

Bilastino efektyvumas gydant alerginį rinokonjunktyvitą ir įvairios kilmės dilgėlinę

Laura Žilinskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Pastaruoju metu labai padaugėjo alerginėmis ligomis sergančių žmonių, o alerginės kvėpavimo takų ligos jau tampa globaline problema. Viena iš dažniausių alerginių ligų – alerginis rinitas, jo paplitimas per pastarąjį dešimtmetį stiprios ekonomikos šalyse padidėjo dvigubai ir siekia 10–25 proc. Alerginis rinitas (AR) – tai alergenų sukeltas ir Ig E nulemtas dažniausiai lėtinis nosies gleivinės uždegimas, kuriam būdingi vienas ar keli požymiai: nosies užburkimas, rinorėja, čiaudulys, nosies niežulys. Kita varginanti ir sutrikdanti socialinį gyvenimą, darbą, miegą liga yra dilgėlinė. Dilgėlinė paplitusi visuose pasaulio kraštuose, ja serga įvairaus amžiaus žmonės. Rizika susirgti dilgėline per gyvenimą kiekvienam žmogui yra 1–5 proc.

Didėjantis alerginių ligų paplitimas verčia mokslininkus ieškoti efektyvesnių, ne tik histamino, bet ir uždegimą slopinantį poveikį sukeliančių vaistų, kurie galėtų būti saugiai vartojami ilgą laiką.

Bilastinas yra antros kartos antihistamininis vaistas (H1 receptorių blokatorius), neseniai patvirtintas 28 Europos Sąjungos šalyse simptomiškai gydyti alerginiam rinokonjunktyvitui ir dilgėlinei.

H1 RECEPTORIŲ BLOKATORIŲ VIETA GYDANT ALERGINĮ RINITĄ

Alerginis atsakas susideda iš dviejų fazių. Pirmoji, ankstyvoji, prasideda per keletą minučių, pakartotinai organizmui susidūrus su alergenu. Tuo metu vyksta putliųjų ląstelių degranuliacija, išsiskiria aktyvūs mediatoriai: histaminas, proteazės, cisteinil leukotrienai (LT), citokinai (įvairūs interleukinai (IL-4,5,6), bradikininas, alfa tumoro nekrozės faktorius (TNF- α)), chemotaktiniai faktoriai, TAF ir granulocitų, makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GM CSF). Vėlyvoji fazė prasideda po 2–4 val. Suaktyvėjusios uždegimo ląstelės toliau išskiria mediatorius, sąlygojančius vietinę edemą, audinių pažeidimą ir tolesnę uždegimo eigą. Vykstant ankstyvosios fazės procesams, atsiranda čiaudulys, nosies niežulys, rinorėja, o prasidėjus vėlyvajai fazei, paburksta nosies gleivinė (obstrukcija).

Histaminas yra monoaminas, kurio daug sintetinama organizmo ląstelėse iš L-histidino. Tai vienas pagrindinių mediatorių, esantis putliųjų ląstelių ir bazofilų granulėse bei išsiskiriantis prisijungus alergenui prie ląstelės membranos paviršiuje esančio specifinio IgE. Histaminas sintetinamas ir enterochrominėse, skrandžio gleivinės ląstelėse bei išsiskiria veikiant gastrinui ir acetilcholinui. Histamino

biologinis poveikis pasireiškia jam sąveikaujant su keturių tipų receptoriais: H1, H2, H3 ir H4. Histamino H1 ir H2 receptoriai aprašyti 1990 metais, H3 ir H4 – prieš keletą metų. Histaminas daugiausiai dalyvauja alerginio uždegimo reakcijose. Jį kartu su kitais mediatoriais (triptaze, leukotrienais, prostaglandiniais) išskiria putliosios ląstelės ir bazofilai. Alerginių reakcijų metu išsiskiriančio histamino kiekis yra daug didesnis (mikrogramai), palyginti su kitų mediatorių kiekiu (pikogramai).

Taigi histamino, kaip pagrindinio mediatoriaus alerginio rinito patofiziologijoje, vaidmuo neginčijamas. Vaistai, kurie blokuotų ne tik histamino receptorių, bet ir kitus uždegimo mediatorius, pradėtų veikti greitai ir veikėtų ilgai, būtų daug efektyvesni gydant alergines ligas. Gydant alerginį rinitą, šie vaistai veiksmingiausiai lengvina alerginės reakcijos ankstyvosios fazės simptomus.

OPTIMALUS ANTROS KARTOS ANTIHISTAMINIS VAISTAS

Dabar pasaulyje vartojama daugiau nei 40 antihistamininių vaistų. Alerginėms ligoms gydyti jų išrašoma dažniausiai. Antros kartos antihistamininiai vaistai yra selektyvūs, neslopina ar tik menkai slopina CNS, jų poveikis gana greitas ir ilgalaikis. ARIA ir EAACI kelia išskirtinius reikalavimus šios grupės vaistams (lentelė).

Antihistamininiai vaistai, selektyviai blokuojantys H1 receptorių, dar vadinami H1 receptorių antagonistais, nes prisijungia ir stabilizuoja neaktyvią H1 receptoriaus formą. Jie nedaro įtakos histamino išsiskyrimui.

Antros kartos antihistamininiai vaistai mediatorių išsiskyrimą veikia keliais būdais: neleidžia kalcio jonams prasiskverbti pro putliųjų ląstelių ar bazofilų membraną arba trukdo viduląsteliniais kalcio jonams atsipalaiduoti iš ląstelės. Jie veikia ir leukotrienų, prostaglandinų, antitrombocitinio aktyvinančio faktoriaus gamybą vėlyvojoje reakcijų fazėje. Antros kartos antihistamininiai vaistai skiriasi savo chemine struktūra, šalutiniu poveikiu, pusinės eliminacijos laiku, pasiskirstymu audiniuose, metabolizmu ir antialerginiu poveikiu.

ŠALČIO DILGĖLINEI GYDYTI – BILASTINAS

Šalčio dilgėlinė pasireiškia migruojančio pobūdžio niežtinčiomis pūkslėmis, paprastai išnykstančiomis be pėdsakų per 1–24 val. Šalčio dilgėlinė atsiranda dėl šalto oro,

Lentelė. ARIA ir EAACI reikalavimai antihistamininiams vaistams

Farmakologinės savybės	<p>Efektyvi ir selektyvi H1 receptorių blokada</p> <p>Adityvus antialerginis poveikis – klinikinė nauda slopinant alergijos simptomus (vartojant su gliukokortikoidais astmos atveju)</p> <p>Antialerginių vaistų poveikio mechanizmai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mažina uždegimo mediatorių, adhezijos molekulių, citokinių koncentraciją nosies bei akių sekrete ir/ar • mažina uždegimo ląstelių skaičių odos, nosies ir akių audiniuose • antialerginis poveikis alergenų provokacinio mėginio ar kontakto su alergenu metu (pvz., žydėjimo sezonu) • antialerginis poveikis vartojant rekomenduojamą dozę • antialerginis poveikis vartojant kartu su kitais vaistais (dekongestantais, antileukotrienais) <p>Nėra kliniškai patvirtintos sąveikos su maistu, kitais vaistais, pernašos baltymais</p> <p>Nėra sąveikos su citochromu P4503A (CYP3A)</p> <p>Nėra nuo ligos priklausomų toksinių reakcijų</p>
Veiksmingumas	<p>Veiksmingi gydant pagal ARIA kriterijus nustatytą epizodinį ar nuolatinį alerginį rinitą</p> <p>Veiksmingi slopinant nosies simptomus, įskaitant nosies užburkimą</p> <p>Veiksmingi slopinant akių simptomus</p> <p>Astmos atveju:</p> <ul style="list-style-type: none"> • slopina astmos simptomus (trumpalaikiai tyrimai) • retina astmos paūmėjimus (ilgalaikiai tyrimai) • gerina plaučių funkciją <p>Turi būti atlikti veiksmingumo tyrimai vaikų ir vyresnių pacientų grupėse</p>
Šalutinis poveikis	<p>Neturi slopinamojo poveikio, poveikio pažinimo ir psichomotorinėms funkcijoms</p> <p>Neturi anticholinerginio poveikio</p> <p>Neskatina svorio augimo</p> <p>Neturi šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai</p> <p>Galima vartoti nėščioms ir žindančioms moterims</p> <p>Turi būti atlikti šalutinio poveikio tyrimai vaikų ir vyresnių pacientų grupėse</p>
Farmakodinamika	<p>Greitas poveikis</p> <p>Ilgas veikimas, klinikinis poveikis išlieka mažiausiai 24 valandas, vaistą galima vartoti vieną kartą per parą</p> <p>Maža tachiflaksijos tikimybė</p> <p>Turi būti atlikti kitų rinokonjunktyvitui gydyti vartojamų vaistų ir antihistamininių vaistų lyginamieji tyrimai</p>

vandens, vėjo, maisto sukkelto uždegimo mediatorių išsiskyrimo, iš kurių svarbiausias – histaminas.

Tyrimai rodo, kad naujos kartos antihistamininis preparatas bilastinas yra saugus ir veiksmingas vaistas šiai ligai gydyti. Vaistui būdingas ilgas poveikis (skiriamas tik kartą per dieną), jis neslopina CNS, reakcijos greičio, dėmesio koncentracijos, koordinacijos, nesustiprina alkoholio ir benzodiazepinų (lorazepamo) poveikio. Juo galima gydyti ligonius, sergančius bet kurio laipsnio kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumu. 2013 m. Vokietijoje K. Krause ir kiti mokslininkai paskelbė rezultatus tyrimo, kuriame vertintas įvairių bilastino dozių poveikis šalčio dilgėlinės simptomams bei uždegimo mediatorių koncentracijai. 12 savaičių trukusiam tyrime dalyvavo 20 šalčio dilgėline sergančių pacientų. Jiems buvo skirta vartoti placebo ar bilastino 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozėmis. Tyrimo duomenimis, efektyviai šalčio dilgėlinės simptomus mažino įprastinė 20 mg dozė, o padidinus ją iki 80 mg, gydymo rezultatai dar labiau pagerėjo. Gydant šia doze, 19 iš 20 pacientų simptomai sumažėjo, o 12 – visiškai išnyko. Vienas pacientas buvo atsparus gydymui. Histamino, interleukino (IL) 6, IL-8 ir alfa tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) koncentracijos pūkšlėse (nustatytos mikrodialize) po vienos ir trijų valandų nuo provokacijos šalčiu mėginio didinant bilastino dozę iki 80 mg reikšmingai mažėjo. Tyrimo metu ir po jo sunkių nepageidaujamų reakcijų nebuvo pastebėta. Svarbu ir tai, kad nuo didesnių nei įprasta (t. y. 20 mg) dozių – 40 ir 80 mg – šalutinių reiškinių dažnumas statistiškai reikšmingai nepadidėjo. Tyrimo rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad bilastinas – mažai nepageidaujamų reakcijų sukeliantis ir efektyviai šalčio dilgėlinės simptomus mažinantis vaistas, kurį galima vartoti didesnėmis nei įprastinė dozėmis.

APIBENDRINIMAS

Šiuolaikiniams antialerginiams vaistams keliamus klinikinio efektyvumo ir saugumo kriterijus visiškai atitinka naujasis H1 receptorių blokatorius bilastinas, kuris:

- pasižymi labai dideliu selektyvumu H1 receptoriams;
- nesąveikauja su serotonino, bradikinino, leukotrienų, kalcio, muskarino, adrenergiais receptoriais, todėl išvengiama daugelio kitiems antialerginiams vaistams būdingų nepageidaujamų reakcijų;
- nesąveikauja su citochromo P450 sistema ir nemetabolizuojamas žmogaus organizme;
- beveik neprasisakverbia pro hematoencefalinį barjerą;
- yra saugus ir puikiai toleruojamas;
- beveik visas išgertas bilastinas (99,5 proc.) nepakitęs pasišalina su išmatomis (67 proc.) ir šlapimu (33 proc.);
- esant inkstų disfunkcijai, metabolizmas ir ekskrecija praktiškai nepakinta, t. y. nepriklauso nuo glomerulų filtracijos greičio.
- efektyviai mažina šalčio dilgėlinės simptomus vartojant 20–80 mg dozėmis.

Dabar bilastinas yra registruotas gydyti epizodiniam ir nuolatiniam alerginiam rinokonjunktyvitui ir dilgėlinei. Rekomenduojama paros dozė – 20 mg.

LITERATŪRA

1. Opexa SmPC – žr. vvk.lt
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(Suppl 86): 160–8.
3. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med*. Feb 17 2004; 140(4): 278–89.
4. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459–66.
4. Shimamura T, Shiroishi M, Weyand S, et al. Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin. *Nature* 2011; 475: 65–70.
5. Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106 (Suppl 2): S2–5.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 8) redakcijoje.