

# Bilastyna – charakterystyka i zasady stosowania na tle innych leków przeciwhistaminowych

**Bilastine – characteristics and principles of use against other antihistamines**

lek. Jan W. Pęksa<sup>1</sup>, lek. Grzegorz Biedroń<sup>2</sup>, konsultacja dr n. med. Mamert Milewski<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Poradnia Lekarza Rodzinnego COR VITA, Kraków

<sup>2,3</sup> Oddział Kliniczny Alergii i Immunologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

PDF [www.lekwpolisce.pl](http://www.lekwpolisce.pl)

**Streszczenie:** Histamina jest aminą biogenną, pełniącą w organizmie człowieka liczne funkcje, m.in. mediatora stanu zapalnego i reakcji alergicznej, neuroprzekaźnika oraz stymulatora sekrecji kwasu żołądkowego. W leczeniu schorzeń alergicznych stosowane są substancje blokujące receptor histaminowy H1. Antagoniści receptora H1 II generacji (m. in. cetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna, rupatadyna czy bilastyna) cechują się wyższą selektywnością wobec receptorów histaminowych oraz mniejszą penetracją do centralnego systemu nerwowego w porównaniu do leków starszych, I generacji. Wiąże się to z lepszą tolerancją i większym bezpieczeństwem ich stosowania w farmakoterapii chorób o podłożu alergicznym. Jednym z blokerów receptora H1 II generacji jest bilastyna – wprowadzona na rynek jako ostatnia, posiadająca bardzo korzystny profil farmakologiczny, zarejestrowana w Polsce do leczenia alergicznego zapalenia nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Powoduje redukcję objawów alergicznych ze strony nosa, spojówek i pokrzywki zniżającą w porównaniu z placebo oraz co najmniej porównywalną z cetyryzyną, desloratadyną, lewocetyryzyną czy feksofenadyną. Bilastyna cechuje się również bardzo wysokim bezpieczeństwem stosowania. **Słowa kluczowe:** bilastyna, leki przeciwhistaminowe, choroby alergiczne, skuteczność, bezpieczeństwo.

**Abstract:** Histamine is a biogenic amine that has many functions in the human body, including being mediator of inflammation and allergic reaction, neurotransmitter and stimulator of gastric acid secretion. In the treatment of allergic diseases, substances blocking the histamine H1 receptor are used. Second generation of H1 receptor antagonists (including cetirizine, loratadine, desloratadine, levocetirizine, fexofenadine, rupatadine or bilastine) are characterized by higher selectivity for histamine receptors and lower penetration to the central nervous system compared to older drugs of the first generation. It is connected with better tolerance and greater safety of their use in the pharmacotherapy of allergic diseases. One of the blockers of the second generation H1 receptor is bilastine - introduced on the market as the last one, having a very favorable pharmacological profile. It is registered in Poland for the treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis (seasonal and perennial) and urticaria. It results in the reduction of allergic symptoms from the nose, conjunctiva and urticaria as compared to placebo and at least comparable to cetirizine, desloratadine, levocetirizine or fexofenadine. Bilastine is characterized by high safety of use. **Keywords:** bilastine, antihistamines, allergic diseases, efficacy, safety.

## » Wprowadzenie

Histamina jest aminą biogenną – pochodną aminokwasu histydyny, syntetyzowaną w organizmie ludzkim, pełniącą liczne funkcje, m.in. mediatora stanu zapalnego i reakcji alergicznej, neuroprzekaźnika oraz stymulatora sekre-

cji kwasu żołądkowego. Swoje funkcje biologiczne wywołuje poprzez stymulację receptorów histaminowych, które stanowią potencjalny punkt uchwytu dla farmakologicznych substancji leczniczych. Aktualnie wyróżnia się metabotropowe receptory histaminowe – H1, H2, H3, H4, któ-

rych stymulacja powoduje różne efekty biologiczne [1-4].

Jak dotąd najszersze zastosowanie w farmakoterapii zyskali antagoniści receptora H1 (np. hydroksyzyna), wykorzystywani przede wszystkim jako leki hamujące reakcje alergiczne, substancje przeciwsłabowe, a niekiedy także jako leki przeciwwymiotne i środki sedatywne. Szerze zastosowanie znalazły również leki blokujące receptor H2 (np. ranitydyna), wykorzystywane jako leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego.

Antagoniści receptora H3 (np. betahistyna) znajdują zastosowanie w leczeniu objawowych zawrotów głowy pochodzenia przedsionkowego, natomiast substancje wpływające na receptory H4 (pozostające obecnie w trakcie badań, pierwszy raz opisane w literaturze w latach 2000-2001), mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie jako leki przeciwzapalne i/lub przeciwsłabowe [2,5].

Warto podkreślić, że w świetle najnowszych badań stosowanie leków przeciwhistaminowych – antagonistów receptorów H1 – może powodować zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej u pacjentów chorych na alergiczny nieżyt nosa poprzez zmniejszenie systemowej reakcji zapalnej towarzyszącej temu schorzeniu [6].

Ze względu na szerokie możliwości zastosowania antagonistów receptora H1 w terapii chorób o podłożu alergicznym, w codziennej praktyce klinicznej bardzo przydatna jest znajomość charakterystyki tej grupy leków.

### » Charakterystyka blokerów receptora H1

Leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H1 dzielą się na dwie generacje, różniące się istotnie powinowactwem do receptorów oraz profilem działań niepożądanych.

- Leki I generacji (m.in. antazolina, difenhydramina, hydroksyzyna, klemastyna, prometazyna) charakteryzują się dużą zdolnością do przenikania bariery krew-mózg, wy-

wołując niekorzystne efekty poprzez blokiowanie receptorów histaminowych w centralnym systemie nerwowym. Oddziałują one także z innymi grupami receptorów – muskarynowymi, adrenergicznymi, serotoninowymi. Klinicznie znajduje to odzwierciedlenie w licznych działaniach niepożądanych, do których zaliczają się: znaczna sedacja, wpływająca istotnie na spadek zdolności do nauki, wykonywania pracy zawodowej czy prowadzenia pojazdów mechanicznych, efekty cholinolityczne (suchość ust i oczu, zaburzenia widzenia, zatrzymanie moczu, zaparcia), hipotensja ortostatyczna, tachykardia oraz wydłużenie odstępu QT z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu arytmii w przypadku przekroczenia dawki maksymalnej leku [7-9].

- Leki II generacji (m.in. cetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna, rupatadyna, bilastyna) cechują się znacznie wyższą selektywnością wobec receptorów histaminowych oraz mniejszą penetracją do centralnego systemu nerwowego, co wiąże się z lepszą tolerancją i większym bezpieczeństwem stosowania substancji z tej grupy [2,7,10].

### » Wskazania do stosowania blokerów receptora H1

Wskazania do stosowania H1-blokerów obejmują przede wszystkim schorzenia alergiczne, takie jak: alergiczny nieżyt nosa, pokrzywkę, alergiczne zapalenie spojówek, atopowe zapalenie skóry, alergię pokarmową, świąd i reakcje alergiczne po ukąszeniach insektów. Wspomagająco stosuje się je również w anafilaksji oraz w rzadziej schorzeniach, np. układowej mastocytozie.

Wytyczne dotyczące alergicznego nieżytu nosa czy pokrzywki nie podają konkretnego leku przeciwhistaminowego jako preferowanego, jednak ze względu na znacznie korzystniejszy stosunek skuteczności do bezpieczeństwa

terapii leki II generacji są rekomendowane jako leczenie pierwszego rzutu.

Uzasadnieniem dla sformułowania takiego zalecenia jest również fakt, że skuteczność antyhistaminików II generacji w chorobach alergicznych została potwierdzona w bardziej wiarygodnych badaniach, spełniających aktualnie obowiązujące wymagania praktyki klinicznej (randomizacja, opis punktów końcowych, czas trwania) w porównaniu z pracami dotyczącymi starszych leków I generacji. Szczególnie istotna wydaje się troska o korzystny profil bezpieczeństwa preparatów wybieranych do leczenia pokrzywki, gdzie – zgodnie z wytycznymi – w razie nieosiągnięcia oczekiwanego efektu mniejszej dawki, wymagane jest jej zwiększenie nawet do 4-krotności dawki standardowej [11-15].

### **Różnice między blokerami receptora H1 II generacji**

Leki przeciwhistaminowe II generacji różnią się profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym.

Najistotniejsze z klinicznego punktu widzenia wydają się różnice dotyczące penetracji do centralnego systemu nerwowego, selektywności wobec receptorów histaminowych, długości czasu działania, metabolizmu wątrobowego i nerwowego, bezpieczeństwa kardiologicznego oraz związane z interakcjami z innymi lekami i alkoholem. Niekiedy u pacjentów obserwuje się indywidualne różnice w skuteczności działania i nasilenia działań niepożądanych leków przeciwhistaminowych II generacji, pomimo braku ewidentnych przesłanek farmakologicznych dla tych różnic. Preparaty leków antyhistaminowych II generacji różnią się także wskazaniami rejestracyjnymi (wg Charakterystyk Produktu Leczniczego – ChPL) [2,14,16].

### **» Bilastyna na tle innych blokerów receptora H1**

Do aktualnie dostępnych na polskim rynku leków przeciwhistaminowych II generacji zalicza-

ne są: cetyryzyna, loratadyna, feksofenadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, rupatadyna oraz bilastyna.

W tej grupie na szczególną uwagę zasługuje bilastyna, wprowadzona na rynek jako ostatnia – w 2010 r., charakteryzująca się bardzo korzystnym profilem farmakologicznym.

Bilastyna jest zarejestrowana w Polsce do leczenia alergicznego zapalenia nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki [15,17]. W licznych badaniach wykazano redukcję objawów ze strony nosa, spojówek i pokrzywki, zmienną w porównaniu z placebo oraz co najmniej porównywalną z cetyryzyną, desloratadyną, lewocetyryzyną czy feksofenadyną [14,16,18-20].

Bilastynę cechuje również szybki początek oraz korzystny profil dobowego działania. Bilastyna osiąga maksymalne stężenie we krwi już po 1–1,5 h od przyjęcia doustnego leku, co przekłada się na szybką redukcję objawów (skuteczność porównywalna z cetyryzyną i feksofenadyną). Ponadto w porównaniu z feksofenadyną bilastyna skuteczniej redukuje objawy między 22. a 26. godziną od przyjęcia pojedynczej równoważnej dawki preparatu, co potwierdza jej efektywne działanie przy dawkowaniu raz na dobę [16,21].

Bilastyna charakteryzuje się wysokim powinowactwem oraz selektywnością względem receptorów histaminowych. Podobnie jak np. feksofenadyna jest również substratem dla p-glikoproteiny – białka, które skutecznie ogranicza penetrację leku do centralnego systemu nerwowego. Dzięki temu bilastyna w minimalnym stopniu przenika do centralnego systemu nerwowego (CSN), co łącznie z brakiem istotnego wiązania z receptorami innymi niż histaminowe, warunkuje brak wyraźnego działania sedacyjnego, w szczególności w porównaniu z cetyryzyną (która wiąże nawet do 30% receptorów H1 na terenie CSN) i lewocetyryzyną. Cetyryzyna i lewocetyryzyna w znacznie większym stopniu penetrują do CSN, w związku z tym częściej prowadzą do wystą-

Nowość



**Clatra**<sup>®</sup>  
(Bilastinum 10 mg)



**TERAZ DLA DZIECI**  
od 6 do 11 lat<sup>1,2,\*</sup>



Tabletki ulegające rozpadowi  
w jamie ustnej **10 mg**<sup>1</sup>



Roztwór doustny  
**2,5 mg/ml**<sup>2</sup>



**Objawowe leczenie** uczuleniowego zapalenia  
błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki.<sup>1,2,\*</sup>

 **BERLIN-CHEMIE**  
MENARINI



pienia niepożądanego senności i uczucia zmęczenia [2,14,16].

Następnym ważnym aspektem bezpieczeństwa stosowania bilastyny jest brak stwierdzanej kardiotoxyczności, która była powodem wycofania z użytku astemizolu i terfenadyny (starszych leków antyhistaminowych II generacji) kolejno w 1998 i 1999 r. W mechanizmie wydłużenia odstępu QT leki te generowały ryzyko zagrażających życiu wielokształtnych arytmii komorowych, szczególnie w przypadku ich przedawkowania lub równoległego stosowania leków będących inhibitorami cytochromów P450 wątroby. Warto podkreślić, iż dla żadnego z obecnie zarejestrowanych w Polsce antyhistaminików II generacji nie stwierdzono dotychczas takiego działania. Wysokie bezpieczeństwo bilastyny potwierdzone zostało nawet dla przyjęcia dawek 11-krotnie wyższych (220 mg) od dawek standardowych [10,16,18,21,22].

Innym istotnym atutem bilastyny jest brak metabolizmu nerkowego i wątrobowego. Jest ona wydalana w postaci niezmienionej w 2/3 z kałem i w 1/3 z moczem. Nie jest konieczna modyfikacja dawki bilastyny przy upośledzonej funkcji nerek, co jest zalecane np. w przypadku lewocetyryzyny. Z kolei brak istotnego metabolizmu wątrobowego powoduje niewielką skłonność do niekorzystnych interakcji z innymi stosowanymi substancjami. Bilastyna nie wpływa na działanie cytochromów P450, nie jest też ich substratem, dzięki czemu ryzyko potencjalnych oddziaływań z lekami metabolizowanymi przez układ cytochromów wątrobowych jest minimalne (wśród leków II generacji rupatadyna jest lekiem w istotnym stopniu metabolizowanym przez cytochromy wątrobowe i nie powinna być stosowana z lekami wpływającymi na aktywność cytochromu CYP3A4, takimi jak antybiotyki makrolidowe czy azolowe leki przeciwgrzybicze) [10,16,17,23-25].

Istotne jest także potwierdzenie w próbach klinicznych braku nasilenia efektów sedacyjnych przy łącznym stosowaniu z lorazepamem oraz

alkoholem – taki efekt obserwowano w przypadku stosowania alkoholu z cetyryzyną. Należy jednak zwrócić uwagę, iż będąc substratem dla p-glikoproteiny, stężenie bilastyny w ustroju może ulegać zmianom w przypadku równoczesnego stosowania leków wpływających na aktywność p-glikoproteiny. Sugeruje się ostrożne stosowanie leku w połączeniu z ketokonazolem, diltiazemem, erytromycyną i cyklosporyną [10,16,17,26].

Ogólny profil metaboliczny bilastyny wydaje się być jednak wyjątkowo korzystny na tle innych leków przeciwhistaminowych, co zapewnia możliwość skutecznego i bezpiecznego stosowania także w szczególnych grupach pacjentów, takich jak osoby starsze, często zażywające równoległe wiele leków, osoby z upośledzoną funkcją nerek, czy u młodszych, aktywnych towarzysko dorosłych, którzy nie chcą rezygnować z napojów alkoholowych. Osoby młodsze często nie stosują regularnie leków wymagających ograniczeń w codziennej aktywności, takiej jak np. udział w spotkaniach towarzyskich połączonych z wspomnianym wyżej piciem alkoholu. W przypadku przyjmowania bilastyny ograniczenia te nie są konieczne [10,16,17,23].

Istotną kwestią dotyczącą stosowania bilastyny jest podkreślane w Charakterystyce Produktu Leczniczego ograniczenie biodostępności (nawet 30%) w przypadku równoczesnego spożywania leku z pokarmem. Z tego powodu zaleca się przyjęcie leku co najmniej 1h przed lub 2h po posiłku. Zaleca się również unikanie spożywania soku grejpfrutowego wraz z bilastyną – poprzez oddziaływanie z p-glikoproteiną zmniejsza on biodostępność bilastyny.

Zaleca się przyjmowanie dobowej dawki bilastyny jednorazowo [16,17,27,28]. Jakkolwiek zalecenie unikania jednoczesnego przyjmowania bilastyny z pokarmem powinno zostać przedstawione pacjentowi, z obserwacji własnych autorów wynika, że nawet w przypadku omyłkowego przyjmowania leku bez zachowania odstępu od posiłku, lek zachowuje skuteczność kliniczną.

Z uwagi na brak przeprowadzonych odpowiednich badań, bilastyna nie jest aktualnie zalecana do stosowania u kobiet w ciąży, co zostało podkreślone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [17]. Z obecnie dostępnych antyhistaminików II generacji najwyższą kategorię bezpieczeństwa według FDA (kategoria B – badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, ale nie potwierdzono tego u kobiet w ciąży) mają cetyryzyna i loratadyna. Mogą być one jednak włączone do leczenia tylko po dokładnym zbadaniu przyczyny wystąpienia świądu i innych objawów alergicznych przez lekarza oraz po omówieniu ryzyka i korzyści stosowania tych leków z pacjentką [29,30].

### Bilastyna w leczeniu dzieci

Bilastyna w standardowej dawce (20 mg 1 x na dobę) była początkowo zarejestrowana do stosowania od 12. r.ż. [17]. Późniejsze prace dowiodły jednak skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku w zredukowanej (10 mg) dawce u dzieci w wieku 2-12 lat cierpiących na alergiczny nieżyt nosa lub przewlekłą pokrzywkę [21,31,32]. Dzięki tym badaniom od niedawna lek został zarejestrowany do stosowania w tych wskazaniach u dzieci od 6.-11. r.ż.

Z uwagi na wciąż ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci między 2. a 5. r.ż. bilastyna nie jest zalecana w tej grupie wiekowej wg ChPL. Jak dotąd nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bilastyny u dzieci poniżej 2. r.ż. [33].

Należy podkreślić, że w leczeniu schorzeń alergicznych u dzieci w wieku poniżej 6. r.ż. mogą zostać zastosowane inne leki przeciwhistaminowe, mające aktualnie rejestrację do stosowania od 2. r.ż. (loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, rupatadyna) lub desloratadyna zarejestrowana do stosowania w postaci syropu już po ukończeniu 1. r.ż. [24,25,34-36].

### » Podsumowanie

Podsumowując można powiedzieć, że w leczeniu schorzeń alergicznych, takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, pokrzywka, atopowe zapalenie skóry, alergię pokarmowe, bardzo dobrym wyborem są leki przeciwhistaminowe II generacji. Wykazują one bardzo dużą skuteczność i znaczne bezpieczeństwo stosowania, charakteryzują się mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu do starszych leków przeciwhistaminowych I generacji.

W obrębie nowych leków przeciwhistaminowych II generacji substancją szczególnie wartą rozważenia jest bilastyna – najnowszy lek z tej grupy, zarejestrowany do leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz w terapii pokrzywki, o skuteczności co najmniej porównywalnej z innymi lekami z grupy antyhistaminików II generacji. Cechuje ją szybki początek oraz korzystny profil dobowego działania, co przekłada się na szybką redukcję zgłaszanych przez pacjenta objawów. Od niedawna lek ten, z uwagi na potwierdzone w badaniach klinicznych bezpieczeństwo, został zarejestrowany do stosowania w leczeniu alergii u dzieci od 6.-11. r.ż. (wcześniej był zalecany od 12. r.ż). ©

#### Piśmiennictwo:

1. Parsons M E, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *British Journal of Pharmacology*. 2006;147:127-135. doi: 10.1038/sj.bjp.0706440.
2. Simons FE. Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351:2203-17. doi: 10.1056/NEJMra033121.
3. Zawisza E, Bardadin J. Receptory H1, H2, H3, H4 i leki antyhistaminowe. *Postępy Nauk Medycznych*. 2007;11:453-455.
4. Korbut R. *Farmakologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2012:131-133.
5. Thurmond RL, Venable J, Savall B, et al. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:301-320. doi: 10.1007/164\_2016\_130.
6. Muntean IA, Bocsan IC, Miron N, et al. How Could We Influence Systemic Inflammation in Allergic Rhinitis? The Role of H1 Antihistamines. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2018, Article ID 3718437. doi: 10.1155/2018/3718437.
7. Church MK, Church DS. *Pharmacology of Antihistamines*. *Indian Journal of Dermatology*. 2013;58(3):219-224. doi:10.4103/0019-5154.110832.
8. Tarchalska-Kryńska B. Leki przeciwhistaminowe H1 stosowane w terapii chorób alergicznych. *Nowa Medycyna*. 1999;1:14-18.
9. Zienciuk A, Lubiński A. Zespół wydłużonego QT – diagnostyka i leczenie. *Choroby Serca i Naczyń* 2006;tom 3(1):41-46.
10. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy*. 2010;65:459-466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Autor korespondujący:

lek. Jan W. Pęksa

janwpeksa@gmail.com

Nadesłano: 12.08.2018; Copyright© Medyk Sp. z o.o.