

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1407>

Фармакологический профиль антигистаминных средств: фокус на нежелательные лекарственные взаимодействия

© А.С. Духанин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова;
г. Москва, Российская Федерация

Различия между отдельными антигистаминными препаратами (АГП) определяются такими фармакокинетическими свойствами, как скорость и полнота абсорбции, период полувыведения, участие печеночных и почечных механизмов элиминации из организма. Фармакодинамические особенности антигистаминного средства включают селективность и аффинитет по отношению к H_1 -рецепторам гистамина, наличие центральных эффектов. Подробно разбираются механизмы развития нежелательных лекарственных взаимодействий АГП II поколения. Выделено три уровня взаимодействия: 1) печеночные ферменты системы P450; 2) мембранные переносчики органических анионов (ОАТР) — транспортные белки на синусоидальной (базолатеральной) мембране гепатоцитов и люминальной мембране эпителия проксимального канальца нефрона; 3) Р-гликопротеин (Pgp, ABCB1-белок) эпителиоцитов тонкого кишечника — область абсорбции пероральных форм АГП, эпителий проксимального канальца и гематоэнцефалический барьер. Особое место отведено описанию зависимости фармакологического профиля АГП от их химической структуры. «Эластичность» молекулы биластина, способность к индуцированному изменению конформации, лежит в основе высокой комплементарности биластина к узнающему сайту H_1 -рецептора — высокому аффинитету. Экспериментальная оценка подтверждает этот вывод: константа диссоциации (Кд) комплекса биластин-рецептор находится в диапазоне наномолярных концентраций. Молекула биластина как представителя АГП со свойствами цвиттер-иона несет одновременно положительный и отрицательный заряд при физиологическом значении рН, затрудняя его проникновение в мозг. Особенности химической природы молекулы биластина нашли отражение в специфическом фармакологическом профиле АГП. В исследованиях *in vitro* показана высокая специфическая аффинность биластина к H_1 -рецепторам при очень низкой аффинности к другим рецепторам гистамина (H_2 , H_3 , H_4), серотонина, брадикинина, М-холино- и адренорецепторам. По данному показателю биластин в 3 раза превосходит цетиризин и в 5 раз — фексофенадин. Биластин практически не метаболизируется в организме и экскретируется в основном в неизменном виде, а также не обладает кардиотоксическим эффектом. Биластин обладает хорошей переносимостью. В терапевтической дозе он обладает менее выраженным седативным потенциалом по сравнению с другими АГП II поколения.

Ключевые слова: фармакодинамика; фармакокинетика; антигистаминные препараты I поколения; антигистаминные препараты II поколения; ферменты системы цитохрома P450; ОАТР; Р-гликопротеин; рациональная фармакотерапия

Для цитирования: Духанин А.С. Фармакологический профиль антигистаминных средств: фокус на нежелательные лекарственные взаимодействия // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 46–56. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1407>

Pharmacological profile of antihistamines: focus on unwanted drug interactions

© A.S. Dukhanin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Differences between individual antihistamines are determined by such pharmacokinetic properties as the rate and completeness of absorption, half-life, the participation of hepatic and renal mechanisms of elimination from the body. Pharmacodynamic features of the antihistamine include selectivity and affinity for histamine H_1 -receptors and the

Для корреспонденции

Духанин Александр Сергеевич
Российская Федерация, 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, д. 1.
E-mail: das03@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

For correspondence

Alexander S. Dukhanin
1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997,
Russian Federation.
E-mail: das03@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Статья поступила 12.09.2020 г.
Received: 12.09.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
В.А. Астафьевой

presence of central effects. The mechanisms of the development of unwanted drug interactions with second-generation antihistamines are analyzed in detail. Three levels of interaction have been identified: 1) hepatic enzymes of the P450 system; 2) membrane carriers of organic anions (OATP) – transport proteins on the sinusoidal membrane of hepatocytes and the luminal membrane of the epithelium of the proximal nephron tubule; 3) P-glycoprotein (Pgp, ABCB1-protein) of epithelial cells of the small intestine – the area of absorption of oral forms of antihistamines, the epithelium of the proximal tubule and the BBB (blood-brain barrier). The emphasis is made on the description of the dependence of the pharmacological profile of antihistamines on its chemical structure. The “elasticity” of the bilastine molecule, the ability to induce a change in conformation underlies the high complementarity of bilastine to the recognition site of the H_1 -receptor which is a high affinity. Experimental evaluation confirms this conclusion: the dissociation constant (Dc) of the bilastin-receptor complex is in the nM concentration range. The bilastine molecule, as a representative of antihistamines with zwitterionic properties, carries both a positive and a negative charge at a physiological pH, making it difficult for its penetration into the brain. The peculiarities of the chemical nature of the bilastine molecule are reflected in the specific pharmacological profile of AGP. In vitro studies have shown a high specific affinity of bilastine for H_1 -receptors with a very low affinity for other histamine receptors (H_2 , H_3 , H_4), serotonin, bradykinin, muscarinic and adrenergic receptors). According to this indicator, bilastine is 3 times higher than cetirizine and 5 times higher than fexofenadine. Bilastine is practically not metabolized in the body and is excreted mainly unchanged, and also does not have a cardiotoxic effect. Bilastine is well tolerated; as a therapeutic dose it has a less pronounced sedative potential compared to other second-generation antihistamines.

Keywords: pharmacodynamics; pharmacokinetics; first-generation antihistamines; second-generation antihistamines; cytochrome P450 enzymes; OATP; P-glycoprotein; rational pharmacotherapy

For citation: Dukhanin AS. Pharmacological profile of antihistamines: focus on unwanted drug interactions. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):46–56. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1407>

Гистамин и вектор движения при разработке новых антигистаминных препаратов (АГП)

Гистамин – одно из наиболее изученных соединений в медицине, первый описанный биогенный амин, медиатор воспаления и аллергии [1]. Фармакологический вектор научно-практических исследований в области антигистаминных средств, логика разработки новых антигистаминных препаратов (АГП) подчиняются основным правилам и закономерностям клинической фармакологии – фармакодинамике и фармакокинетики. Согласно законам фармакодинамики, чтобы быть эффективным, активное начало лекарственного средства должно перебрать точки приложения действия, найти и связаться со своей специфической мишенью. Переформулировав крылатое выражение, можно сказать: «скажи мне, кто твоя мишень, и я скажу, какой ты препарат».

Действительно, антиаллергические свойства АГП напрямую зависят от способности активного вещества (биластина, дезлоратадина, фексофенадина, цетиризина и др.) образовывать комплексы с H_1 -подтипом рецепторов гистамина. АГП не являются конкурентными антагонистами H_1 -рецепторов и связываются с ними в местах, отличных от гистамина. Современное представление о механизме действия H_1 -блокаторов связано с конформацией и стабилизацией H_1 -рецепторов в неактивном состоянии (обратный агонизм), а не с чистой блокадой рецепторов, препятствуя агонист-индуцируемой их активации.

Кратко фармакодинамические принципы можно сформулировать как:

1) таргетная (target – *англ.* мишень) природа – one-drug-one-target; 2) токсичность и побочные эффекты опосредованы взаимодействием активных веществ с нетаргетными структурами, так называемыми off-target pathways.

Молекулярные мишени действия лекарственных веществ сгруппированы в 7 основных классов. С фармакодинамической точки зрения принципиально разделение молекулярных мишеней на внеклеточные (например, растворимые формы цитокинов – интерлейкины-4, -12, -13, -17), мембранные (ионные каналы; транспортеры; мембранные рецепторы, например рецепторы, сопряженные с G-белками), внутриклеточные (ферменты, ядерные рецепторы из семейства факторов транскрипции).

Преимущества мембранных рецепторов как мишеней действия лекарственных веществ (например, GPCRs, G-protein-coupled receptors) состоят в доступности для высокомолекулярных лигандов, запуске сверхбыстрых эффектов (изменение мембранного потенциала), возможности интернализации, осуществлении кэппинга (capping phenomenon).

Преимущества внутриклеточных рецепторов как мишеней действия лекарственных веществ заключаются в доступности липофильным лигандам, возможности отсекаать гидрофильные и высокомолекулярные сигнальные молекулы, отсутствии необходимости использовать вторичные мессенджеры (second messengers), а для реализации геномных

эффектов нет необходимости в использовании сложных киназных каскадов (MAPK-, NF- κ B-, Ras-, PI3K/AKT/mTOR-, JAK/STAT-, wnt-внутриклеточные сигнальные пути).

H₁-рецепторы принадлежат к мембранным рецепторам (GPCRs).

Какие задачи стоят перед разработкой новых АГП

Если эффективность лекарственной терапии соотносится с числом распознанных и оккупированных мишеней, то повышение дозы АГП, последующее увеличение локальной концентрации активных веществ в месте действия должно приводить к усилению фармакодинамических эффектов этого лекарственного средства. Что ограничивает наши возможности по увеличению разовой или суточной дозы препарата? Токсические и побочные эффекты, риск которых зависит в том числе от режима дозирования.

Побочные эффекты в зависимости от механизма развития делятся на on-target и off-target pathways. К первым относятся симптомы передозировки, избыточное действие антикоагулянтов, ингибиторов протонной помпы (ИПП), гипотензивных средств и т. д., к off-target pathways — взаимодействия действующего начала с нетаргетными структурами, например АГП с М-холинорецепторами слизистых дыхательных путей, дисбиотическое влияние антибиотиков на кишечную микробиоту, миопатия на фоне терапии статинами.

Токсичность (кардиотоксичность, гепатотоксичность, нейротоксичность и т. д.) является результатом взаимодействия активных веществ с соответствующими молекулярными структурами проводящей системы сердца (удлинение интервала QT в результате комплексообразования с калиевыми каналами типа hERG); метаболизма ферментами печени (образование промежуточных токсических продуктов), вовлечения биомакромолекул центральной нервной системы (ЦНС), расположенных за пределами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что проявляется ажитацией, седацией, тремором, возбуждением.

Лишь «идеальный» АГП находит и образует комплекс только с целевыми H₁-рецепторами (например, расположенными в слизистой оболочке носа). В разовой терапевтической дозе АГП содержится около квинтиллиона активных молекул (10¹⁷–10¹⁸), что в 1000–10 000 раз превышает число целевых H₁-рецепторов — их терапевтических мишеней. С увеличением дозы селективность АГП утрачивается, риск токсических побочных эффектов возрастает. Именно поэтому эффективная фармакотерапия неизбежно сопровождается риском развития нежелательных побочных эффектов (вопросы переносимости и безопасности терапии). Установить оптимальный терапевтический диапа-

зон концентрации/дозы АГП, сохранить баланс эффективности/безопасность призваны клинические исследования (I и II фазы).

Фармакокинетика — это взгляд на фармакотерапию со стороны организма, описывается в терминах «всасывание», «распределение», «метаболизм» и «выведение» (Absorption, Distribution, Metabolism and Extraction — ADME). Большинство лекарственных веществ, в том числе АГП, не могут рассчитывать на «гостеприимную встречу», так как являются чужеродными для организма. Поскольку они имеют небольшие размеры (молекулярная масса обычно не превышает 500 Да), их распознавание и выведение становятся задачами двух органов — печени и почек. Нормальная физиологическая концентрация ксенобиотика равна 0. Следовательно, работа элиминационных систем — ферментов метаболизма гепатоцитов, фильтрационных и секреторных механизмов в эпителии почечных канальцев, — направлена на эффективное снижение плазменных концентраций ксенобиотика до минимальных уровней по принципу asap (as soon as possible — *как можно скорее*).

С точки зрения фармакокинетики, идеальный препарат имеет короткий путь/трек: он с трудом преодолевает тканевые барьеры, нигде не накапливается, не связывается, не метаболизируется, быстро выводится в неизменном виде.

Почему практическая задача получить нейтральную активную молекулу так трудновыполнима, чаще всего лежит за границами возможностей фармакологии?

Что представляет собой с химической точки зрения соединение, которое «нигде не накапливается, не связывается с мишенями, не метаболизируется, быстро выводится в неизменном виде»? Это химически инертное соединение, у него отсутствует активность, то есть химически активные группировки, которые определяют его фармакодинамическую активность — способность избирательно находить и прочно связывать специфические молекулярные мишени действия.

При разработке и создании новых лекарственных средств необходимо учитывать фармакологическую диалектику, согласовав задачи фармакодинамики (быстро найти целевые мишени, обеспечивая высокую степень их оккупации/насыщения) и фармакокинетические задачи организма по нейтрализации и элиминации активного действующего начала.

Таким образом, эффективное и безопасное антигистаминное средство должно соответствовать следующим критериям:

- высокий аффинитет/средство к H₁-рецепторам гистамина;
- метаболическая нейтральность;
- минимальный риск нежелательных лекарственных взаимодействий (НЛВ).

Различия фармакологического профиля АГП I и II поколений

АГП I поколения (седативные) имеют ряд нежелательных побочных эффектов, обусловленных их низкой специфичностью к H_1 -рецепторам (сухость слизистых оболочек, задержка мочи, тахикардия, повышение аппетита и др.), непродолжительным действием (требуют 2–4-кратного применения), липофильностью и высоким прохождением через ГЭБ (выраженное седативное действие), развитием тахифилаксии (быстрое привыкание и снижение эффекта). Применение АГП I поколения ограничивается их побочными эффектами, а также неблагоприятным, потенцирующим взаимодействием с алкоголем, психотропными и снотворными средствами.

На рис. 1 схематично представлена химическая природа различий АГП I и II поколений. Учитывая филогенетическую связь H_1 -рецептора с мускариновыми рецепторами ацетилхолина, а также эволюцию АГП I поколения из фармакологических средств с холинергической активностью (химические производные холинергических средств), неудивительно, что АГП I поколения обладают низкой селективностью по отношению к H_1 -рецепторам и обычно вызывают антимукаринные эффекты [1].

Разработка АГП II поколения

В 70–80-е годы XX века на смену АГП I поколения пришли высокоспецифичные и высокоаффинные АГП II поколения. Препараты второго поколения характеризуются слабым взаимодействием с другими системами природных биоло-

гически активных аминов (серотонин, дофамин, норадреналин) и ограниченным проникновением через ГЭБ, их обычно называют неседативными H_1 -АГП. Несмотря на клиническую эффективность, терфенадин и астемизол были отозваны производителями в 1997 и 1999 гг. соответственно из-за связи их использования с возникновением потенциально жизнеугрожающих форм сердечной аритмии (реакции лекарственного взаимодействия).

Опыт клинических исследований и реальной медицинской практики позволил Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) в согласительном документе ARIA определить основные требования к блокаторам H_1 -рецепторов, в полной мере соответствующие свойствам АГП II поколения:

- селективная блокада H_1 -рецепторов;
- высокий антиаллергический эффект;
- быстрое наступление клинического эффекта и большая продолжительность действия (в течение 24 ч);
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами.

Фармакокинетический профиль АГП

Остановимся подробно на механизмах развития нежелательных лекарственных взаимодействий (НЛВ) АГП.

Нежелательные фармакокинетические взаимодействия основаны на пересечении путей двух и более различных лекарственных препаратов,

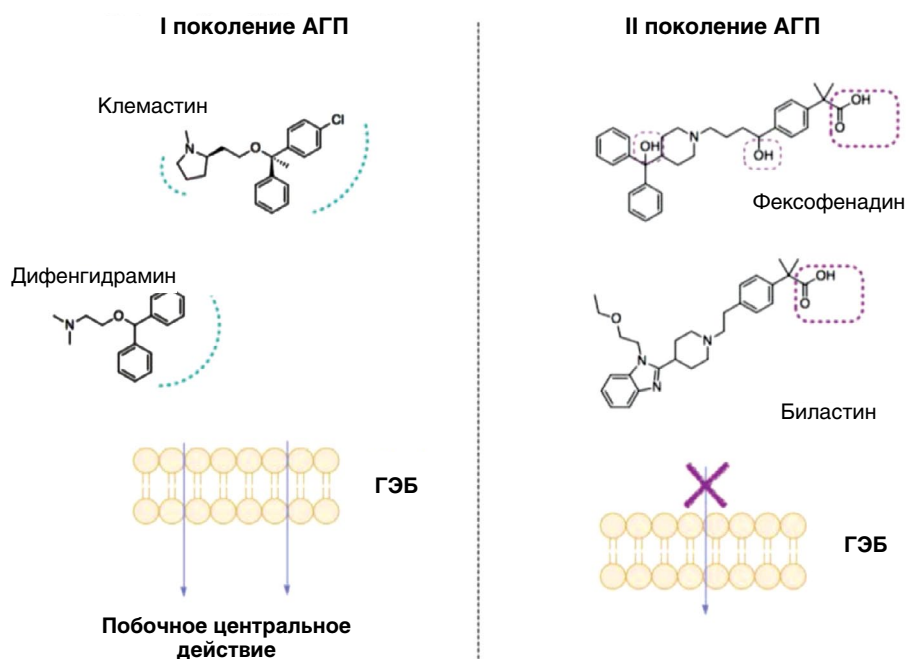


Рис. 1. Химическая природа различий АГП I и II поколения [2]. ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

включенных в комплексную/сочетанную фармакотерапию. Выделяют три главные точки пересечения (перекрестка) путей лекарственных веществ в организме – основы НЛВ (рис. 2).

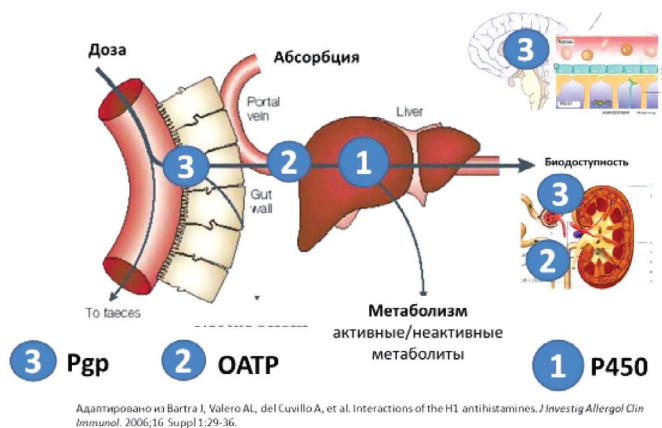


Рис. 2. Три основных фармакокинетических «перекрестка» – основа механизмов развития НЛВ

Первый «перекресток» – печеночные ферменты системы P450, наиболее изученный уровень НЛВ. В метаболизм лекарственных веществ основной вклад вносят 8 изоформ P450 (рис. 3).

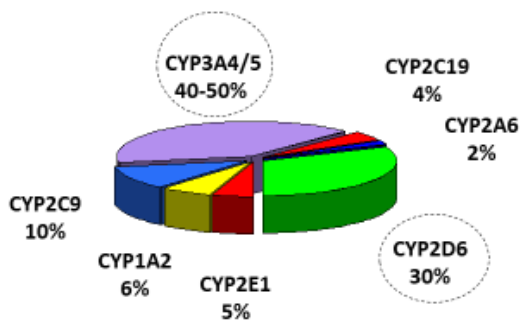


Рис. 3. Вклад различных изоферментов P450 в метаболизм лекарственных веществ

Какой путь печеночного метаболизма предпочтительнее, участие какого изофермента P450 в метаболизме лекарственных препаратов несет наименьший риск НЛВ? Это не теоретический вопрос, так как при создании нового лекарственного вещества выбирается путь его метаболизма, и может быть задан определенный изофермент P450. Рассмотрим «за» и «против» на конкретном примере (табл. 1). Преимущества одного изофермента являются недостатком другого изофермента и наоборот. Изофермент 3A4(5) участвует в метаболизме более половины всех известных лекарственных веществ. Отсюда широкий спектр ингибиторов, включая флавоноиды фруктовых соков (нарингин в грейпфрутовом, гесперидин в апельсиновом, рутин и кверцетин в яблочном). В то же время нет данных о клинически значимых полиморфизмах 3A4(5), следовательно, вариабельность фармакокинетики низкая, клинический ответ предсказуем, и нет необходимости в генотипировании пациентов. Для изоферментов 2C9 и 2C19 характерен выраженный полиморфизм – наличие каталитически менее выраженных форм. Гетерозиготное и особенно гомозиготное носительство аллельных вариантов обуславливает снижение скорости и выраженности печеночного метаболизма.

Суммарные сведения о печеночном метаболизме антигистаминных средств приведены на рис. 4. Преимущественно CYP3A4 и CYP2D6 участвуют в метаболизме ряда АГП – эбастина, лоратадина, рупатадина. Активный печеночный метаболизм существенно повышает риск НЛВ.

Результаты изучения метаболического профиля биластина представлены на рис. 5. После однократного применения до 95% принятой дозы биластина (20 мг) выводится в неизменном виде почками (28,3%) и с желчью (66,5%). Такой профиль элиминации существенно снижает потенциальный риск метаболического межлекарственного взаимодействия.

Таблица 1. Преимущества и недостатки метаболизма лекарственных веществ различными изоферментами P450

Изофермент P450	Pro	Contra
3A4(5)	Нет данных о клинически значимых полиморфизмах	<ul style="list-style-type: none"> Окисление >50% всех известных лекарственных веществ Широкий круг ингибиторов/субстратов: от грейпфрутового сока до жизненно важных кардиологических препаратов – липофильные статины, амиодарон, блокаторы кальциевых каналов
2C9(19)	<ul style="list-style-type: none"> 2C9 метаболизирует порядка 100 препаратов, включая варфарин, фенитоин и диклофенак 2C19 участвует в метаболизме <40 препаратов, включая тиенопиридины (клопидогрел) и ИПП. Ограниченное число индукторов и ингибиторов	Выраженный полиморфизм <ul style="list-style-type: none"> не менее 33 вариантов 2C9 (CYP2C9*2–CYP2C9*34) 2C19: несколько генетических вариантов; CYP2C19*2 и CYP2C19*3, ответственных за >95% случаев сниженного метаболизма

Характеристика	Биластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Эбастин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин
Селективность к H ₁ -рецепторам	+++	+	++	++	+	++	+
Метаболизм	Не метаболизируется	±	+++	+++	±	++	+++

Антигистаминный препарат	Печеночный метаболизм
Биластин	Выводится в неизменном виде
Дезлоратадин	Интенсивно метаболизируется, 10% в неизменном виде
Эбастин	Активно метаболизируется
Цетиризин	Метаболизируется неоксигеназным путем
Фексофенадин	Выводится преимущественно в неизменном виде

Рис. 4. Фармакокинетический профиль АГП II поколения [3]

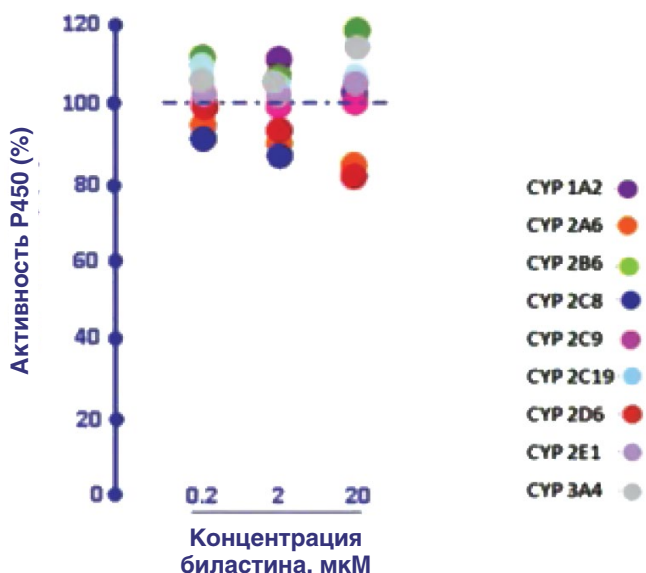


Рис. 5. Метаболический профиль биластина. Изучение влияния биластина (0,2–20 мкМ) на активность различных изоферментов цитохрома P450 in vitro (микросомы печени человека) [4]

Второй «перекресток» (см. рис. 2) – транспортные белки на поверхности гепатоцитов, обращенной в сторону перисинусоидального пространства Диссе и люминальной мембраны эпителия проксимального канальца нефрона. Указанные мембранные переносчики органических анионов (ОАТР) осуществляют захват лекарственных веществ из крови и перенос их в гепатоциты, а также принимают участие в секреции/реабсорции в почечных канальцах.

Клинически значимые НЛВ на этом этапе отмечены для статинов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), диуретиков. Взаимодействие на уровне ОАТР может снижать лечебное действие гиполипидемической терапии, повышать риск побочных эффектов НПВП (НПВП-гастропатии), вызывать нежелательные проявления метаболических эффектов диуретиков из группы тиазидов. Для АГП не характерны НЛВ на уровне ОАТР за исключением эбастина и фексофенадина (табл. 2).

Третий «перекресток» (см. рис. 2) – Р-гликопротеин (Pgp, ABCB1-белок) эпителиоцитов тонкого кишечника – область абсорбции пероральных форм АГП, эпителий проксимального канальца и ГЭБ. Основная задача Р-гликопротеина – осуществлять эффлюкс, то есть выбрасывать обратно в просвет кишечника поглощенные лекарственные вещества, активно (с затратой энергии, полученной при гидролизе АТФ) препятствовать реабсорбции лекарственных веществ в нефроне, проникновению через ГЭБ. Эта защитная функция Р-гликопротеина обуславливает снижение биодоступности ксенобиотиков, к которым относится большинство извест-

Таблица 2. Фармакокинетический профиль АГП II поколения: взаимодействие на уровне ОАТР [5]

Брендовое название	Аквивастин	Цетиризин	Дезлоратадин	Эбастин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин	Биластин
Доза (мг/сут)	8×3	10×1	5×1	10–20×1	180×1	5×1	10×1	20×1
Начало действия, ч	0,5–1	0,5–1	ND	1	1	0,5–1	0,5–1	0,5–1
Максим. эффект, ч	1,5–2	4–6	ND	4–6	6	4–6	4–6	1,3–1
Продолжительность, ч	8–12	24	24	>4	24	24	24	>24
Метаболизм (%)	20	<10	0	>90	0	<10	>90	0
Взаимодействие	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No

Примечание. ND – данные отсутствуют.

ных лекарственных веществ, в том числе и АГП. По отношению к Р-гликопротеину лекарственное вещество может выступать как субстрат, ингибитор или активатор [6].

Как оценить риск взаимодействия: практические советы от фармаколога

Важным инструментом для оценки лекарственных взаимодействий служит использование электронных сервисов/помощников. В 2013 г. Минздрав России объявил о запуске нового федерального сервиса «Взаимодействие лекарственных средств». Однако в настоящее время открытый доступ к нему закрыт (egisz.rosminzdrav.ru). Удобной альтернативой служит зарубежный электронный сервис проверки взаимодействия лекарственных средств, доступный по ссылке <http://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm>. Drug Interactions Checker (контролер лекарственных взаимодействий), с контентом на основе документов FDA, врачебного клинического опыта и официальных материалов фармацевтической продукции (summary of product characteristics — SPC, *суммарная характеристика фармацевтического продукта*). Сервис удобен в использовании, имеет понятный интерфейс, позволяет быстро оценить риск взаимодействия не только комбинации нескольких лекарственных веществ, но и в сочетании с некоторыми продуктами питания (зеленый чай, фруктовые соки, кофеин- и алкогольсодержащие продукты). Внешний вид веб-страницы Drug Interactions Checker приведен на рис. 6, а. Электронный помощник имеет 2 опции: для пациентов и представителей медицинского сообщества. При возникновении трудностей с переводом можно ориентироваться на пиктограммы, которые соответствуют одному из четырех вариантов взаимодействия (рис. 6, б): сочетанный прием противопоказан, потенциально серьезное лекарственное взаимодействие, потенци-

ально клинически значимое взаимодействие, риск минимален или клинически незначим. Количество одновременно анализируемых препаратов, как и число учитываемых взаимодействий, не ограничено. Из недостатков можно выделить следующий: список активных лекарственных веществ ограничен присутствующими на фармацевтическом рынке США препаратами.

Сравнительные характеристики биластина с фексофенадином и другими АГП

Экспериментальные данные свидетельствуют, что фексофенадин и биластин являются субстратами для Р-гликопротеина. Сочетанное применение фексофенадина и ингибитора Р-гликопротеина приводит к повышению плазменных концентраций фексофенадина в три раза. Установлено повышение биодоступности биластина при его совместном применении одновременно с кетоконазолом, эритромицином или дилтиаземом. Взаимодействием на уровне Р-гликопротеина кишечника объясняется низкая биодоступность при пероральном приеме фексофенадина (среднее значение 33–35%), биодоступность биластина при приеме внутрь составляет 61%.

На вопрос, в чем причина минимального риска седации при назначении АГП II поколения биластина и фексофенадина, следует отвечать — функциональной активности Р-гликопротеина. Именно биластин и фексофенадин обладают минимальным риском побочных эффектов со стороны ЦНС (Non-Brain-Penetrating Antihistamines). Среди H₁-АГП II поколения цетиризин проявляет более заметный седативный эффект, чем другие.

При анализе результатов клинических исследований II и III фаз (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования) эффективности и безопасности АГП, которые включали более 2000 пациентов, частота сонливости после применения

Drug Interactions Checker
Контролер лекарственных взаимодействий

a

<http://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm>

Drug List:
clopidogrel oral
omeprazole oral
Check for Interactions | Clear All | 1 Interaction Found

Visit the [clopidogrel oral interactions center](#) for a complete guide to possible interactions.
Visit the [omeprazole oral interactions center](#) for a complete guide to possible interactions.

b

Drug Interaction Categories

- Contraindicated**
Never use this combination of drugs because of high risk for dangerous interaction
- Serious**
Potential for serious interaction; regular monitoring by your doctor required or alternate medication may be needed
- Significant**
Potential for significant interaction (monitoring by your doctor is likely required)
- Minor**
Interaction is unlikely, minor, or nonsignificant

Serious - Use Alternative
High likelihood serious or life-threatening interaction. Contraindicated unless benefits outweigh risks and no alternatives available.

clopidogrel oral and omeprazole oral
clopidogrel oral decreases effects of omeprazole oral by affecting hepatic enzyme CYP2C19 metabolism. Clopidogrel efficacy may be reduced by drugs that inhibit CYP2C19. Inhibition of platelet aggregation by clopidogrel is entirely due to an active metabolite. Clopidogrel is metabolized to this active metabolite in part by CYP2C19.

Рис. 6. Интерфейс электронного сервиса проверки взаимодействия лекарственных средств Drug Interactions Checker (а) и четыре варианта представления результатов оценки риска взаимодействия (б). Режим доступа: www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm

биластин 20 мг (3,52%) была сравнима с плацебо (2,86%). Для сравнения, цетиризин 10 мг (7,58%) и левоцетиризин 5 мг (6,08%) вызывали значительно более высокую ($p < 0,05$) частоту встречаемости сонливости, чем плацебо. Частота встречаемости сонливости на фоне приема 10 мг цетиризина была значительно выше ($p < 0,001$), чем при использовании биластина 20 мг (рис. 7).

	ПЛАЦЕБО	Левецетиризин 5 мг	Цетиризин 10 мг	Биластин 20 мг
Сонливость	2,86%	6,08% $p < 0,05$	7,58% $p < 0,05$	3,52% NS*

Рис. 7. Нежелательные центральные эффекты (сонливость) АГП II поколения [7]. NS – различия статистически недостоверны

Биластин (20–80 мг) не усиливает действие этанола на ЦНС. Психомоторные реакции после одновременного приема этанола и биластина в дозе 20 мг были сходны с таковыми после одновременного приема этанола и плацебо [4]. При одновременном приеме биластина в дозе 20 мг и лоразепама в дозе 3 мг в течение 8 дней усиления ингибирующего влияния лоразепама на ЦНС не выявлено.

Фармакологические отличия свойств биластина и фексофенадина можно сформулировать в двух положениях.

1. Биластин обладает в 5 раз более высоким сродством к H_1 -рецептору по сравнению с фексофенадином.

2. Биластин имеет минимальный риск побочного центрального действия. В связи с относительно ограниченным потенциалом преодолевать ГЭБ биластин обладает наиболее низким уровнем связывания с H_1 -рецепторами в головном мозге из всех исследованных АГП (рис. 8).

Цвиттер-ионные структуры и биластин, заключение о его индивидуальных особенностях

Важно отметить, что особенности фармакологического профиля определенного АГП отражены в его химической структуре. Другими словами, если АГП приписываются уникальные характеристики, то этот препарат должен обладать особенными свойствами пространственной/химической природы. Именно поэтому по ходу изложения темы будем обращаться к особенностям строения и сравнивать структуры различных АГП.

Рассмотрим химические формулы АГП (рис. 9). АГП II поколения делятся на 2 группы: в форме цвиттер-ионов, биполярные (А), содержащие карбоксильные группы, и монополярные (В). Цвиттер-ионная структура имеет пространственно разделенные положительный и отрицательный заряды (биполярная структура). Монополярные АГП, содержащие аминогруппу, проявляют только катионные (+) свойства. Следовательно, фармакологический профиль моно- и биполярных АГП имеет особенности (подробно будет рассмотрено ниже).

Химически реакционные группы (фармакофоры), ответственные за способность биластина и фексофенадина образовывать комплексы с H_1 -рецепторами, выделены цветом (рис. 10). «Эластичность» молекулы биластина (способность к индуцированному изменению конформации) лежит в основе строгой комплементарности биластина к узнающему сайту H_1 -рецептора, то есть высокого аффинитета. Экспериментальная оценка подтверждает этот вывод: константа диссоциации (Кд) комплекса биластин-рецептор находится в диапазоне наномолярных концентраций.

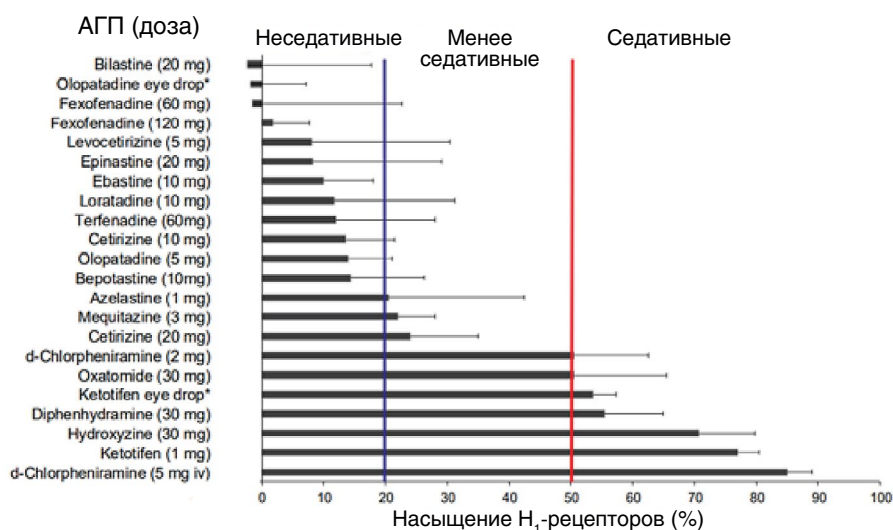


Рис. 8. Зависимость рецепторной оккупации центральных H_1 -рецепторов и седативные свойства АГП [8]

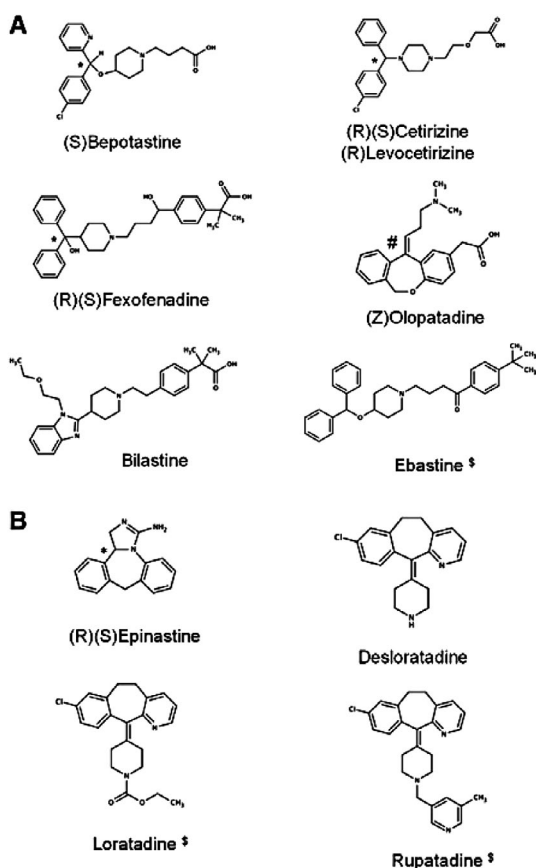


Рис. 9. Особенности химического строения АГП II поколения. Символ (*) указывает на асимметричный углерод, существование оптических изомеров, в том числе энантиомеров (для цетиризина, фексофенадина); символ (#) указывает на двойную связь, наличие цис-трансизомеров (олопатадин); символ (\$) указывает на пролекарство, которое в организме превращается в активный метаболит (лоратадин, рупатадин)

310 Да, а молекулярные массы фексофенадина и биластина существенно выше (501 и 463 Да соответственно).

Молекула биластина как представителя АГП со свойствами цвиттер-иона несет одновременно положительный и отрицательный заряд при физиологическом значении pH, затрудняя его проникновение в мозг. Особенности химической природы молекулы биластина нашли отражение в специфическом фармакологическом профиле АГП (брендовое наименование Никсар). В исследованиях *in vitro* показана высокая специфическая аффинность биластина к H_1 -рецепторам при очень низкой аффинности к другим рецепторам гистамина (H_2 , H_3 , H_4), серотонина, брадикинина, M-холино- и адренорецепторам. По данному показателю биластин в 3 раза превосходит цетиризин и в 5 раз – фексофенадин. В 2011 г. биластин пополнил арсенал АГП, поскольку обладал благоприятным фармакологическим профилем, обусловленным его индивидуальными молекулярными свойствами. Стандартная рекомендуемая доза биластина составляет 20 мг однократно в сутки. Антигистаминный эффект начинается через 30 мин, максимальный эффект персистирует с 30-й минуты до 26 ч. Так как биластин практически не метаболизируется в организме и экскретируется в основном в неизмененном виде, то при печеночной недостаточности повышение его системной биодоступности выше безопасного уровня маловероятно; биластин не проявляет кардиотоксического эффекта. Биластин – современный АГП, благоприятный профиль безопасности которого объясняется его высокой селективностью по отношению к H_1 -рецепторам, отсутствием печеночного метаболизма, наличием эффлюксных механизмов в ГЭБ, минимальным

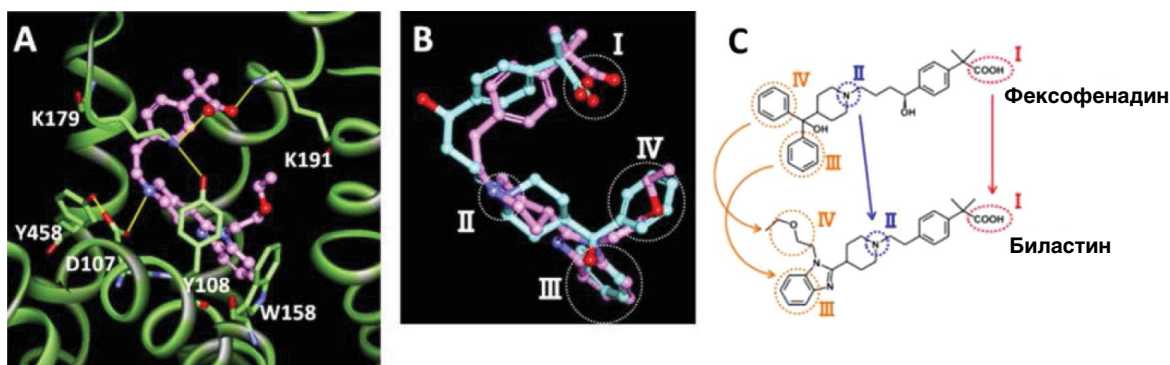


Рис. 10. Графическое представление взаимодействия биластина и фексофенадина с лигандсвязывающим доменом H_1 -рецептора. Молекулярный докинг *in silico* рецепторного комплекса выполнен с использованием метода компьютерного моделирования (CHARMm force field, Dassault Systèmes, Cedex, Франция)

В общем виде проникновение через ГЭБ зависит от градиента концентрации, гидрофильных свойств, размера молекулы и ее заряда. Обращает на себя внимание (рис. 11), что средняя молекулярная масса АГП II поколения составляет около

риском развития НЛВ. В большинстве случаев биластин обладает хорошей переносимостью; в стандартной терапевтической дозе он отличается менее выраженным седативным потенциалом по сравнению с другими АГП II поколения.

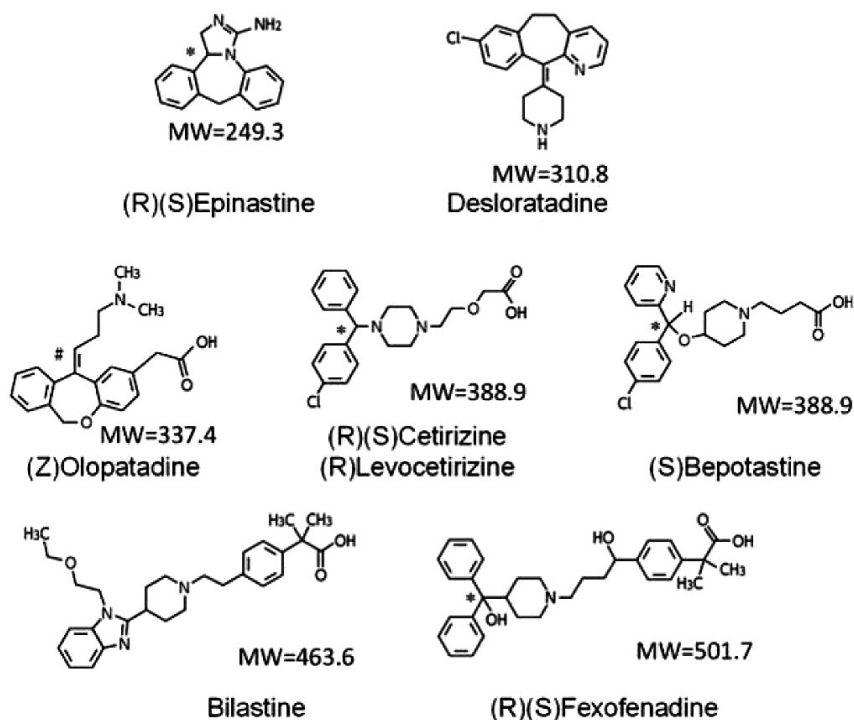


Рис. 11. Химическая природа различных АГП II поколения [8]

Заключение

Фармакологический вектор разработки идеального АГП предусматривает решение трех главных задач. Во-первых, препарат должен обладать максимальной селективностью по отношению к H_1 -рецепторам. Во-вторых, быть метаболически нейтральным. В-третьих, обладать минимальным риском развития НЛВ. Первая задача в настоящее время решена: современные АГП обладают предельным для низкомолекулярных веществ аффинитетом к H_1 -рецепторам. Так, константа диссоциации (Кд) комплекса биластин–рецептор находится в диапазоне наномолярных концентраций. Дальнейшее увеличение селективности возможно только при использовании технологии биологических высокомолекулярных средств. Вторая задача, а именно создание полностью метаболически нейтральной активной молекулы АГП, которая выводится из организма в неизменном виде, представляется неосуществимой. Наличие в химической структуре АГП реакционно-активных химических радикалов и групп (они необходимы для обеспечения первой задачи – высокого сродства к H_1 -рецепторам) не позволяет АГП обойти метаболические системы печени. На этом пути у АГП есть выбор: метаболизм с участием системы цитохрома P450 или без участия микросомального окисления. Активный печеночный метаболизм АГП ферментами системы цитохрома P450 (эбастин, лоратадин, рупатадин) существенно повышает риск НЛВ. При решении третьей фармакологической задачи – минимизации риска

НЛВ – принимают во внимание существование трех основных пересечений путей лекарственных препаратов в организме – печеночные ферменты системы P450, OATP, P-гликопротеины. Благоприятный метаболический профиль элиминации биластина существенно снижает потенциальный риск НЛВ. В то же время фексофенадин и биластин – субстраты для P-гликопротеина. Совместное применение фексофенадина с кетоконазолом, эритромицином или дилтиаземом приводит к повышению плазменных концентраций фексофенадина в три раза. Однако именно участие P-гликопротеина в элиминации биластина и фексофенадина лежит в основе минимального риска седации при их назначении. Итак, идеальный АГП не может быть создан, поэтому у нас всегда есть выбор, основанный на индивидуальных свойствах молекулы АГП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N., et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine // *Ther Clin Risk Manag.* 2016. Vol. 12. P. 85–597. doi: 10.2147/TCRM.S105189
2. Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K., et al. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving // *Expert Opin Drug Saf.* 2016. Vol. 15. N 1. P. 89–98. doi: 10.1517/14740338.2016.1112786
3. Wolthers O.D. Bilastine: a new nonsedating oral H_1 -antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria // *Biomed Res Int.* 2013. Vol. 2013. P. 626837. doi: 10.1155/2013/626837
4. Hu Y., Sieck D.E., Hsu W.H. Why are second-generation H_1 -antihistamines minimally sedating? // *Eur J Pharmacol.* 2015. Vol. 765. P. 100–106. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.016

5. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. 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. Vol. 39. N 3 9. P. 1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
6. Kawauchi H, Yanai K, Wang D.Y., et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20. N 1. P. 213. doi: 10.3390/ijms20010213
7. Paško P, Rodacki T, Domagała-Rodacka R., et al. Second generation H₁-antihistamines interaction with food and alcohol – a systematic review // *Biomed Pharmacother*. 2017. Vol. 93. P. 27–39. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.008
8. Tiligada E., Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century // *Br J Pharmacol*. 2020. Vol. 177. N 3. P. 469–489. doi: 10.1111/bph.14524

REFERENCES

1. Wang XY, Lim-Jurado M, Prepageran N, et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:585–597. doi: 10.2147/TCRM.S105189
2. Jáuregui I, Ramaekers JG, Yanai K, et al. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety

during driving. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):89–98. doi: 10.1517/14740338.2016.1112786

3. Wolthers OD. Bilastine: a new nonsedating oral H₁-antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Biomed Res Int*. 2013;2013:626837. doi: 10.1155/2013/626837
4. Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H₁-antihistamines minimally sedating? *Eur J Pharmacol*. 2015;765:100–106. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.016
5. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. 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(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x
6. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):213. doi: 10.3390/ijms20010213
7. Paško P, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, et al. Second generation H₁-antihistamines interaction with food and alcohol – a systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2017;93:27–39. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.008
8. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol*. 2020;177(3):469–489. doi: 10.1111/bph.14524

Информация об авторе / Information about the author

Духанин Александр Сергеевич, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
E-mail: das03@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Alexander S. Dukhanin, Professor at the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Pirogov Russian National Research Medical University, MD, PhD, Professor. Address: 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russian Federation.
E-mail: das03@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Источники финансирования

Подготовка статьи осуществлена при поддержке компании Берлин-Хеми/А.Менарини

Конфликт интересов

Спонсор публикации не принимал участие в подготовке статьи, поиске первоисточников и анализе данных, написании и правке рукописи, формировании выводов.

Автор декларирует отсутствие иных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

Funding source

The manuscript had been writing with the support of Berlin-Chemie/A.Menarini.

Competing interests

The sponsor of the publication did not participate in the preparation of the article, searching and analysis of data, writing and editing of the manuscript, formation of conclusions.

The authors declare that they have no other competing interests.