

# Оценка эффективности и безопасности эбастина (Кестина) при аллергических заболеваниях

Е.М. Лукьянова, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет, Москва

*Среди антигистаминных средств второго поколения выделяется Эбастин, отличный по своему строению. Отличие основано на структуре оксипиперидина - прототипа одного из антигистаминных средств первого поколения (дифенилпиралаина). Эбастин имеет химическую формулу  $C_{32}H_{39}NO_2$ , его молекулярная масса равна 469,64.*

*В действительности главным действующим лекарственным веществом, проявляющим фармакологическую активность, является карбоксилированный метаболит эбастина - каребастин.*

*Для создания эбастина через атом азота в структуре дифенилпиралаина к пиперидиновому кольцу была присоединена длинная алифатическая боковая цепь, что обеспечило большую продолжительность действия, низкую стимулирующую активность в отношении центральных  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, безопасность для сердечно-сосудистой системы.*

## Фармакодинамические характеристики

**Особенности связывания с рецептором.** По данным результатов проведенного исследования, эбастин (10 мг перорально) связывается с приблизительно 10%  $H_1$ -рецепторов гистамина в головном мозге, редко вызывая поэтому седативный эффект, в то время как хлорфенирамин - с 50%, что коррелирует с концентрацией хлорфенирамина в крови [8].

**Антигистаминная активность.** Как показали исследования эффективности разовой дозы, эбастин в дозе 3, 10 и 30 мг значительно уменьшает по сравнению с плацебо индуцированные гистамином волдыри. Эбастин статистически значимо угнетал на 24 ч индуцированную гистамином реакцию в виде волдырей ( $p < 0,001$ ) и гиперемии ( $p < 0,002$ ) после приема дозы 10 мг.

Существует прямая взаимосвязь между временем наступления антигистаминного действия после приема препарата и уровнем каребастина в плазме крови. Пик концентрации каребастина в плазме совпадает с максимальным подавлением волдырей и наступает через 2 ч после приема эбастина.

По результатам одного из исследований, эбастин и астемизол, применяемые 7 дней в дозе 10 мг/сут, в равной степени подавляют гистамин-индуцированную реакцию на протяжении 24 ч, в то время как лоратадин, цетиризин и терфенадин в дозе 120 мг/сут, продемонстрировали, по результатам того же исследования, заметные колебания антигистаминного потенциала [10].

Кроме того, имеются данные о том, что эбастин обладает способностью предупреждать развитие бронхоспазма, индуцируемого гистамином.

**Антиаллергическая активность.** Эбастин подавляет индуцируемые аллергенами реакции как при внутрикожных, так и при интраназальных провокационных пробах. При проведении внутрикожной пробы эбастин в дозе 1-10 мг оказался значительно эффективнее плацебо, причем действие продолжалось 24 ч. При интраназальной пробе 20 мг эбастина повышали пороговую дозу пыльцы, вызывающей аллергическую реакцию, значительно эффективнее плацебо [10].

**Антихолинергическая активность.** Эбастин в дозе 50 мг (в пятикратной терапевтической) не оказывает влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и слюноотделение.

**Влияние на активность ЦНС, психомоторное состояние и возникновение седативного эффекта.** Прием эбастина в суточной дозе 10-30 мг не влиял на способность управлять автомобилем, а в дозе 50 мг, по субъективной оценке, вызывал некоторое седативное действие по сравнению с приемом меньшей дозы эбастина 10 мг и плацебо.

При сравнении разовых доз эбастина и клемастина оказалось, что 10 и 20 мг эбастина положительно отличаются от клемастина по своему действию на способность визуального слежения за целью, субъективную оценку сонливости и способности вызывать общий дискомфорт [10].

## Фармакокинетические характеристики

**Абсорбция.** Эбастин начинает абсорбироваться сразу после введения, причем концентрация активного метаболита в плазме достигает максимума через 4-6 ч

после применения дозы 5–40 мг. Свидетельством предсказуемости продолжительности и силы действия эбастина является отсутствие значимых различий по времени достижения максимальной концентрации между дозами. После достижения максимальной концентрации уровень каребастина в плазме начинает моноэкспоненциально снижаться. Приблизительно 83% эбастина всасывается в кишечнике. Не было выявлено статистически значимых различий в максимальной концентрации (C<sub>max</sub>), времени ее достижения, площади под кривой «концентрация в плазме - время», периоде полувыведения для двух групп испытуемых: принимавших эбастин натощак и не на голодный желудок [10].

Во время «первого прохождения» после перорального приема эбастин интенсивно метаболизируется и почти полностью превращается в активный метаболит. Превращение происходит главным образом в тонкой кишке. Эбастин быстро превращается в активный метаболит, имеет период полувыведения приблизительно 15 ч и длительность действия, по крайней мере, 24 ч [7].

*Распределение и элиминация.* После приема разовой дозы (10 мг) объем распределения эбастина лежит в пределах от 32,4 до 43,9 л.

Каребастин примерно на 98% связывается с белками сыворотки крови человека, что определяет значительную продолжительность действия препарата.

Период полувыведения препарата (T<sub>1/2</sub>), по-видимому, не зависит от использованной дозы, составляет 15–18 ч, причем 66% препарата экскретируется с мочой преимущественно в виде связанного метаболита.

При последующем ежедневном приеме препарата в дозе 10 мг устойчивая равновесная концентрация достигается через 3–5 дней при пиковой концентрации в плазме крови от 130 до 160 нг/мл [10].

Применение эбастина в суточной дозе 20 мг в течение 7 дней не вызвало каких-либо изменений в фармакокинетическом профиле эбастина и каребастина, причем содержание каребастина в плазме достигало стабильного уровня на четвертый день терапии. Вероятно, клиренс плазмы и период полувыведения аналогичны наблюдаемым после приема разовой дозы, о чем свидетельствует линейный характер фармакокинетики каребастина во время приема многократных доз.

Период полувыведения эбастина обуславливает целесообразность его однократного применения в сутки при заболеваниях, индуцированных гистамином [10].

Период полувыведения эбастина как при однократном, так и при многократном приеме равен приблизительно 14 ч.

*Возрастные особенности, пациенты с почечной и печеночной недостаточностью и фармакокинетика эбастина.* У пожилых больных объем распределения существенно не меняется, однако он значительно увеличивается (до 74,6 л) у больных циррозом печени, чем обус-

ловлен более длительный средний период полувыведения каребастина у этих больных.

Больным, страдающим тяжелой почечной и печеночной недостаточностью, эбастин следует назначать с осторожностью, только по строгим показаниям, так как в этих случаях фармакокинетический профиль каребастина изменяется из-за более медленной элиминации. Так, при почечной недостаточности период полувыведения возрастает до 23–26 ч, при печеночной – до 27 ч.

Изменять режим дозирования при лечении пожилых больных не требуется, поскольку разница в фармакокинетике разовой дозы эбастина и его равновесной концентрации у пожилых людей (старше 65 лет), не имеющих патологии со стороны печени и почек, и у молодых добровольцев отсутствует [10].

По результатам исследований, эбастин может быть назначен взрослым пациентам без каких-либо значимых клинических различий в фармакокинетике эбастина, связанных с возрастом и полом пациента [1].

#### Использование в клинике

Доказано, что ответ на аллерген после отмены эбастина продолжается еще 4 дня и затем приходит к значениям, сравнимым с таковыми при приеме плацебо. Поэтому пациенты перед проведением скарификационных кожных проб не должны принимать эбастин в течение 4 дней [2].

*Эффективность и безопасность.* Данные об эффективности и безопасности эбастина основываются на результатах более чем 20 клинических испытаний.

В двух из них оценивалась возможность длительного лечения эбестином при хронической крапивнице. Одно из них охватывало 211 больных и продолжалось 3 мес., другое включало 101 больного и предусматривало оценку в отдаленном периоде (до 1 года).

Несмотря на то, что прочие антигистаминные средства рекомендованы для клинического применения в фиксированных дозах, эбастин в III фазе испытаний оценивали в дозах как 10, так и 20 мг, что определялось результатами предварительных исследований по подбору оптимальной дозы и сравнению эффективности разных доз. Результаты исследований приводятся ниже.

1. В пилотном исследовании по определению эффективной дозы при аллергическом рините 40 больных с аллергией на пыльцу получали разные (в пределах 10–40 мг) дозы эбастина в течение 4 нед. Все больные отмечали значительное клиническое улучшение, причем значимое различие в отношении нежелательных эффектов отсутствовало.

2. В трех исследованиях, охватывавших 750 больных (два из них включали 487 больных аллергическим ринитом, третье – 263 больных хронической крапивницей) и продолжавшихся от 1 до 4 нед., было показано

преимущество суточной дозы эбастина 10 мг по сравнению с дозами 1 и 5 мг в сутки.

3. В исследовании, включавшем 101 больного хроническим ринитом (17 из них страдали также хроническим конъюнктивитом), вызываемым пылью растений, не отмечалось дозозависимости в отношении побочного действия у больных, получавших в течение 7 нед. эбастин в дозах 10 и 20 мг/сут; обе дозы оказывались эффективными.

4. Аналогичные данные были получены в исследовании по отработке дозы, включавшем 459 больных с аллергией на пыльцу амброзии, являвшейся строгим показанием к назначению эбастина. Оптимальной при сравнении с суточными дозами 1, 3, 10 и 30 мг оказалась доза 20 мг/сут. Она обеспечивала облегчение симптомов на протяжении 24 ч, не вызывая дозозависимых нежелательных эффектов [10].

*Аллергический ринит/риноконъюнктивит.* Критерии эффективности в клинических испытаниях эбастина обычно основывались на оценке как симптомов, так и общей эффективности самим больным и/или исследователем. Регистрировались четыре основных симптома — выделения из носа, заложенность носа, чиханье и зуд, а также глазные симптомы. В ряде исследований четыре главных симптома патологии слизистой полости носа объединяли и оценивали по общей шкале [19].

Для оценки эффективности и безопасности применения эбастина в дозах 10 и 20 мг 1 раз в день для лечения круглогодичного аллергического ринита было предпринято 12-недельное плацебо, контролируемое мультицентровое исследование. Пациенты получали:

- 10 мг эбастина 1 раз в день (88 больных);
- 20 мг эбастина 1 раз в день (102);
- плацебо (100).

Тяжесть симптомов оценивалась по шкале 0-3 балла два раза в день в течение всех 12 нед исследования.

И пациентами, и врачами отмечалось значительное клиническое преимущество эбастина в обеих дозах перед плацебо. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Все пациенты хорошо переносили лечение и показали низкий уровень побочных эффектов со стороны нервной системы и в виде головной боли. По результатам исследования был сделан вывод о том, что эбастин, применяемый в дозах 10 и 20 мг, оказывал быстрый эффект снижения симптомов круглогодичного аллергического ринита (КАР) у взрослых и подростков; в дальнейшем были получены также результаты о дополнительных преимуществах дозы эбастина 20 мг [3, 17].

*Сравнение с терфенадином и плацебо.* В трех основных клинических испытаниях продолжительностью 2 или 3 нед 874 больных сезонным аллергическим ринитом, у части которых отмечался сопутствующий конъюнктивит, получали:

- 10 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (318 больных);

- 20 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (157);
- 60 мг терфенадина 2 раза в сутки ежедневно (159);
- плацебо (240).

Эбастин в суточной дозе 10 мг за двухнедельный период обеспечивал быстрое и статически значимое уменьшение симптомов, в том числе симптомов конъюнктивита. Эбастин в этой дозе был значительно эффективнее, чем плацебо, и сравним по эффективности у больных аллергическим ринитом и конъюнктивитом, индуцируемым пылью растений, с терфенадином в дозе 60 мг 2 раза в сутки. Однако эбастин в суточной дозе 20 мг, принимаемой утром, позволял добиться более значительного улучшения состояния у больных с тяжелыми симптомами. Больные хорошо переносили эбастин в обеих дозах (10 и 20 мг/сут) в течение трехнедельного периода исследования; частота нежелательных явлений в группе больных, получавших эбастин, была такой же, как в группе с плацебо.

Первое клиническое исследование при круглогодичном аллергическом рините включало 151 больного, получавшего:

- 10 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (76);
- плацебо (75).

Лечение эбестином в виде ежедневного однократного приема 10 мг препарата в течение недели позволяло взять под контроль большинство симптомов; общая эффективность лечения оказалась выше, чем в группе больных, получавших плацебо. И исследователи, и больные оценивали общую эффективность эбастина как значительно более высокую, чем эффективность плацебо (в обоих случаях  $p < 0,01$ ). Больные хорошо переносили эбастин; статистически значимых различий между группами в частоте и характере нежелательных эффектов отмечено не было. Частота сухости во рту и сонливости была практически одинаковой у больных обеих групп [10].

В двух-трехнедельных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных позже, 385 больных круглогодичным аллергическим ринитом получали:

- 10 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (79);
- 10 мг эбастина 2 раза в сутки ежедневно (74);
- 20 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (318);
- плацебо (155).

Различия в общей оценке эффективности между группами получавших эбастин 10 мг/сут и плацебо после 7 сут от начала лечения оказались статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Кроме того, применение эбастина в суточной дозе 20 мг (в 1 или 2 приема) снижало по сравнению с плацебо выраженность основных симптомов аллергического ринита.

*Сравнение с цетиризином.* Эффективность и безопасность эбастина при облегчении симптомов аллергического ринита, индуцируемого пылью, сопоставляли с эффективностью антигистаминного средства второго поколения — цетиризина.

В течение трехнедельного периода 343 больных получили:

- 10 мг эбастина ежедневно однократно (116);
- 20 мг эбастина ежедневно однократно (111);
- 10 мг цетиризина ежедневно однократно (116).

Аллергический ринит у 60% больных сочетался с конъюнктивитом. На 8-й день неприятные ощущения в области носа и глаз уменьшились у 50% больных, это уменьшение сохранялось до конца исследования. В целом исследователи наблюдали уменьшение неприятных ощущений в области носа и глаз как в группах больных, получавших эбастин в дозах 10 и 20 мг/сут, так и в группе получавших цетиризин в суточной дозе 10 мг [20].

Однако более высокая доза эбастина, по общей оценке больных и исследователей, оказалась значительно более эффективной, чем применявшаяся доза цетиризина, причем различие, по оценке исследователей, было статистически значимым ( $P=0,048$ ). С точки зрения больных, эбастин в дозе 20 мг/сут также был более эффективен для уменьшения неприятных ощущений в области носа и глаз, чем цетиризин в дозе 10 мг, различие после первой недели лечения оказалось статистически значимым ( $p=0,048$ ). Кроме того, действие эбастина в дозе 20 мг достигало максимума быстрее, чем действие эбастина в дозе 10 мг или цетиризина в дозе 10 мг, однако различия были статистически незначительными. Безопасность лечения оказалась в целом одинаково высокой во всех трех группах больных [16].

В этом исследовании была выделена подгруппа из 158 больных с тяжелыми симптомами. Симптоматическое улучшение в данной подгруппе значительно чаще наблюдалось при использовании эбастина в дозе 20 мг/сут, чем в дозе 10 мг/сут ( $p<0,03$ ).

*Сравнение с лоратадином.* Было проведено сравнительное исследование применения эбастина 20 мг и 10 мг, лоратадина 10 мг и плацебо в лечении сезонного аллергического ринита. Пациенты получали лечение в течение 4 нед. По результатам исследования, эбастин в дозе 20 мг 1 раз в день оказался значительно предпочтительнее лоратадина 10 мг 1 раз в день в отношении уменьшения симптомов ринита в течение дня и за 4-недельный период [5,20].

Было проведено также исследование использования эбастина в лечении круглогодичного аллергического ринита.

Целью исследования являлось сравнить эффективность и переносимость эбастина (10 и 20 мг) со стандартным препаратом лоратадином (10 мг) при ежедневном лечении КАР [11, 20].

Испытание проводилось на 317 пациентах (в возрасте 12-68 лет) с выраженными симптомами КАР. Симптомы оценивались по тяжести (0-3) каждые сутки и сравнивались с первоначальными

симптомами пациентов в ходе рандомизированного двойного слепого исследования в течение 4 нед.

Симптомы, включающие и круглогодичный индекс (КИ = чихание + зуд в носу + выделения из носа), и общий носовой индекс (ОНИ = КИ + заложенность носа), показали статистически намного большее улучшение при применении эбастина в дозах 10 и 20 мг по сравнению с лоратадином в дозе 10 мг по всем параметрам, кроме чихания, зуда и глазных симптомов. За 4 нед средний показатель ОНИ был снижен на 44, 47 и 32% соответственно, при этом разница в эффективности лечения была очевидна уже через 1 нед после начала лечения. Окончательное заключение пациентов и врачей (по проценту пациентов с улучшением) было в пользу эбастина (от 79 до 85%) по сравнению с лоратадином (от 65 до 66%). Лечение переносилось хорошо, неблагоприятные последствия не наблюдались.

Данное исследование показало, что эбастин в дозах 10 или 20 мг более эффективен по сравнению с лоратадином в дозе 10 мг для лечения КАР [11].

*Хроническая крапивница.* Критериями эффективности лечения хронической крапивницы были изменения трех показателей: зуда, числа волдырей и их размеров – по сравнению с зарегистрированными в исходный период исследования.

*Сравнение с терфенадином и плацебо.* Эффективность эбастина в облегчении симптомов хронической крапивницы у взрослых больных сравнивали с эффективностью терфенадина, являющегося общепризнанным препаратом для лечения крапивницы, и плацебо в трехмесячном испытании у 211 больных. Больные получали:

- 10 мг эбастина 1 раз в день (69);
- 60 мг терфенадина 2 раза в день (78);
- плацебо (64).

У 204 больных хронической крапивницей с анамнезом не менее 3 мес, зуд достоверно уменьшился на 7-й и 14-й дни лечения в группе пациентов, принимавших эбастин в дозе 10 мг/сут, по сравнению с группой принимавших плацебо. Число волдырей также значительно уменьшилось у больных, получавших эбастин. Общая частота побочных эффектов в группе больных, получавших эбастин, существенно не отличалась от частоты в группе принимавших плацебо.

Интенсивность зуда и количество волдырей за сутки достоверно уменьшились в группе больных, получавших эбастин, по сравнению с аналогичными показателями в группе получавших плацебо. Более того, доказано, что ежедневное однократное применение эбастина так же эффективно, как ежедневный прием терфенадина дважды в день.

Больные хорошо переносили как эбастин, так и терфенадин на протяжении всего исследования [10].

### Переносимость и побочные явления

Частоту возникновения побочных эффектов оценивали во время исходного периода испытания и в период лечения. Обнаружить какую-либо зависимость между дозой эбастина и частотой побочных явлений не удалось; профиль безопасности для 10 и 20 мг эбастина оказался сравнимым. Другие антигистаминные препараты второго поколения не обладают подобной шириной терапевтического действия: превышение рекомендованной терапевтической дозы сопряжено со значительным увеличением частоты побочных эффектов.

Были проведены 7 клинических испытаний по изучению процента возникновения побочных эффектов при применении разных доз эбастина. Всего в этих исследованиях участвовало 1452 больных аллергическим ринитом (1329) и хронической крапивницей (133). Общий анализ результатов всех испытаний показал, что наиболее частыми нежелательными явлениями были:

- головная боль;
- сухость во рту;
- седативное действие.

Нежелательные явления по своей тяжести были в основном незначительными или умеренными, а различий в их частоте и тяжести в группах больных, получавших эбастин и плацебо, обнаружить не удалось.

По данным сравнительного исследования, эбастин в дозе 10 мг/сут сопоставим с цетиризином в эквивалентной дозе в отношении частоты побочных эффектов, которая не увеличивалась при повышении дозы эбастина до 20 мг/сут. Однако частота седативного действия у больных, получавших цетиризин в дозе 10 мг/сут, была выше (7,8%), чем у больных, получавших эбастин в такой же дозе (4,3%).

У 101 больного хронической крапивницей была произведена оценка безопасности и переносимости эбастина в дозе 20 мг/сут при его длительном применении. Годичный курс лечения завершили 66 больных, у 12 из которых (18%) отмечалось 18 случаев нежелательных реакций, однако ни один из случаев не был расценен исследователями как серьезный.

Эбастин имеет гибкую схему дозирования, сочетающуюся с широким спектром безопасности при применении.

Не установлена зависимость частоты нежелательных реакций от дозы эбастина; профиль безопасности для доз 20 и 10 мг сопоставим. Возникновение побочных эффектов было протестировано с помощью субъективных параметров — вопросников и визуальных аналоговых шкал. Был отмечен седативный эффект у небольшого количества пациентов при применении высоких доз препарата. При назначении терапевтических доз препарата в лечении сезонного или круглогодичного аллергического ринита, либо хронической идиопатической крапивницы не отмечались какие-либо побоч-

ные эффекты со стороны центральной нервной системы [6].

Кроме того, было проведено исследование по изучению возникновения системных побочных эффектов при применении эбастина.

*Кардиотропное действие.* Безопасность эбастина для сердца была тщательно изучена, оценена и охарактеризована в фазах I-III клинического исследования. Эбастин в отдельности в рекомендуемых дозах 10 и 20 мг не оказывает никакого клинически значимого эффекта на интервал QT у взрослых и у различных специальных групп населения (пожилые, дети или пациенты с нарушениями функции почек или печени). Эбастин, применяемый в дозе 60-100 мг/сут, не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT [12, 13].

В 5 исследованиях 2-3-недельной длительности проводилась оценка данных электрокардиографии, включавших оценку ЭКГ в 12 отведениях и 24-часовое холтеровское мониторирование. Был проведен анализ продолжительности интервала QT у 1202 обследованных.

В этих исследованиях не обнаруживалось дозозависимое увеличение интервала QT, а также не отмечалось увеличение интервала QT более чем на 25% исходного значения. У всех обследованных величина изучаемого показателя не превышала 500 м/с. Только у 79 (7%) из 1202 больных продолжительность интервала QT превышала 444 м/с. Среднее максимальное значение интервала QT сравнивали в группе больных, получавших эбастин, и в группе плацебо. Статистически значимых различий этого показателя в какой-либо из групп выявить не удалось, за исключением того, что среднее максимальное значение интервала QT в группе плацебо было достоверно выше по сравнению с группой, получавшей эбастин в дозе 10 мг/сут. Не отмечалась также зависимость между удлинением интервала QT и дозой эбастина. Холтеровское мониторирование, проведенное 226 больным, не выявило каких-либо клинически значимых данных. Ни у кого из больных не отмечались серьезные побочные эффекты.

Изменение продолжительности интервала QT от исходных показателей у 224 больных, получавших:

- эбастин по 10 мг 2 раза в день (74);
- эбастин по 20 мг 1 раз в день (77);
- плацебо (73).

Средние отклонения (в процентах) продолжительности интервала QT от исходных показателей в обеих группах больных, получавших эбастин, и в группе плацебо статистически не различались [10, 12, 13].

Таким образом, суммарный профиль безопасности эбастина для сердца очень благоприятен. Исходя из имеющейся на данный момент информации, полученные данные означают, что эбастин, так же как лоратадин и цетиризин, обладают меньшими возможностями для того, чтобы быть причиной изменения реполяризации желудочков, чем терфенадин или астемизол [18].

*Биологическая и биохимическая безопасность.* Ни в одном из клинических исследований не обнаружено какой-либо тенденции к патологическим изменениям биохимических и гематологических показателей (в том числе и количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов).

#### Дозировка и показания к применению

Применение эбастина с лечебной целью показано при:

- аллергических ринитах и аллергических конъюнктивитах;
- крапивнице;
- зуде, обусловленном высвобождением гистамина.

Рекомендуемая доза эбастина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 1 таблетку ежедневно (эбастин выпускается в форме круглых белых таблеток, каждая из которых содержит 10 мг препарата, 89 мг лактозы и наполнители). Для лечения больных с более тяжелыми симптомами доза может быть увеличена до 2 таблеток (20 мг/сут) ежедневно. Изменений частоты и характера побочных эффектов при увеличении дозы препарата не наблюдается.

Клиническое действие эбастина не зависит от приема пищи: препарат можно принимать как натощак, так и после еды [14].

#### Лекарственные взаимодействия

По данным исследования, содержание алкоголя в крови не изменялось после приема 20 мг эбастина, причем сохранялась обычная фармакокинетика каребастина в плазме крови. Кроме этого, эбастин не изменял уровня диазепам в плазме крови и не усиливал действия этого седативного препарата, а диазепам, в свою очередь, не влиял на фармакокинетику каребастина.

Эбастин в разовой дозе 20 мг у 12 здоровых лиц не взаимодействовал с циметидином при многократном применении последнего. Циметидин не влиял на превращение эбастина в каребастин и его последующую элиминацию.

Прием в течение 10 дней эбастина в дозе 20 мг/сут, сопровождавшийся на 5-й день однократным приемом варфарина в дозе 25 мг, не оказывал влияния на протромбиновое время и не вызывал клинически значимых проявлений. Фармакокинетические параметры каребастина и зеркальных изомеров варфарина также не изменялись.

Не были обнаружены значимые изменения фармакокинетики теофиллина и каребастина при комбинированном применении эбастина и теофиллина.

Постоянный прием кетоконазола изменяет метабо-

лизм эбастина в разовой дозе, приводя к его накоплению в виде неметаболизированного соединения.

Было показано, что многократные дозы эритромицина изменяют метаболизм разовой дозы (20 мг) эбастина, приводя к его аккумуляции в виде неметаболизированного вещества.

Было изучено взаимодействие эбастина с кетоконазолом и эритромицином (способными удлинять интервал QT). В обоих случаях комбинированной терапии имелось фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие: отмечалось удлинение интервала QT на 18-19 м/с (4,7- 5%).

Не было выявлено взаимодействие эбастина с теофиллином, варфарином, циметидином, диазепамом и алкоголем.

В случае приема эбастина с пищей отмечалось повышение концентрации каребастина в плазме и площади под кривой в 1,5-2 раза. При этом время достижения максимальной концентрации не увеличивалось. Прием эбастина с пищей не влияет на клинический эффект препарата.

#### Передозировка

Специфического антидота при передозировке антигистаминными препаратами не существует. Прием избыточных доз препарата требует немедленного медицинского вмешательства. Взрослые и дети, принявшие большую дозу препарата, обычно наблюдаются на дому, но все-таки они должны наблюдаться в течение 2-3 ч, особенно в отношении седативного эффекта [9].

#### Место эбастина в клинической практике

Эбастин является новым селективным антагонистом  $H_1$ -гистаминовых рецепторов без проявления антихолинергического и седативного эффекта в терапевтических дозах. Эбастин сочетает в себе эффективность антигистаминных препаратов первого поколения с улучшенными показателями безопасности, присущими антигистаминным средствам второго поколения [15]. При применении эбастина наблюдается быстрое начало и большая продолжительность действия [4]. Эбастин при пероральном применении в дозе 10-20 мг/сут вызывает быструю, эффективную и продолжительную блокаду гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, обладая прекрасным профилем безопасности, вне зависимости от дозы.

Назначаемый в удобном режиме ежедневно 1 раз в сутки, эбастин облегчает симптомы аллергического ринита, ассоциированного или неассоциированного с конъюнктивитом и хронической крапивницей, и имеет высокий показатель соотношения эффективности и безопасности при лечении этих заболеваний. По данным клинических исследований, по эффективности эбастин в дозе 10 мг/сут при лечении больных аллер-

гическим ринитом сопоставим с терфенадином в дозе 60 мг 2 раза в сутки. Для лечения больных хронической крапивницей эбастин представляет собой безопасную и хорошо переносимую альтернативу другим антигистаминным препаратам, не обладающим седативным действием. Не обнаружено каких-либо взаимодействий эбастина с алкоголем и диазепамом. Эбастин можно без опасений рекомендовать пациентам пожилого возраста.

Эбастин – единственное антигистаминное средство второго поколения, имеющее широкий спектр терапевтического действия. Это позволяет использовать его в двух дозировках (ежедневно однократно по 10 или 20 мг), причем каких-либо различий в частоте нежелательных явлений не наблюдается. Поскольку эбастин в суточной дозе 20 мг эффективен для лечения значительно выраженных симптомов ринита, он может применяться как при легких, так и при тяжелых вариантах течения аллергического ринита.

При почечной недостаточности период полувыведения препарата возрастает до 23-26 часов, а при печеночной недостаточности – до 27 ч.

Однако большая терапевтическая широта не приводит к увеличению частоты и тяжести побочных эффектов. Противопоказанием к приему препарата являются беременность и лактация.

С другой стороны, существуют неоспоримые преимущества эбастина по сравнению с другими антигистаминными препаратами:

- связывание с белками плазмы составляет 95-98%;
- терапевтическая доза препарата (20 мг) эффективнее по сравнению с фексофенадином;
- эффективность действия препарата не зависит от приема пищи. При назначении одновременно с пищей

уровень каребастина в крови возрастает в 1,6 – 2 раза;

- фармакокинетика не изменяется в связи с возрастом и полом пациента;

- влияние на продолжительность интервала QT не является клинически значимым даже в дозе 100 мг (значительно – в 5-10 раз – превышающей терапевтическую);
- отсутствие антихолинергических эффектов;
- не потенцирует действие алкоголя и бензодиазепинов;
- не обладает седативным действием;
- не влияет на способность вождения автомобиля;
- гибкая дозировка препарата.

После 5-дневного применения эбастина активность сохраняется в течение 72 ч за счет действия активных метаболитов, что значимо для высокой комплаентности лечения, поскольку дает возможность пропустить принятие дозы препарата без риска развития аллергических реакций.

Таким образом, эбастин может считаться оптимальным или одним из оптимальных лекарственных средств для лечения аллергии.

### Abstract

Ebastine is a second-generation antihistamine which undergoes transformation to its active metabolite, carebastine. In comparative trials in patients with SAR, PAR and chronic idiopathic urticaria ebastine 10 mg was as effective as most other second-generation antihistamines, and ebastine 20 mg was significantly superior to loratadine and terfenadine, with the same perfect tolerability as ebastine 10 mg. Ebastine does not appear to be associated with any significant cardiac and non cardiac adverse events. Ebastine is a useful treatment option for patients with allergic rhinitis or chronic idiopathic urticaria.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Rohatagi S., Gillen M., Aubeneau M., Jan c., Pandi B., Jensen BK, Rhodes G. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of ebastine after single and repeated dosing in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001 Mar; 39(3):126-34.
2. Fossard N., Vital-Durand D., Mounedji N., Valleteau A. Duration of the antihistaminic effect after discontinuation of ebastine. *Allergy* 2001 Jun; 56(6):553-7.
3. Bousquet J., Gaudano E.M., Palma Carlos A.G., Staudinger H. A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis. Multicentre Study Group. *Allergy* 1999 Jun; 54(6):562-8.
4. Luria X. Comparative clinical studies with ebastine: efficacy and tolerability. *Drug Saf* 1999; 21 Suppl 1:63-7; discussion 81-7.
5. Ratner P.H., Lim J.C., Georges G.C. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Jun; 105(6 Pt 1):1101-7.
6. Roberts D.J., Gispert J. The non-cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy* 1999 Jul; 29 Suppl 3:151-5.
7. Simons F.E., Simons K.J. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999 May; 36(5):329-52.
8. Tagawa M., Kano M., Okamura N., Higuchi M., Matsuda M., Mizuki Y., Arai H., Iwata R., Fujii T., Komemushi S., Itoh T., Itoh M., Sasaki H., Watanabe T., Yanai K. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): A comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Nov; 52(5):501-509.
9. Ten Eick A.P., Blummer J.L., Reed M.D. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf* 2001; 24(2):119-47.
10. Клинико-фармакологические характеристики эбастина. Информационный сборник «Новости науки и техники». Серия Медицина. Вып. Аллергия, астма и клиническая иммунология. № 4. М., 1997.
11. Сравнение эффективности и переносимости эбастина в дозах 10 и 20 мг с лоратадином в дозе 10 мг. Robert J. Davies for the European Multicentre Study Group. The London Chest Hospital, London, England.
12. Gillen M.S., Miller B., Chaikin P., Morgahroth J. Effects of ebastine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Aug; 52(2):201-4.
13. Moss A.J., Chaikin P., Garcia J.D., Gillen M., Roberts D.J., Monganroth J. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999, Volume 29, Supplement 3, p. 200-5.
14. Формулярная система: антигистаминные препараты. РМЖ, 2001. Т. 9, № 5.
15. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний. РМЖ. 2001. Т. 9, № 21.
16. Pierre Gehanno P., Clothilde Bremard-Oury C., Philippe Zeisser P. Comparison of ebastine to etirizine in seasonal allergic rhinitis in adults // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996. V. 76. P. 507-12.
17. Ильина Н.И., Польнер С.А. Круглогодичный аллергический ринит. *Consilium medicum*, 2001. Т. 3, № 8.
18. Гуцин И.С. Кардиотоксическое действие антагонистов H1-гистаминовых рецепторов // *Клиническая фармакология и терапия*. Т. 7. № 3.
19. Лопатин А.С. Аллергический ринит. РМЖ. 1999. Т. 7. № 17.
20. Ильина Н.И. Аллергический ринит // *Consilium medicum*. 2000. Т. 1. № 1.