

Bilastyna - nowy lek przeciwhistaminowy

Prof. dr hab. n. med.
Marek Jutel

Dr n. med.
**Katarzyna Solarewicz-
Madejek**

Katedra i Zakład Immunologii
Klinicznej
Akademii Medycznej we
Wrocławiu

Kierownik Zakładu:
Prof. dr hab. n. med. Marek
Jutel

T E R A P I A

Bilastine

S U M M A R Y

Antihistamines are the first line agents used for symptomatic treatment of allergic reactions. The increasing incidence of allergic diseases results in intensive search for new drugs and new formulations, characterized by high selectivity to the target organ as well as minimized side effects. Bilastine is a new second-generation antihistamine, which shows the highest affinity and selectivity to H1 receptor. It has been shown to be very effective in the symptomatic treatment of seasonal and perennial allergic rhinitis and conjunctivitis, as well as urticaria. Bilastine improves quality of life and reduces allergy related sleep disturbances. It has a very high safety profile showing no sedation or cardiotoxicity. It is not metabolized in the human body and does not require dose adjustment in liver and / or kidney disorders. All these features make the drug a good alternative to other antihistamines.

Leki przeciwhistaminowe stanowią podstawową grupę preparatów stosowanych w objawowym leczeniu reakcji alergicznych. Wzrastająca częstość chorób z kręgu nadwrażliwości powoduje poszukiwania nowych grup leków i nowych preparatów, które charakteryzują się wysoką wybiórczością względem mechanizmów docelowych i zminimalizowanymi objawami niepożądanymi. Bilastyna, nowy lek II generacji działający selektywnie na receptory histaminowe H1 jest lekiem skutecznym w leczeniu objawowym sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz pokrzywki. Lek ten poprawia jakość życia i nie wykazuje działania sedacyjnego, zmniejsza również zaburzenia snu wywołane alergią. Ponadto bilastyna wykazuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa, jest pozbawiona działania kardiotoksycznego. Lek ten nie jest metabolizowany w organizmie i nie wymaga modyfikacji dawki w chorobach wątroby i/lub nerek. Wszystkie te cechy sprawiają, że bilastyna jest dobrą alternatywą dla dotychczas stosowanych leków przeciwhistaminowych.

Jutel M.: Bilastyna - nowy lek przeciwhistaminowy. Alergia, 2011, 3: 37-39

Choroby alergiczne stanowią narastający problem zdrowotny i ekonomiczny na całym świecie. Częstość nadwrażliwości IgE-zależnej na alergeny powietrzno pochodne, oceniana na podstawie dodatnich testów skórnych typu „prick” i/lub swoistych IgE (sIgE) w surowicy krwi obwodowej ocenia się na 40–50% w populacji, jakkolwiek nie wszystkie osoby z takim „piętnem immunologicznym” prezentują objawy choroby alergicznej. Dane epidemiologiczne, stale wzbogacane i uaktualniane, wskazują na dużą zmienność występowania chorób alergicznych dróg oddechowych, uwarunkowaną między innymi parametrami geograficznymi i socjoekonomicznymi oraz strukturą wiekową badanej populacji i wynoszą od ok. 1% do ok. 40% w populacji [1]. Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrej pokrzywki w ciągu życia może sięgnąć ok. 20%, przy czym alergeny stanowią tylko jedną, i to nie najliczniejszą, grupę jej czynników sprawczych. Przewlekła pokrzywka, w przeważającym odsetku spontaniczna, występuje w 0,5-1% populacji [2]. Należy podkreślić, że tło alergiczne w pokrzywce przewlekłej jest bardzo rzadkie [3].

Obecnie leki przeciwhistaminowe (LPH) stanowią podstawową grupę leków stosowanych w objawowej terapii chorób alergicznych, zarówno w leczeniu okresowych i przewlekłych schorzeń o podłożu IgE-zależnym, jak i w tych, w których patomechanizmie istotną rolę odgrywa nie IgE-zależna degranulacja mastocytów, jak np. w pokrzywkach przewlekłych [4]. Właściwości tych leków hamujące rozwój objawów reakcji alergicznej są wykorzystywane w klinice już od przeszło 70 lat [5]. Kolejno wprowadzano do leczenia leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji: hydroksyzynę, difenhydraminę, chlorfeniraminę i drugiej generacji: terfenadynę, loratadynę, cetyryzynę, ebastynę, feksofenadynę, lewocetyryzynę, desloratadynę oraz rupatadynę i bilastynę, które są najnowszymi lekami tej generacji.

Mechanizm działania LPH

Podstawowym mechanizmem działania tych substancji jest receptorowe blokowanie transmisji sygnału histaminowego, jakkolwiek leki przeciwhistaminowe mogą wpływać także na inne szlaki przekazu sygnału reakcji nadwrażliwości [4]. Podstawową różnicą między generacjami LPH jest zakres działania ogólnoustrojowego, warunkowany dystrybucją w organizmie, a także swoistością i powinowactwem do receptorów histaminowych. Obecnie znane są 4 receptory tej aminy biogennej: HR1-HR4, należące do rodziny receptorów związanych z białkiem G (GPCR). Receptory histaminowe są identyfikowane na bardzo wielu komórkach i tkankach obwodowych; wszystkie 4 można znaleźć na komórkach immunokompetentnych. Ponadto HR1 i HR2 występują głównie na komórkach mięśni gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych, komórkach endotelium i epitelium, czy neuronach. HR3 występuje głównie w układzie nerwowym (neurony histaminergiczne), zaś opisany w 2000 roku HR4 zidentyfikowano w szpiku kostnym, obwodowych komórkach hematopoetycznych i w niektórych narządach obwodowych. Efekt biologiczny i kliniczny działania histaminy związany z reakcją alergiczną IgE-zależną (anafilaktyczną) jest mediowany głównie przez receptor HR1. Formy aktywne i nieaktywne receptorów histaminowych pozostają w stanie dynamicznej równowagi. Antagoniści receptorów oraz ich odwrotni agoniści, indukują stan deaktywacji tych cząstek. Dowiedzono, że zmiana aktywności poszczególnych receptorów nie tylko wpływa na bezpośredni efekt kliniczny uwalnianej histaminy, ale także ma istotne znaczenie dla regulacji odpowiedzi zapalnej układu immunologicznego [6, 7]. Pierwszą generację LPH charakteryzuje mniejsza swoistość w stosunku do receptora histaminowego HR1, a wpływ na wiele innych receptorów i dróg sygnałów komórkowych (receptory muskarynowe, α -adrenergiczne, serotoninergetyczne, błonowe kanały jonowe) skutkuje licznymi efektami ubocznymi, w tym efektem antycholinergicznym i wpływem na układ krążenia oraz sedacją pacjenta. Leki drugiej generacji są bardziej selektywne względem receptora HR1, a przez to istotnie rzadziej wywołują objawy niepożądane przy zachowanej dobrej skuteczności klinicznej. Wycofane obecnie ze względu

bezpieczeństwa LPH drugiej generacji astemizol i terfenadyna wykazywały kardiotoxycywność poprzez działanie proarytmogenne. Powodowały one wydłużenie odstępu QT i znacznie zwiększały ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca zwłaszcza typu torsade de pointes [8].

Parametry chemiczne i działanie receptorowe bilastyny

Nazwa chemiczna bilastyny, to 2-[4-[2-[4-[1-(2-etoksyetylo)-1-benzimidazo-2-yl]-1-piperidyno]etylo]fenilo]-2 kwas metylopropionowy, jej wzór cząsteczkowym, to C₂₈H₃₇N₃O₃, a ciężar cząsteczkowy 463,61 g/mol [9].

Bilastyna jest odwrotnym agonistą receptora HR1. Jak wykazano, substancja ta wysoce swoiście wiąże się z tym receptorem, nie wiąże się zaś z receptorami HR2-4, a ponadto nie wykazuje powinowactwa do 30 innych receptorów związanych z białkiem G, w tym dla serotoniny, bradykininy, leukotrienu D₄, muskarynowych M₃, α₁-adrenoreceptorów i β₂-adrenoreceptorów, które mogą być odpowiedzialne za działania niepożądane niektórych leków przeciwhistaminowych [10].

Cecha ta ma istotny korzystny wpływ m.in. na profil bezpieczeństwa i tolerancji bilastyny w terapii. Kolejną istotną właściwością tej substancji jest jej powinowactwo (siła wiązania) do receptora.

Wykazano, że bilastyna ma pięciokrotnie większe powinowactwo do HR1 niż feksofenadyna i trzykrotnie większe niż cetyryzyna [10], co może mieć znaczenie dla siły i utrzymywania się efektu klinicznego w czasie. W fazie badań przedklinicznych wykazano, że działanie przeciwhistaminowe bilastyny (zmniejszenie indukowanej histaminą przepuszczalności naczyń, zmniejszenie skurczu oskrzeli) jest zbliżone do cetyryzyny i silniejsze od feksofenadyny. Analogiczny efekt działania bilastyny obserwowano w doświadczalnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaktycznych (anafilaksja skórna IgE i IgG zależna u szczurów i myszy, bierna reakcja Arthusa u myszy, reakcja Schultza i Dale'a - reakcja swoiście uwrażliwionej tkanki na dany antygen, obserwowana ex vivo). Ponadto, podobnie, jak w przypadku desloratadyny, bilastyna wykazywała działanie przeciwzapalne, co zaobserwowano w reakcji Schultza i Dale'a [11].

Parametry farmakokinetyczne bilastyny

W badaniach klinicznych zaobserwowano, że bilastyna stosowana doustnie szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga stężenie maksymalne we krwi po ok. 1-1.5 h, proporcjonalne do zastosowanej dawki [12]. Dostępność biologiczna tego leku po podaniu doustnym (20 mg) oceniono na 61%. Właściwości farmakokinetyczne u zdrowych dorosłych ludzi badano w zakresie dawek 2.5 mg - 220mg. Podawanie tego leku przez 14 dni nie wywołało objawów kumulacji leku, a farmakokinetyka miała charakter liniowy. W surowicy krwi obwodowej 84-90% leku wiązało się z białkami. Wykazano, że substancja ta w przeważającej większości jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem – wprost proporcjonalnie do czynności nerek (ok. 1/3) i z kałem (ok. 2/3), 96% podanej dawki w ciągu 24 godzin.

U ludzi nie wpływa na aktywność i nie jest metabolizowana ani przez układ enzymów wątrobowych (CYP450), ani jelitowych (CYP1A4, CYP3A4). Oznacza to bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z niewydolnością wątroby, jakkolwiek konieczne są dalsze obserwacje kliniczne w takiej populacji.

U chorych z upośledzoną czynnością nerek osoczowe stężenie bilastyny, stosowanej w dawce terapeutycznej, mieści się w zakresie stężeń bezpiecznych niezależnie od wartości współczynnika minutowego przesączania kłębuszkowego (GFR), co oznacza, że lek ten

jest bezpieczny również w tej grupie chorych i, podobnie, jak w przypadku chorób wątroby, nie wymaga modyfikacji dawki. Czas półtrwania bilastyny oszacowano na ok. 4 godzin po podaniu dawki jednorazowej, a ok. 10-14 godzin dla stosowanej w kolejnych dawkach (14 dni), co wynika z dwukompartimentowej dystrybucji i powolnej eliminacji leku z kompartmentu obwodowego. Nie wykazano różnic w farmakokinetyce bilastyny w grupach zróżnicowanych pod względem płci, wagi, wzrostu, parametrów biochemicznych (poziom albuminy surowicy krwi, kreatyniny, bilirubiny, gamma-glutamylotransferazy, transaminazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej, mocznika), jakkolwiek w grupie wiekowej młodych kobiet (18-35 lat) obserwowano wyższe wartości osiąganego stężenia maksymalnego w surowicy krwi. Nie ma konieczności modyfikacji dawki i osób w wieku podeszłym. Na podstawie danych uzyskanych w grupie wiekowej dorosłych wykonano symulację parametrów farmakokinetycznych dla grup wiekowych dzieci, oceniając dawkę leku, która miałaby zapewnić stężenie bilastyny w surowicy krwi przekraczające IC50 (połowicze maksymalne stężenie hamujące; stężenie powodujące zahamowanie w 50% bąbla i rumienia), na 5 mg/dobę u dzieci poniżej 2 lat i 10mg/dobę u dzieci w wieku 2-12 lat, natomiast badania kliniczne nad bezpieczeństwem stosowania tego leku u dzieci poniżej 12 roku życia trwają [4].

Interakcje farmakologiczne

Zaobserwowano możliwość interakcji tego leku z równocześnie podawanym sokiem grejpfrutowym, ze spadkiem biodostępności bilastyny na skutek indukcyjnego wpływu flawonoidów grejpfrutowych na jelitowy system białkowych transporterów przez błonowych (glikoproteiny P, P-gp). Przeciwny efekt, o różnym nasileniu, zaobserwowano przy jednoczesnym podaniu bilastyny oraz inhibitorów glikoproteiny P - ketokonazolu, erytromycyny lub diltiazemu. Wzrost stężenia bilastyny u pacjentów przyjmujących te grupy leków może być szczególnie istotny w sytuacji towarzyszącej chorobie nerek ze spadkiem GFR (umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek). Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu dawki 20 mg bilastyny podawanej przez 7 dni na potencjalizację depresyjnego działania lorazepamu na OUN, nie wykazano także dodatkowego wpływu bilastyny w porównaniu z placebo na sprawność psychomotoryczną pacjentów przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu [13].

Parametry farmakodynamiczne bilastyny; bezpieczeństwo, efekt terapeutyczny i tolerancja bilastyny

Dokonano oceny związku między wartością stężenia leku w surowicy krwi, a siłą hamowania bąbla pokrzywkowego IC50 konkludując, że stosowanie dawki 20 mg na dobę zapewnia stężenie w surowicy krwi przewyższające wartość IC50 [4]. Wykazano, że bilastyna w dawce 20 mg w ciągu 1 godziny hamuje w około 90% tworzenie się bąbli i zaczerwienienia w odpowiedzi na histaminę, jakkolwiek ustąpienie reakcji alergicznej ma charakter kompleksowy i długotrwały (24 godziny) [14].

W badaniach przedklinicznych na zwierzętach laboratoryjnych (myszach i szczurach) dawkę powodującą śmierć 50% badanych zwierząt (LD50) oceniono na 33-75 mg/kg przy podaniu dożylnym, natomiast przy podaniu doustnym nawet dawki 2000-5000 mg/kg nie powodowały zgonów. Lek podawany przewlekle w dawkach 40-60mg/kg/dobę dożylnie (u psów i szczurów), ani też doustnie w dawkach 800-2000 mg/kg/dobę (u myszy, szczurów i psów) nie powodował objawów toksycznego uszkodzenia narządów przez cały czas obserwacji (4-52 tygodnie). Nie zaobserwowano także wpływu na rozród i rozwój embrionalny i płodowy zwierząt [4].

Bilastynę oceniano w osiemnastu badaniach klinicznych fazy I – na zdrowych ochotnikach oraz pięciu badaniach fazy II i pięciu badaniach fazy III z udziałem pacjentów z

sezonowym i całorocznym alergicznym nieżytem nosa i spojówek oraz przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Jedno z badań fazy III obejmowało dodatkową fazę otwartą (przedłużenie badania) mającą na celu ocenę długoterminowego stosowania bilastyny u 513 pacjentów przez okres jednego roku. W badaniach tych przebadano ponad 5000 pacjentów, z tego ponad 3000 otrzymywało bilastynę, ponad 1500 otrzymywało placebo, a ponad 1200 otrzymywało inny LPH jako komparator (cetyryzynę, desloratadynę, lewocetyryzynę, feksofenadynę, hydroksyzynę) [13].

W badaniach klinicznych bilastyna była lekiem dobrze tolerowanym w grupie zdrowych ochotników. W ocenie wpływu bilastyny na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) porównywano ten lek stosowany w dawce 20 mg z LPH I generacji (hydroksyzyną) [15], z lekami o znanym działaniu depresyjnym na OUN (lorazepamem) [13] oraz z alkoholem [13], wykazując, że bilastyna nie ma wpływu na sprawność psychomotoryczną pacjentów. Z kolei dawka 80 mg bilastyny, hydroksyzyna (25 mg) i lorazepam upośledzały sprawność psychomotoryczną pacjentów, zaś bilastyna w dawce 80 mg, cetyryzyna (10 mg) i hydroksyzyna (25 mg) spożywane z alkoholem znacząco nasilały niekorzystny wpływ alkoholu na tę sprawność [13].

Stosowane pojedynczo i wielokrotnie (8dni) dawki 20 i 40 mg bilastyny nie wpływały na zdolność prowadzenia pojazdów, w przeciwieństwie do hydroksyzyny (50 mg) [16]. Badano ponadto wpływ bilastyny na układ krążenia. Nie wykazano, by bilastyna w dawce terapeutycznej, ani też wyższej od terapeutycznej, niekorzystnie wpływała na układ krążenia, w szczególności na wydłużenie odstępu QT.

Działanie to oceniano w grupie 30 zdrowych ochotników, którzy przyjmowali leki w 1 z opcji: placebo, moksyflokscynę (kontrola dodatnia), bilastynę w dawce 20 mg, bilastynę w dawce 100 mg oraz bilastynę w dawce 20 mg z ketokonazolem. W grupie z moksyflokscyną oraz w grupie z ketokonazolem i bilastyną zaobserwowano wydłużenie odstępu QT, jakkolwiek efekt w tej ostatniej grupie odniesiono do ketokonazolu, gdyż stężenie bilastyny w surowicy w tym czasie było niższe, niż w grupie z podawanymi dawkami ponad terapeutycznymi, które takiego objawu nie wywołały [17]. W badaniach, dawki nawet 11 razy przekraczające dawkę terapeutyczną i podawane równocześnie z inhibitorami CYP450/Pgp nie wpływały na odstęp QT [13, 17].

Wśród objawów towarzyszących podawaniu leku (verum lub placebo) w badaniach klinicznych zgłaszano przeważnie objawy ogólne i ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – ból głowy, senność, zmęczenie, zaburzenia koncentracji.

Częstość występowania senności w grupie bilastyny stosowanej 20 mg na dobę była porównywalna z placebo i istotnie niższa, niż w grupie otrzymującej cetyryzynę [13, 18].

Lek ten był oceniany także w badaniach klinicznych typu podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (DBPC). W badaniu Horaka i wsp. (2009) oceniano wpływ LPH na objawy reakcji alergicznej po prowokacji alergenowej i porównywano efekt kliniczny bilastyny (20 mg), cetyryzyny (10 mg) i feksofenadyny (120 mg) na objawy alergii dróg oddechowych. Efekt bilastyny, podobnie jak cetyryzyny był szybki (1 h) i trwał długo (26 godzin), feksofenadyna działała krócej, zaś wszystkie 3 leki były bezpieczne i dobrze tolerowane [19]. W badaniu Bacherta i wsp. (2009) porównywano bilastynę (20 mg) i desloratadynę (5 mg) w kontrolowaniu objawów sezonowego alergicznego nieżytku nosa w populacji chorych w wieku 12-70 lat. Oba leki okazały się równie bezpieczne i skuteczne w znoszeniu objawów nosowych i pozanosowych, jak oceniono za pomocą kwestionariuszy punktacji dyskomfortu związanego z nieżytem nosa oraz kwestionariuszy jakości życia. Częstość zgłaszania objawów niepożądanych w grupach porównawczych bilastyny i desloratadyny była podobna i zbliżona do placebo [20]. W badaniu Kuny i wsp. (2009) obserwowano grupę 683 chorych (wiek 12-70 lat) z objawami sezonowego

alergicznego nieżytu nosa; w grupach verum przez 14 dni podawano bilastynę (20 mg) lub cetyryzynę. Wykazano, że oba leki były równie, istotnie skuteczne w znoszeniu zarówno objawów nosowych (kichanie, wyciek, świąd, zatkanie), jak i pozanosowych – ocznych (świąd, łzawienie, zaczerwienienie), oceniane po 14 dniach terapii. Ponadto w grupie pacjentów leczonych bilastyną istotnie mniej chorych relacjonowało senność i zmęczenie [18]. Z kolei Zuberbier i wsp. (2009) porównał skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bilastyny (20 mg) w porównaniu z lewocetyryzyną (5 mg) w ciągu 14 dni terapii przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. W grupie 525 dorosłych (18-70 lat) wykazano istotną redukcję objawów (bąbli i świądu) w obu grupach aktywnych już od drugiego dnia terapii, z istotną poprawą jakości życia, Parametry te oceniano na podstawie dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI i wzrokowej skali analogowej VAS. Stosowane leki były równie skuteczne i równie bezpieczne w ciągu 28 dni terapii [21].

W badaniu DBPC porównawczej skuteczności i tolerancji LPH w całorocznym alergicznym nieżycie nosa wykazano, że częstość zdarzeń niepożądanych związanych z terapią jest porównywalna w grupie placebo (27.9%), cetyryzyny (19.8%) i bilastyny (23.4%), z kolei w grupie cetyryzyny obserwowano częściej senność, rzadziej zaś ból głowy w porównaniu do pozostałych grup. W fazie otwartej badania najczęściej występującymi objawami były bóle głowy (u 21.6%), przy czym objaw ten występował u 9.6% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce standardowej, ponadto objawy grypowe (15.4%) i zapalenie nosogardzieli (12.3%). Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w długości odstępu QT w EKG [13].

Podsumowanie

Obecnie bilastyna jest zarejestrowana w 28 krajach Europy do leczenia objawowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek u dorosłych i dzieci powyżej 12 lat [4]. Zaleca się stosować ją w objawowym leczeniu sezonowego i całorocznego nieżytu nosa i spojówek oraz pokrzywki, w dawce 20 mg przyjmowanej raz na dobę. Lek ten charakteryzuje szybki początek działania, długi okres półtrwania (10-14 godzin) oraz długi czas działania (26 godzin) przy regularnym podawaniu leku. Bilastynę cechuje wysoka skuteczność w łagodzeniu lub całkowitym znoszeniu objawów klinicznych oraz poprawie jakości życia. Szczególnego podkreślenia wymaga korzystny profil farmakologiczny - wysoka selektywność receptorowa i wysokie powinowactwo do receptora HR1. Lek ten nie jest metabolizowany w organizmie, uważa się zatem, że może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z chorobami nerek i wątroby. Nie stwierdzono także jego niekorzystnego wpływu na układ krążenia, a zwłaszcza kardiotoxyczności w dawkach 11-krotnie przekraczających dawkę standardową. Lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego wpływ na funkcje psychomotoryczne jest na poziomie placebo. Cechy te sprawiają, że bilastyna potencjalnie może być szczególnie obiecująca w zastosowaniach pediatrycznych. Została zarejestrowana do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat.



Piśmiennictwo: 1. Bousquet, J., et al., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy, 2008. 63 Suppl 86: p. 8-160. 2. Maurer, M., et al., Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. Allergy. 66(3): p. 317-30. 3. Zuberbier, T., et al., EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy, 2009. 64(10): p. 1417-26. 4. Sadaba Diaz de Rada, B., J.R. Azanza Perea, and A. Gomez-Guiu Hormigos, Bilastine for the relief of allergy symptoms. Drugs Today (Barc), 2011. 47(4): p. 251-62. 5. Emanuel, M.B., Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. Clin Exp Allergy, 1999. 29 Suppl 3: p. 1-11; discussion 12. 6. Jutel, M., M. Akdis, and C.A. Akdis, Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin Exp Allergy, 2009. 39(12): p. 1786-800. 7. Jutel, M., et al., Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. Nature, 2001. 413(6854): p. 420-5. 8. Yap, Y.G. and A.J. Camm, Potential cardiac toxicity of H1-antihistamines. Clin Allergy Immunol, 2002. 17: p. 389-419. 9. NCBI, Bilastine. Chemicals & Bioassays, 2005(PubChem Compound). 10. Corcostegui, R., et al., Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. Drugs R D, 2005. 6(6): p. 371-84. 11. Corcostegui, R., et al., In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. Drugs R D, 2006. 7(4): p. 219-31. 12. Jauregizar, N., et al., Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. Clin Pharmacokinet, 2009. 48(8): p. 543-54. 13. FaesFarma, Bilastine Clinical Overview, 2010. 14. Sologuren, A., Relationship of dose to inhibition of wheal and flare for 5 doses of bilastine and 10 mg cetirizine. J Clin Pharmacol, 2007. 47(36th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology. San Francisco (California, USA) September 9-11, 2007. Abstract 69.): p. 1198. 15. Garcia-Gea, C., et al., Comparison of peripheral and central effects of

single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H1 antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol*, 2008. 28(6): p. 675-85. 16. Conen, S., et al., Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*, 2010. 17. Tyl, B., et al., Lack of Significant Effect of Bilastine Administered at Therapeutic and Supratherapeutic Doses and Concomitantly With Ketoconazole on Ventricular Repolarization: Results of a Thorough QT Study (TQTS) With QT-Concentration Analysis. *J Clin Pharmacol*, 2011. 18. Kuna, P., 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): p. 1338-47. 19. Horak, F., et al., The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res*, 2009. 59(5): p. 391-8. 20. Bachert, C., P. Kuna, and T. Zuberbier, Bilastine in allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Allergy*, 2010. 65(Suppl. 93): p. 1-13. 21. Zuberbier, T., et al., Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*, 2009. 65(4): p. 516-28.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)