

Совет экспертов: «Новое в аллергологии»

13 июня 2017 г. в Москве состоялся Совет экспертов по теме «Новое в аллергологии» в составе: профессора Н.И.Ильиной, профессора А.В.Емельянова, доцента Н.П.Княжеской, профессора А.С.Лопатина, профессора Н.М.Ненашевой, профессора Ю.Н.Перламутрова, профессора В.М.Свиштушкина при поддержке ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини».

Для цитирования: Совет экспертов: «Новое в аллергологии». Дерматология [Прил. к журн. Consilium Medicum]. 2017; 3: 5–7.

Council of experts: "New points in allergology"

For citation: Council of experts: "New points in allergology". Dermatology [Suppl. Consilium Medicum]. 2017; 3: 5–7.

Резолюция Совета экспертов

Аллергический ринит (АР) и крапивница – распространенные аллергические заболевания, которые могут оказывать выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. По данным популяционных эпидемиологических исследований, распространенность АР составляет 20%, крапивницы – 15–20% [1].

АР – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее часа двумя и более симптомами. В большинстве случаев проявления ринита носят круглогодичный характер с сезонным ухудшением состояния [2].

Крапивница (от лат. *urtica* – крапива) – группа заболеваний, характеризующаяся развитием волдырей и/или ангиоотеков [2].

Стандарты лечения

По причине центральной роли гистамина в аллергических реакциях антигистаминные средства имеют ключевое значение в лечении многих аллергических состояний, включая АР [3] и крапивницу [4].

Аллергический ринит

Стандарты лечения АР утверждены в международных согласительных документах ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma – Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму). Данные рекомендации в последний раз были обновлены в 2010 г. [3]. Российские федеральные клинические рекомендации по лечению аллергического ринита (2014 г.) [2] практически полностью соответствуют рекомендациям ARIA.

Блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов занимают важнейшее место в симптоматической терапии АР. Согласно российским и международным рекомендациям, для терапии 1-й линии должны использоваться пероральные H₁-антигистаминные средства II поколения, не вызывающие седативного эффекта и не взаимодействующие с ферментами системы цитохрома P450. В том случае, когда доступны антигистаминные препараты II поколения, использование пероральных H₁-антигистаминов I поколения, несмотря на эффективность, не рекомендовано по причине их седативных и антихолинергических свойств [2, 3]. Также установлена низкая эффективность антигистаминных средств I поколения по анализу эффективности затрат (стоимость лечения увеличивается из-за вызываемой ими седации). С точки зрения благоприятного соотношения эффективность/безопасность целесообразным является применение антигистаминных средств II поколения [2].

Крапивница

Объединенные международные рекомендации по лечению крапивницы разработаны Азиатской академией дерматологии и венерологии (AADV), Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (EAACI), Гло-

бальной аллергологической и астматической сетью Европы (GA2LEN), Европейским дерматологическим форумом (EDF) и Всемирной организацией по аллергии (WAO) и обновлялись в последний раз в 2013 г. [4]. Российские федеральные клинические рекомендации по лечению крапивницы (2014 г.) [2, 5] практически полностью соответствуют международным EAACI/GA2LEN/EDF/WAO.

Основными средствами для лечения крапивницы являются блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов. Применение современных H₁-антигистаминных препаратов II поколения более предпочтительно по сравнению с препаратами I поколения, что основывается на высоком уровне доказательности [4]. H₁-антигистаминные средства II поколения рекомендуется использовать в качестве препаратов 1-й линии терапии крапивницы (сильная рекомендация, высокое качество доказательств), причем данные средства следует принимать регулярно, а не по потребности. Применение H₁-антигистаминных препаратов I поколения в лечении хронической крапивницы, кроме отдельных случаев, не рекомендовано (сильная рекомендация, высокое качество доказательств). В случае неэффективности стандартной дозы возможно повышение дозы блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов II поколения вплоть до 4-кратной. Данная рекомендация эффективна как в случае хронической спонтанной, так и индуцируемой крапивницы. Однако необходимо помнить, что повышение дозы H₁-антигистаминных препаратов II поколения не зарегистрировано в инструкциях по их применению, т.е. имеет статус off label [2, 5].

Никсар® (биластин)

В клинической практике биластин – новейшая молекула в ряду II поколения блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов. Данное оригинальное соединение успешно вошло в клиническую практику в Европе в 2010 г. В России биластин зарегистрирован в 2016 г. под торговым наименованием Никсар® в дозировке 20 мг (таблетки). Препарат Никсар® показан для симптоматического лечения АР (сезонного и круглогодичного) и крапивницы у взрослых и детей старше 12 лет [6]. Отличительными чертами биластина являются высокая эффективность, не уступающая таковой других широко применяющихся блокаторов H₁-рецепторов II поколения в сочетании с благоприятным профилем безопасности.

Фармакологическая характеристика

Биластин – производное бензимидазолпиперидина, обратный агонист гистаминовых H₁-рецепторов, связывающийся с ними селективно и с высокой аффинностью (превышающей таковую цетиризина в 3 раза и фексофенадина в 5 раз [7]). Биластин стабилизирует H₁-рецепторы в их неактивной конформации, что препятствует опосредованной ими реализации эффектов гистамина. При низких концентрациях гистамина биластин ведет себя как конкурентный блокатор гистаминовых H₁-рецепторов, при высоких – как неконкурентный. Молекула биластина не

взаимодействует с другими подтипами гистаминовых рецепторов, М-холинорецепторами, адренорецепторами, серотониновыми, брадикининновыми, лейкотриеновыми и другими типами рецепторов. В доклинических исследованиях на моделях *in vitro* и *in vivo* показана антигистаминная, противоаллергическая [7] и противовоспалительная [8] активность биластина. Последняя обусловлена его способностью подавлять высвобождение гистамина, интерлейкина (ИЛ)-4 и фактора некроза опухоли α , что продемонстрировано *in vitro* в моделях спонтанной и индуцированной дегрануляции тучных клеток и нейтрофилов человека [8].

При приеме внутрь биластин быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1,3 ч и начиная действовать в течение 1-го часа [6, 9]. Кумуляции при повторных приемах биластина не наблюдается. Примечательной особенностью является практически полное отсутствие метаболизма и взаимодействия биластина с ферментами системы цитохрома [6], что означает отсутствие лекарственных взаимодействий на уровне печени. Продолжительность действия биластина составляет не менее 24 ч [9], что позволяет принимать его 1 раз в сутки [6]. Коррекция дозы биластина при нарушениях функции печени, нарушениях функции почек, а также у лиц пожилого возраста не требуется [6].

Будучи субстратом Р-гликопротеина, биластин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, вследствие чего не взаимодействует с гистаминовыми H_1 -рецепторами головного мозга и не вызывает седативного эффекта, а также не потенцирует центральные эффекты средств, угнетающих центральную нервную систему – ЦНС (например, этанол, лоразепам).

В международных рандомизированных слепых клинических исследованиях у пациентов с АР биластин продемонстрировал эффективность, эквивалентную таковой цетиризина [10] и дезлоратадина [11] и превосходящую фексофенадин [9]; а также способность улучшать качество жизни, соотносящееся с облегчением симптомов аллергии. Биластин клинически и статистически значимо уменьшал как субъективную оценку симптомов, так и их выраженность, измеренную инструментально (объективно).

Выраженность эффекта биластина при АР в стандартных 2-недельных исследованиях была эквивалентна таковой цетиризина и дезлоратадина, а по длительности и надежности действия разовой дозы в условиях повторяющейся провокации пыльцевым аллергеном в венской камере биластин превосходил фексофенадин в дозе 120 мг [9].

В стандартном клиническом исследовании у пациентов с крапивницей биластин демонстрировал эффективность в отношении уменьшения тяжести кожного зуда, а также количества и размера волдырей и областей гиперемии, не уступающую левоцетиризину [12]. У пациентов с холодовой контактной крапивницей биластин дозозависимо повышал порог холодовой чувствительности, а также снижал тканевые уровни гистамина, ИЛ-4 и ИЛ-8 через 1–3 ч после провокации холодом [13].

Профиль переносимости

Важным преимуществом биластина является его благоприятный профиль переносимости, характеризующийся отсутствием седативного эффекта [6], минимальным воздействием на психомоторную работоспособность [14] и вождение автомобиля [15]. В исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии показано, что биластин практически не занимает H_1 -рецепторы головного мозга, что является одним из самых низких показателей среди имеющихся антигистаминных средств [16]. Биластин также не потенцирует влияние этанола на ЦНС (в отличие от цетиризина) [17]. Применение биластина не ассоциируется с увеличением массы тела, антихолинергическими эффектами или отрицательным воздействием на сердечно-сосудистую систему [18]. Даже при применении в супратерапевтических дозах биластин не оказывает существенного влияния на интервал QT, в том числе и на фоне введения кетоконазола [19]. В сравнительных исследованиях применение биластина было связано со значительно более низкими показателями сонливости и усталости по сравнению с цетиризином [10, 20].

Никсар® (биластин) обладает свойствами оптимального H_1 -антигистаминного средства, которое может быть рекомендовано в качестве препарата выбора для лечения АР и крапивницы в соответствии с современными международными и отечественными клиническими рекомендациями [2–5, 14].

Заключение. Резолюция Совета экспертов

По итогам совещания эксперты пришли к согласованному мнению:

- АР и крапивница – социально значимые заболевания, приводящие к ощутимому снижению качества жизни.
- Правильный выбор антигистаминных средств имеет определяющее значение для эффективного лечения аллергии.
- Биластин – новый оригинальный неседативный препарат II поколения для симптоматического лечения сезонного и круглогодичного АР и крапивницы с доказанной в клинических исследованиях эффективностью.
- Отличительной чертой биластина являются благоприятный профиль его безопасности: отсутствие седативного эффекта и значимого воздействия на ЦНС, сопоставимость с плацебо по частоте возникновения побочных эффектов и возможность использования без коррекции дозы при нарушениях функции почек и/или печени любой степени тяжести, а также у лиц пожилого возраста. Помимо антигистаминной и противоаллергической активности биластин также обладает противовоспалительными свойствами [8].
- Биластин полностью соответствует требованиям, предъявляемым к антигистаминным препаратам международными рекомендациями по лечению АР и крапивницы.
- Целесообразны опубликование данной резолюции в ведущих научных журналах, на сайтах по соответствующим терапевтическим областям для привлечения внимания специалистов, а также направление в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.

Литература/References

1. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных. Рос. аллергол. журн. 2014; 3: 3–10. / Kozulina I.E., Kurbacheva O.M., Ilyina N.I. Allergiya segodnya. Analiz novykh epidemiologicheskikh dannykh. Ros. allergol. zhurn. 2014; 3: 3–10. [in Russian]
2. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Глав. ред. Р.М.Хайтов, Н.И.Ильина. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. / Allergologia. Federalnye klinicheskie rekomendatsii. Glav. red. R.M.Khaitov, N.I.Ilyina. M.: Farmarus Print Media, 2014. [in Russian]
3. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 466–76.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA[2] LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014; 69: 868–87.
5. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. / Federalnye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Delovoy ekspress, 2016. [in Russian]
6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Никсар® [рег. номер ЛП-003735-140716; утв. Минздравом России 14.07.2016]. / Instruktsiya po primeneniui lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Niksar® [reg. nomer LP-003735-140716; utv. Minzdravom Rossii 14.07.2016]. [in Russian]

7. Corcostegui R et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H₁-receptor antagonist. Receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D* 2005; 6 (6): 371–84.
8. Alvarez-Mon M et al. Bilastine a novel antihistamine that preferentially inhibits histamine and interleukin-4 release from human mast cells and granulocytes. *Allergy* 2009; 64 (Suppl. 90): 555. XXVIII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Warsaw (Poland) June 6–10, 2009. Abstract 1454.
9. Horak F et al. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res* 2010; 59: 391–8.
10. Kuna P et al. Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1338–47.
11. Bachert C et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy* 2009; 64 (1): 158–65.
12. Zuberbier T et al. 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 (4): 516–28.
13. Krause K et al. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013; 68: 921–8.
14. Bousquet J et al. World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1049–62.
15. Conen S et al. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 1517–23.
16. Farre M et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H₁-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 970–80.
17. García-Gea C et al. Psychomotor and subjective effects of bilastine, hydroxyzine, and cetirizine, in combination with alcohol: a randomized, double-blind, crossover, and positive-controlled and placebo-controlled Phase I clinical trials. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 120–32.
18. Bousquet J et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 131–9.
19. Tyl B et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 893–903.
20. Sastre J et al. 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: 121–30.