

Довгострокова безпека й ефективність біластину при алергічному риніті

Алергічний риніт (АР) визнаний глобальною проблемою сфери охорони здоров'я, адже на нього страждають 10-30% дорослих і близько 40% дітей у світі (Pawankar R. et al., 2013). Залежно від часу впливу причинно-значущих аероалергенів і тривалості симптоматики АР класифікують на сезонний (САР) і цілорічний (ЦАР) (Okubo K. et al., 2014). Поява симптомів САР зазвичай зумовлена контактом з алергенами пилку цілої низки рослин, і захворюваність на цю форму АР залежить від географічного регіону проживання, сезонів пилкування та місцевого клімату.

Найефективнішими препаратами першої лінії при АР є антигістамінні препарати (АГП) II покоління й інтраназальні кортикостероїди (Seidman M.D. et al., 2015). АГП II покоління рекомендовані при обох формах АР для полегшення найперше таких симптомів, як чхання та ринорея. АГП II покоління є високоефективними антагоністами H_1 -рецепторів: вони характеризуються швидким початком дії, високим профілем безпеки (зокрема, низькою ймовірністю виникнення небажаної седації), а також істотно покращують якість життя (ЯЖ) хворих (Lehman J.M., Blaiss M.S., 2006). Оскільки АГП II покоління використовуються в лікуванні алергічних захворювань, які не становлять безпосередньої небезпеки для життя, вони повинні мати дуже добру переносимість і не спричиняти серйозних небажаних явищ (НЯ) при довгостроковому застосуванні (Walsh G.M., 2002; Yanai K. et al., 2012).

Біластин – найновіший АГП II покоління – з 2010 р. отримав офіційний дозвіл для застосування в дорослих і підлітків віком від 12 років у більшості європейських країн. Доза біластину, рекомендована для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки, становить 20 мг 1 раз на добу. Ефективність і безпека біластину в дозі 20 мг на добу була підтверджена в ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, у яких цей препарат, зокрема, продемонстрував швидкий початок дії (Okubo K. et al., 2016). Також було отримано дані про довгострокову безпеку лікування пацієнтів із ЦАР біластином у дозі 20 мг на добу протягом 1 року, на підставі яких було встановлено, що цей препарат добре переноситься та є безпечним (Sastre J. et al., 2012). Пізніше нові цікаві дані про довгострокову ефективність і безпеку біластину в пацієнтів із САР або ЦАР також було отримано японськими вченими у відкритому клінічному дослідженні III фази, в ході якого пацієнти приймали цей препарат протягом 12 або 52 тиж відповідно до форми захворювання (Okubo K. et al., 2016); його результати представлено нижче.

Дизайн дослідження

До цього відкритого клінічного дослідження III фази початково були включені 92 пацієнти із САР та 80 пацієнтів із ЦАР; остаточно зареєстровані для участі в ньому були 58 пацієнтів із САР та 64 пацієнти з ЦАР. Дослідження складалося з трьох періодів: спостереження (всі пацієнти), лікування (12 тиж; САР або ЦАР) і тривале безперервне лікування (40 тиж; лише ЦАР). У періоді спостереження в усіх пацієнтів, визнаних придатними для участі в дослідженні, оцінювали симптоми АР у вихідному стані. Пацієнти із САР (n=58) або ЦАР (n=64), які не мали критеріїв виключення, були успішно зареєстровані для участі в дослідженні й отримували біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу вранці (за 1 год до сніданку або через 2 год після нього) протягом 12 тиж (період лікування). Пацієнти з ЦАР, які раніше вже отримували терапію біластином і відповідали критеріям переходу до фази тривалого безперервного лікування, продовжували його прийом протягом іще 40 тиж додатково (отже, період тривалого безперервного лікування загально становив 52 тиж).

Оцінка безпеки та переносимості препарату проводилася на підставі оцінки частоти та ступеня тяжкості виявлених НЯ, основних показників життєдіяльності, даних лабораторного обстеження (клінічний і біохімічний аналізи крові, аналіз сечі) й електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях. Як вторинні кінцеві точки оцінювали зміни таких критеріїв ефективності порівняно з вихідним станом:

- ✓ загальна бальна оцінка назальних симптомів (TNSS – сумарна бальна оцінка ринореї, чхання, закладеності та свербежу носа);
- ✓ загальна бальна оцінка очних симптомів (TOSS – сумарна оцінка свербежу повік і сльозотечі);
- ✓ загальна бальна оцінка всієї симптоматики (TSS – сумарна бальна оцінка назальних та очних симптомів);
- ✓ окремі оцінки назальних та очних симптомів;
- ✓ оцінка ЯЖ за допомогою спеціалізованого опитувальника для пацієнтів з АР;
- ✓ ступінь задоволеності пацієнта лікуванням.

Результати дослідження

Більшість пацієнтів із САР (n=56, 96,6%) завершили участь у випробуванні ще до закінчення 12-тижневого періоду лікування, оскільки на підставі оцінки клінічної картини лікарі-дослідники дійшли висновку про те, що вони вже не потребують подальшого лікування біластином. Загалом 55 пацієнтів із ЦАР (85,9%) перейшли до режиму тривалого лікування біластином, а 7 пацієнтів (10,9%) завершили участь у дослідженні на момент завершення початкового періоду лікування (12 тиж), оскільки вони не відповідали критеріям переходу до фази тривалого лікування.

Медіана тривалості прийому біластину в пацієнтів із САР і ЦАР становила 70 та 363 дні відповідно.

Оцінка безпеки під час 12-тижневого лікування при САР

Під час 12-тижневого лікування біластином із приводу САР про легкі чи помірні НЯ повідомили 17,2% (10/58) пацієнтів. Усі ці НЯ було визнано не пов'язаними з лікуванням, і жоден пацієнт не припинив участі в дослідженні через них. Під час 12-тижневого лікування біластином не повідомлялося про жодне НЯ з боку нервової системи. Не було зареєстровано серйозних НЯ чи випадків смерті. Під час дослідження не спостерігалось клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності чи лабораторних показників. Також не було зареєстровано жодних клінічно значущих відхилень від норми на ЕКГ у 12 відведеннях.

Оцінка безпеки під час 52-тижневого лікування при ЦАР

Про НЯ під час 12-тижневого та 52-тижневого періодів лікування повідомляли 31,3% (20/64) пацієнтів і 73,4% (47/64) пацієнтів із ЦАР відповідно. Більшість НЯ були легкими (57,8%) або помірними (46,9%) за інтенсивністю; лише в 1 пацієнтки повідомлялося про аденоміоз матки з тяжким НЯ (1,6%), яке було діагностовано через 315 днів після початку прийому досліджуваного препарату. Дослідники розцінили це НЯ як спричинене природним перебігом наявного захворювання, оскільки воно відзначалося ще до початку лікування біластином і не було з ним пов'язане. Частота НЯ, котрі можливо чи ймовірно були пов'язані з лікуванням згідно з оцінкою дослідників (небажані лікарські реакції – НЛР), становила 6,3% (4/64) із таким розподілом: спрага – 3,1% (2/64), біль у верхньому квадранті живота та головний біль – по 1,6% (1/64). Частота НЯ/НЛР не підвищувалася в міру збільшення тривалості лікування. Про головний біль повідомляли 4,7% (3/64) пацієнтів під час 52-тижневого періоду лікування та 2 пацієнти – під час 12-тижневого. Не було зареєстровано випадків смерті, й жоден пацієнт не припинив участь у дослідженні через НЯ. Під час 52-тижневого лікування біластином не спостерігалось клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності чи лабораторних показників. Також не було зареєстровано жодних клінічно значущих відхилень від норми на ЕКГ у 12 відведеннях.

Ефективність у разі САР

Протягом 8 тиж лікування біластином у пацієнтів із САР було продемонстровано достовірне ($p<0,01$) зменшення показників оцінки вираженості назальних симптомів АР (TNSS), очних симптомів АР (TOSS) і всіх симптомів АР загалом (TSS) порівняно з вихідними показниками.

Покращення показників оцінки за шкалами TNSS, TOSS і TSS спостерігалось вже на 1-3-й день після початку лікування біластином. Виразність назальних та очних симптомів достовірно зменшувалася через 2-4 тиж. Через 4 тиж лікування біластином також істотно покращилися показники ЯЖ пацієнтів (як сумарний показник, так і окремі домени – активна діяльність, сон, фізична активність, психічне функціонування). Частка пацієнтів, які були задоволені чи дуже задоволені лікуванням, через 2 тиж становила 53,4% (31/58 пацієнтів).

Ефективність у разі ЦАР

Показники бальної оцінки симптомів ЦАР за шкалами TNSS і TSS достовірно ($p<0,01$) зменшилися протягом 52 тиж лікування біластином порівняно з вихідними показниками. Оцінка очних симптомів ЦАР за шкалою TOSS також достовірно покращилася на тлі прийому біластину (за винятком показників на 20-му та 24-му тижнях – у сезон активної полінації). Покращення показників шкал TNSS, TOSS і TSS спостерігалось вже від початку прийому біластину – на 1-3-й день. Покращення ЯЖ – як за сумарною оцінкою, так і за кожним доменом окремо (щоденна життєдіяльність, сон, фізична активність) – було зафіксоване на момент завершення 12-тижневої терапії та зберігалось протягом усієї 52-тижневої фази тривалого лікування. Частка пацієнтів, які були задоволені чи дуже задоволені лікуванням, на 2-му, 12-му, 24-му, 36-му та 52-му тижні становила 27,0% (17/63), 35,5% (22/62), 48,1% (26/54), 52,8% (28/53) та 61,5% (32/52) відповідно.

Обговорення та висновки

У ході цього дослідження не було виявлено жодних причин для занепокоєння щодо безпеки довгострокового прийому біластину. Про НЯ повідомляли 17,2% (10/58) пацієнтів із САР та 31,3% (20/64) пацієнтів із ЦАР під час 12-тижневого періоду лікування (загалом 24,6% – 30/122). Про НЛР повідомлялося в 6,3% (4/64) пацієнтів із ЦАР, але вони не були зафіксовані в жодного пацієнта із САР під час 12-тижневого періоду лікування. Ба більше, в пацієнтів із ЦАР усі НЛР виникли під час 12-тижневого періоду лікування, але жодного НЛР не було зареєстровано під час періоду тривалого безперервного лікування. Про головний біль повідомляли 4,7% (3/64) пацієнтів; при цьому про сонливість, яка є «класичним» побічним ефектом АГП, під час досліджуваного періоду взагалі не повідомлялося. Серйозне НЯ, що виникло в 1 пацієнтки з ЦАР, не було пов'язано з лікуванням біластином.

Жоден пацієнт не вибув із дослідження через НЯ під час 52-тижневого періоду лікування. Не спостерігалось жодних клінічно значущих змін основних показників життєдіяльності, даних лабораторних досліджень та ЕКГ. Ці результати оцінки безпеки чітко демонструють, що біластин є безпечним і добре переноситься хворими, які потребують довгострокової терапії.

Тривале лікування пацієнтів із ЦАР біластином забезпечило підтримання достовірного зменшення вираженості симптомів АР, оцінених за шкалами TNSS, TOSS і TSS, порівняно з вихідними показниками. Під час 52-тижневого лікування біластином також спостерігалось покращення ЯЖ, а частка пацієнтів, задоволених лікуванням цим препаратом, зростала в міру збільшення тривалості терапії. Досягнуте покращення стану пацієнтів зберігалось протягом дослідження без втрати ефективності препарату.

Отже, в ході цього дослідження біластин (20 мг 1 раз на добу) довів свою безпеку, хорошу переносимість і високу ефективність в умовах довгострокового лікування пацієнтів з АР.

За матеріалами: Okubo K. et al. Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: results of an open-label trial. Auris Nasus Larynx. 2016.

Підготувала **Вікторія Новікова**

ДОВІДКА «ЗУ»

Єдиним препаратом біластину, який наразі представлений на українському фармацевтичному ринку, є Ніскар® («Берлін-Хемі АГ», Німеччина). Ніскар® – це сучасний неседативний АГП європейської якості, показаний для симптоматичного лікування як сезонного, так і цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту, а також кропив'янки. Ніскар® ефективно контролює симптоми алергічного ринокон'юнктивіту протягом 24 год. Рекомендована доза – 1 таблетка (20 мг) 1 раз на добу. Пацієнти літнього віку, хворі з порушенням функції нирок і печінки не потребують корекції дози.



НИКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+, 2, ++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



6 – 11 років^{1, +}

10
МГ

НА ДОБУ¹

НОВИНКА

20
МГ

НА ДОБУ²

Біластин однократно на добу
для дітей (10 мг^{1, +}),
підлітків та дорослих (20 мг^{2, ++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способу та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способу та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. №UA/13866/01/01. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу².

UA_NIX-006-2021_Print. Затверджено 16.06.2021.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні:
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



BERLIN-CHEMIE
MENARINI