно значимих взаємодій з їжею та лікарськими препаратами.

## Ключові аспекти безпеки АГП

Небажану взаємодію АГП з іншими лікарськими препаратами слід розглядати з таких позицій: залучення до печінкового метаболізму (вплив на печінкові ферменти системи P450), зв'язування з мембранними білками-переносниками печінки та нирок, взаємодія з Р-глікопротеїном (Рgp, ABCB1-білок), що міститься в епітеліоцитах тонкого кишечника, епітелії проксимального каналця нефрона й ендотелію ГЕБ.

Вплив на печінкові ферменти системи P450 є найвивченішим механізмом розвитку небажаної взаємодії між лікарськими засобами. Добре відомо, що в метаболізмі лікарських речовин беруть участь 8 основних ізоформ P450: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1.

Ізофермент CYP 3A4 бере участь у метаболізмі понад половини всіх відомих лікарських засобів і багатьох складових харчових продуктів, а відтак, має широкий спектр інгібіторів, включно з флавоноїдами фруктових соків (нарингін у грейпфрутовому, гесперидин в апельсиновому, рутин та кверцетин в яблучному). Випадків клінічно значущого поліморфізму CYP 3A4 не виявлено. Це свідчить про низьку варіабельність фармакокінетики лікарських речовин, що метаболізуються цим ферментом, передбачуваність клінічної відповіді та відсутність необхідності генотипування пацієнтів.

Для ізоферментів 2C9 та 2C19 характерний виражений поліморфізм (тобто наявність форм зі зниженою каталітичною активністю), що може спричинити сповільнення печінкового метаболізму.

Рівень печінкового метаболізму АГП асоціюється з ризиками їх небажаної взаємодії з іншими фармакологічними препаратами (табл. 2).

Вивчення ефектів біластину на моделях *in vitro* (мікросоми печінки) продемонструвало практично повну відсутність його впливу на активність різних ізоферментів цитохрому P450 [3].

Після одноразового застосування біластину (20 мг)  $\approx 95\%$  прийнятої дози виводиться

Таблиця 2. Фармакокінетичний профіль АГП II покоління (Wolthers O.D., 2013)

Антигістамінний препарат	Печінковий метаболізм
Біластин	Виводиться в незміненому вигляді
Дезлоратадин	Інтенсивно метаболізується, 10% виводиться в незміненому вигляді
Ебастин	Активно метаболізується
Цетиризин	Метаболізується неоксигеназним шляхом
Фексофенадин	Виводиться переважно в незміненому вигляді

в незміненому вигляді нирками (28,3%) і з жовчу (66,5%). Такий профіль елімінації суттєво знижує потенційний ризик взаємодії між препаратами. Оскільки біластин майже не піддається метаболізму, його дозу не потрібно коригувати в пацієнтів із порушенням функції печінки та нирок.

Транспортні білки на поверхні гепатоцитів та епітелію проксимального каналця нефрона здійснюють захоплення лікарських речовин із крові й перенесення їх до гепатоцитів, а також забезпечують їхню секрецію/реабсорбцію в ниркових каналцях. Взаємодія між лікарськими засобами на цьому рівні з відомих АГП характерна для фексофенадину й ебастину.

Основне завдання Р-глікопротеїну – здійснювати ефлюкс (тобто активно транспортувати назад до просвіту кишечника) поглинені лікарські речовини, перешкоджати реабсорбції лікарських речовин у нефроні та проникненню їх через ГЕБ. Ця захисна функція Р-глікопротеїну зумовлює зниження біодоступності багатьох АГП.

Щодо Р-глікопротеїну лікарська речовина може виступати як субстрат, інгібітор або активатор. Відомі АГП II покоління, як-от фексофенадин і біластин, є субстратами для Р-глікопротеїну. Взаємодією на рівні Р-глікопротеїну кишечника пояснюється низька біодоступність при пероральному прийомі фексофенадину (середнє значення 33-35%); біодоступність біластину за внутрішнього прийому становить 61%. Застосування цих АГП разом із лікарськими засобами, які є інгібіторами Р-глікопротеїну (кетоконазол, еритромицин або дилтіазем), може сприяти підвищенню їхньої біодоступності [5].

Активне виведення біластину та фексофенадину Р-глікопротеїном ендотелієм ГЕБ є причиною мінімального ризику седатії на тлі прийому цих препаратів. Саме біластин і фексофенадин із-поміж інших представників АГП II покоління мають мінімальний ризик побічних ефектів із боку ЦНС. Помітніший седативний ефект виявляє цетиризин.

Мінімальний вплив біластину та фексофенадину на ЦНС пояснюється також їхньою незначною проникністю через ГЕБ. Загалом проникність через ГЕБ залежить від градієнта концентрації, гідрофільних властивостей, розміру молекули та її заряду. Слід звернути увагу, що середня молекулярна маса АГП II покоління становить  $\approx 310$  Да, а молекулярні маси фексофенадину та біластину є значно більшими (501 і 463 Да відповідно) [6]. Молекула біластину, що має цвіттер-іонну структуру та несе одночасно позитивний і негативний заряд при фізіологічному значенні рН, погано проникає через ГЕБ до мозку.

Під час аналізу результатів клінічних випробувань II та III фаз (подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження) ефективності й безпеки АГП частота сонливості після застосування біластину 20 мг (3,52%) була зіставною з такою

при прийомі плацебо (2,86%). Для порівняння: цетиризин 10 мг (7,58%) і левоцетиризин 5 мг (6,08%) зумовлювали значно вищу ( $p < 0,05$ ) частоту сонливості, ніж плацебо. Частота появи сонливості на тлі прийому 10 мг цетиризину була значно вищою ( $p < 0,001$ ), ніж при використанні біластину 20 мг (табл. 3) [7].

Таблиця 3. Небажані центральні ефекти (сонливість) АГП II покоління

	Плацебо	Леводитиризин	Цетиризин	Біластин
Сонливість	2,86%	6,08% $p < 0,05$	7,58% $p < 0,05$	3,52% NS*

Примітка: NS\* – відмінності статистично незначущі.

Біластин (20-80 мг) не посилює дії етанолу на ЦНС. Психомоторні реакції після одночасного прийому етанолу та біластину в дозі 20 мг були схожими на такі після одночасного прийому етанолу та плацебо [4]. Не спостерігалось посилення інгібувального впливу лоразепаму на ЦНС за його одночасного прийому з біластином у дозі 20 мг.

## Фактори, які впливають на біодоступність біластину

Біластин швидко всмоктується натще, втім, його всмоктування сповільнюється в разі одночасного прийому з їжею. Біодоступність біластину в разі перорального прийому знижується на 30% при вживання їжі з високим вмістом жиру та на 25% – продуктів із низьким вмістом жиру [8]. Саме тому цей препарат рекомендується приймати щонайменше за 1 години до чи не раніше ніж через 2 години після вживання їжі.

В разі одночасного прийому біластину в дозі 20 мг і грейпфрутового соку біодоступність цього АГП знижується. Механізм цієї взаємодії полягає у пригніченні білка-переносника OATP1A2, для якого біластин є субстратом. Було показано, що одночасне застосування біластину та грейпфрутового соку (240 мл) значно зменшує біодоступність біластину, не змінюючи параметрів розподілу та виведення. Значення  $C_{max}$  та AUC були на  $\approx 33$  і 24% нижчими відповідно для пацієнтів, які отримували біластин разом із соком, порівняно з відповідними показниками для препарату, який приймали з водою [9].

## Висновки

Сьогодні одним із найбезпечніших АГП II покоління є біластин. Цей препарат характеризується відсутністю седативного ефекту порівняно із цетиризином, а також мінімальною лікарською взаємодією порівняно із фексофенадином. Він майже не метаболізується ферментними системами організму, тому його дозу не потрібно коригувати в пацієнтів із порушенням функції печінки та нирок.

В Україні оригінальний біластин представлено компанією Berlin-Chemie під назвою Ніксар® у двох лікарських формах: таблетки 20 мг – Ніксар®, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 10 мг – Ніксар® 10 мг. У двох формах препарату є показання для застосування при симптоматичному лікуванні алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілолітнього) і кропив'янки. Ніксар® 10 мг показаний дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг, Ніксар® у дозі 20 мг – дорослим і дітям від 12 років. Для полегшення симптомів алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки рекомендується застосовувати 1 раз на добу.

Список літератури знаходиться в редакції.



# НІКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат  
для усунення симптомів сезонного та цілорічного  
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки 1,+, 2, ++

Тепер доступний  
у таблетках,  
що диспергуються  
в ротовій порожнині<sup>1</sup>



1  
таблетка  
НА ДОБУ  
10 мг<sup>1</sup>

1  
таблетка  
НА ДОБУ  
20 мг<sup>2</sup>

## Ніксар®

### 10 мг

Призначений для застосування дітям віком  
від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг (kg).

Біластин

10 таблеток,

що диспергуються в ротовій порожнині

Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

від 6 до 11 років<sup>1</sup>

## Ніксар®

Біластин

10 таблеток

Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

з 12 років<sup>2</sup>

## Біластин 1 раз на добу для дітей (10 мг<sup>1,+</sup>), підлітків та дорослих (20 мг<sup>2,++</sup>)

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластин 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. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». 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 такою 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. Спосіб застосування та дози. Дітям віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг: 10 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-ліктопротейду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. 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'Акваля (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01.

Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Дітям віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг: 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірними або тяжкими порушеннями функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-ліктопротейну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваля (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджений Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01.

UA\_NIX-012-2023\_V1\_Print. Затверджено 26.05.2023

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні:  
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88.

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI