

Порівняльне рандомізоване клінічне дослідження з оцінки ефективності та безпеки біластину, фексофенадину й левоцетиризину в стандартних і підвищених дозах у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою

Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) є відносно поширеним захворюванням шкіри, що спостерігається переважно в жінок молодого та середнього віку. Препаратами першого ряду для лікування ХСК є антигістамінні препарати (АГП) II покоління, проте близько 50% пацієнтів недостатньо реагують на них. У такому випадку рекомендується підвищити дозу АГП II покоління або додати ще один АГП II покоління. Наскільки ефективні та безпечні такі стратегії? Відповіді на ці запитання дають результати нещодавно опублікованого дослідження, котрі докладно розглядаються в цій статті.

Відповідно до чинних рекомендацій Європейської академії з алергії та клінічної імунології (EAACI), Глобальної європейської мережі з алергії й астми (GA²LEN), Європейського дерматологічного форуму (EDF), АГП II покоління є першою лінією симптоматичного лікування ХСК, оскільки діють на H₁-рецептори гістаміну, через які опосередковуються симптоми цього захворювання. Такі АГП II покоління, як біластин, фексофенадин, левоцетиризин і дезлоратадин, мають тривалий період напіввиведення та сприятливий профіль безпеки завдяки відсутності кардіотоксичності, холінергічних побічних ефектів і незначному ризику виникнення седатії.

Тривалий і успішний досвід використання перелічених препаратів у контрольованих клінічних дослідженнях і реальній клінічній практиці довів їхню безпеку й ефективність. Утім, контролю ХСК вдається досягти далеко не в усіх пацієнтів, які отримують стандартні дози АГП II покоління.

У разі відсутності ефекту від призначення перелічених препаратів у звичайних дозах можливі дві стратегії подальшого лікування: збільшити дозу того самого лікарського засобу вище стандартної або застосувати комбінацію АГП. За даними А.Р. Kaplan (2012), АГП у високих дозах ефективні в 45-60% пацієнтів із ХСК. Водночас близько 30% пацієнтів стійкі до АГП незалежно від дози.

Іншим важливим питанням є доцільність поєднання АГП різних поколінь. Із цією дилемою стикаються багато клініцистів, але наразі немає переконливих доказів ефективності комбінованої терапії. Багато лікарів практикують призначення АГП II покоління вранці й АГП I покоління ввечері, що забезпечує седативний ефект перед сном.

➤ МЕТА ТА ДИЗАЙН

Метою дослідження було визначити ефективність і переносимість подвійної дози біластину та фексофенадину; комбінації різних АГП II покоління; комбінації левоцетиризину й АГП I покоління (гідроксизину) в пацієнтів із ХСК.

Це було рандомізоване порівняльне відкрите одноцентрове дослідження в трьох групах. До нього залучили пацієнтів у віковій групі 18-60 років із клінічною історією ХСК протягом щонайменше 6 тиж упродовж останніх 3 міс без ідентифікованої причини захворювання, а також із показником активності кропив'янки за шкалою UAS7 (Urticaria Activity Score) ≥ 7 балів.

Із дослідження були виключені хворі на ХСК, пов'язану з фізичними чинниками, застосуванням медикаментів, уртикарним васкулітом; особи з будь-яким іншим дерматологічним станом, який супроводжується проявами свербіж; вагітні або жінки, що годують груддю; хворі з відомою гіперчутливістю до досліджуваних препаратів; пацієнти з імуносупресивними захворюваннями або такі, що приймали імуносупресивні препарати; з клінічно значущими захворюваннями серця,

органів дихання, шлунково-кишкового тракту, нирок.

Дані збирали за допомогою стандартизованих форм звітів: під час скринінгу; на вихідному рівні; на 2-му та 4-му тижнях. Основні результати включали покращення симптомів кропив'янки, сонливості та якості життя.

Під час огляду лікар клінічно оцінював пацієнтів, зважаючи на анкетні дані. Дискомфорт, пов'язаний із кропив'янкою, визначали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ)

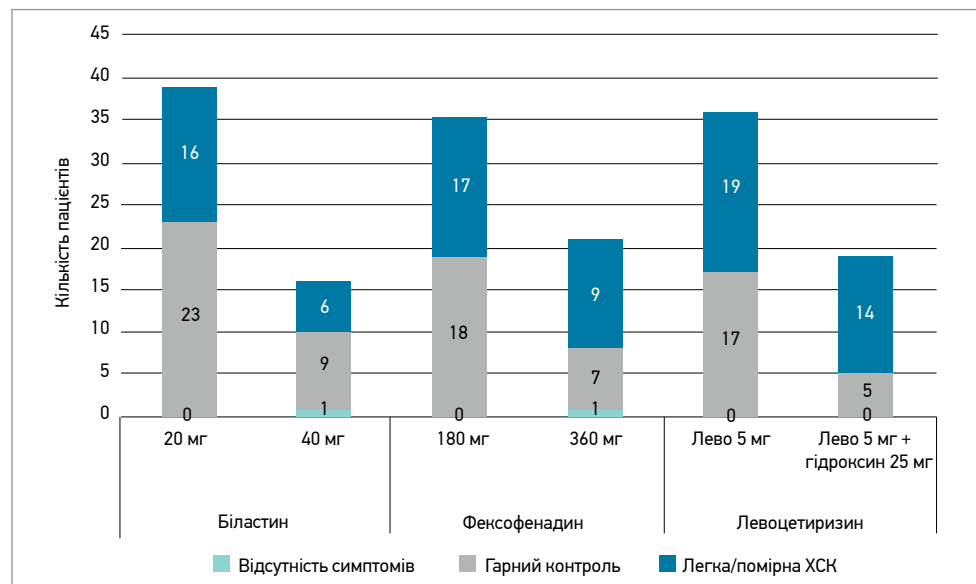


Рис. 1. Кількість пацієнтів із покращенням кропив'янки на 2-му та 4-му тижнях лікування

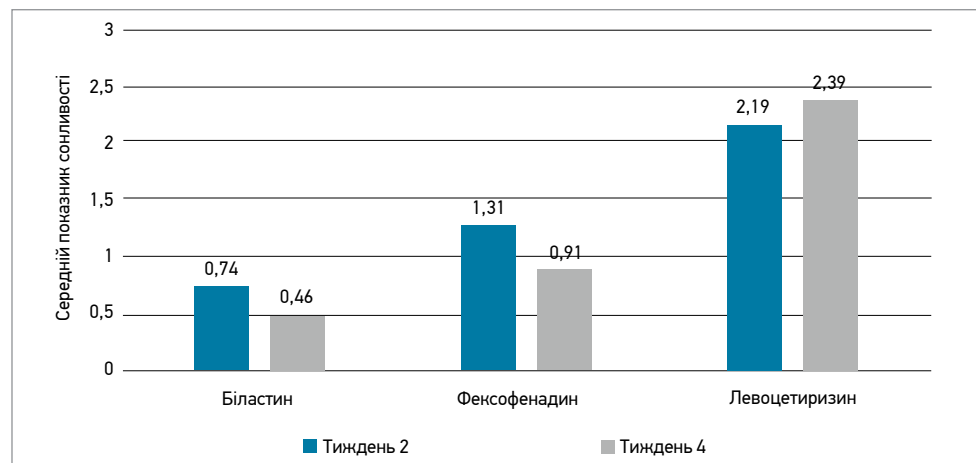


Рис. 2. Сонливість від препарату, оцінена за ВАШ

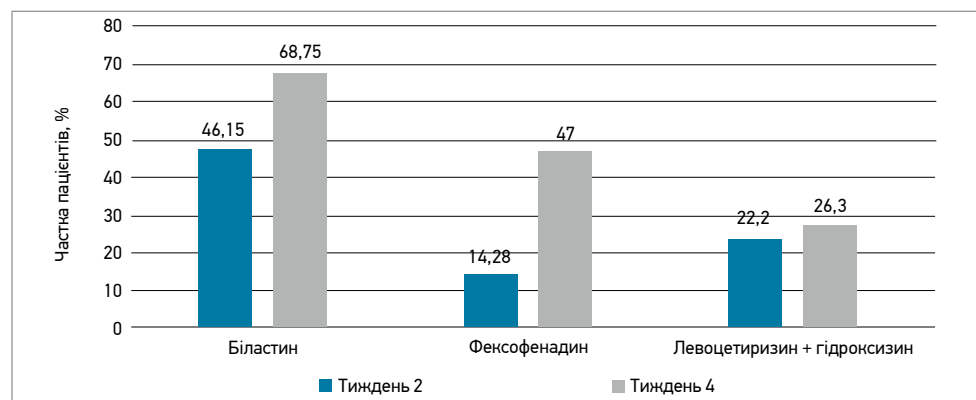


Рис. 3. Покращення якості життя за опитувальником CU-Q2oL

за такими критеріями, як пов'язана з прийомом препарату сонливість і задоволеність препаратом за шкалою Лайкерта. Активність кропив'янки та якість життя визначали за опитувальниками UAS (добова оцінка активності кропив'янки з огляду на свербіння та висип) і CU-Q2oL (якість життя за 6 доменами: свербіж, набряк, вплив на повсякденну активність, сон, обмеження та зовнішній вигляд – загалом 23 запитання; мінімальний бал – 23, максимальний – 115). Вважалося, що зростання показника CU-Q2oL хоча б на 25% свідчить про покращення якості життя.

Період вимивання становив 3 дні (як препарат порятунку дозволялося використовувати преднізолон у дозі 30 мг). У цей час пацієнти вели щоденник, де реєстрували показники за шкалою UAS (від 0 – відсутність свербіння та припухлості; до 3 – нестерпний свербіж із множинними висипами), випадки набряку обличчя, прийом будь-яких інших ліків і побічні явища.

Під час другого візиту, тобто через 3 дні, в пацієнтів була проведена така сама суб'єктивна й об'єктивна оцінка. Хворих рандомізували на прийом біластину, фексофенадину або левоцетиризину в стандартних дозах протягом наступних 2 тиж. Пацієнти з балом UAS7 ≤ 6 вважалися чутливими до препарату. Їх виключили з дослідження, надавши рекомендації продовжити розпочате лікування. Пацієнтам, у яких не спостерігалось покращення, призначили подвійну дозу препаратів (біластин 20 мг двічі на день і фексофенадин 180 мг двічі на день) уранці й увечері протягом 3 і 4 тиж, а в групі левоцетиризину гідроксизин 25 мг додавали на ніч протягом 2 тиж. Під час четвертого візиту оцінювали всі попередні показники активності ХСК і реєстрували всі небажані явища.

➤ КІНЦЕВІ ТОЧКИ

Як первинну кінцеву точку ефективності лікування обрали частку пацієнтів, які досягли доброго контролю кропив'янки згідно з опитувальником UAS7 у кожній групі на 2-му та 4-му тижнях. Вторинні кінцеві точки включали кількість пацієнтів із відсутністю симптомів ХСК, середнє зниження показника UAS7, покращення якості життя пацієнтів за опитувальником CU-Q2oL, зменшення дискомфорту від кропив'янки та сонливості за ВАШ на 2-му й 4-му тижнях. Безпека кожного режиму лікування була проаналізована шляхом оцінки частки пацієнтів, у яких виявлено ≥ 1 побічний ефект протягом періоду дослідження.

➤ РЕЗУЛЬТАТИ

Загалом 120 пацієнтів були рандомізовані на прийом біластину, фексофенадину або левоцетиризину. Зі 120 первинно залучених пацієнтів із ХСК 10 вибули з дослідження та не були включені до аналізу. Відповідно, остаточно

Таблиця. Зареєстровані в дослідженні побічні явища				
	Біластин	Фексофенадин	Левоцетиризин + гідроксизин	Загалом
Сечація	3	5	11	19
Головний біль	1	2	2	5
Нудота	2	2	2	6
Втома	1	1	1	3
Загалом побічних ефектів	7	10	16	33
Загальна кількість пацієнтів	5	7	13	25

кількість пацієнтів становила 110 (39 у групі біластину, 35 – фексофенадину та 36 – левоцетиризину). Зі 110 пацієнтів 34 мали легку кропив'янку (30,9%), решта 76 – помірну кропив'янку (69,1%). Пацієнти в усіх трьох групах мали подібний вихідний показник UAS7.

Об'єктивні симптоми

На 2-му тижні в групі біластину 23 пацієнти досягли доброго контролю кропив'янки, тоді як у групах фексофенадину та левоцетиризину – 18 і 17 пацієнтів відповідно. Не було жодної статистичної різниці між групами на 2-му тижні лікування. Наприкінці лікування в групі біластину добрий контроль кропив'янки мали 9 із 16 хворих, у групі фексофенадину – 7 із 17, у групі левоцетиризину та гідроксизину – 5 із 19 (рис. 1).

Серед трьох груп лікування в усіх пацієнтів зберігалися симптоми захворювання на 2-му тижні. По 1 пацієнту з груп біластину та фексофенадину не мали симптомів на 4-му тижні лікування. Жоден із пацієнтів у групі, яка отримувала левоцетиризин, не позбувся симптомів. Достовірно статистична різниця у вираженості симптомів між групами біластину та левоцетиризину ($p<0,05$) на 4-му тижні свідчить про те, що збільшення дози АГП II покоління є кращою стратегією лікування, ніж застосування комбінації АГП I та II поколінь. Статистичної різниці між біластином і фексофенадином ($p=0,4$) а також фексофенадином і левоцетиризином ($p=0,3$) не відзначалося.

Середній бал за опитувальником UAS7 у групі біластину знизився із $17,63\pm3,99$ до $7,85\pm4,56$ (на 55,4%), у групі фексофенадину – з $18,43\pm3,78$ до $7,80\pm3,76$ (на 57,6%), у групі левоцетиризину – із $17,98\pm5,09$ до $9,47\pm1,398$ (на 47,3%) на 2-му тижні лікування.

Показник UAS7 при застосуванні біластину в підвищеній дозі знизився з $12,56\pm3,08$ до $5,25\pm3,09$ (на 58,6%), фексофенадину – з $11,06\pm2,49$ до $5,65\pm2,64$ (на 48,9%), у разі додавання гідроксизину до левоцетиризину – з $13,68\pm3,9$ до $8,0\pm3,14$ (на 41,5%) на 4-му тижні лікування.

Сонливість

Головною проблемою при підвищенні доз H₁-АГП є сонливість. Сонливість під час застосування препарату оцінювалася за допомогою ВАШ. Левоцетиризин мав вищий середній бал за ВАШ, який збільшувався при додаванні гідроксизину. На 14-й день фексофенадин мав нижчу оцінку, ніж левоцетиризин, але вищу, ніж біластин. Показник сонливості в групах біластину та фексофенадину не підвищувався при збільшенні дози цих препаратів. Біластин виявився достовірно кращим ($p<0,05$) як неседативний АГП порівняно з фексофенадином і левоцетиризином (рис. 2).

Якість життя

Показник якості життя оцінювали за допомогою опитувальника CU-Q2oL. Отримані результати продемонстрували, що з трьох груп максимальне покращення якості життя

спостерігалось при застосуванні біластину на 2-му та 4-му тижнях. На 2-му тижні 17 із 39 пацієнтів у групі біластину, 6 із 35 пацієнтів у групі фексофенадину та 7 із 36 пацієнтів у групі левоцетиризину показали покращення якості життя більш ніж на 25%. На 4-му тижні покращення цього показника відзначали в 13 із 16 пацієнтів у групі біластину, 7 із 17 пацієнтів у групі фексофенадину та 4 із 19 пацієнтів у групі левоцетиризину (рис. 3). Отже, біластин статистично значущо покращував якість життя за опитувальником CU-Q2oL порівняно з обома іншими групами ($p<0,05$).

Безпека

Загалом було отримано 33 повідомлення про побічні явища (сечація, головний біль, нудота, втомлюваність), що надійшли від 25 пацієнтів протягом участі в дослідженні (табл.). Із них 5 осіб приймали біластин, 7 – фексофенадин і 13 – левоцетиризин. Із погляду частоти побічних ефектів достовірна різниця була між групами біластину та левоцетиризину ($p<0,05$), що могло бути зумовлено додаванням гідроксизину до левоцетиризину. Різниця між частотою побічних ефектів у групах біластину та фексофенадину була незначною й не досягла статистичної значущості ($p=0,53$). Інших серйозних побічних ефектів зареєстровано не було.

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому дослідженні порівнювали ефективність і переносимість біластину, фексофенадину та левоцетиризину в стандартній дозі протягом 2 тиж із подальшим підвищенням дози біластину й фексофенадину та додаванням гідроксизину до левоцетиризину в пацієнтів із ХСК протягом іще 2 тиж. Наскільки нам відомо, раніше не проводилося досліджень, які порівнювали б ефективність підвищення дози АГП II покоління з комбінацією АГП I та II поколінь.

Міжнародні настанови з лікування ХСК рекомендують застосовувати АГП II покоління. Проте деякі пацієнти недостатньо реагують на ці препарати. За даними F. Humphreys, близько 40% пацієнтів із ХСК можуть не досягти полегшення симптомів за допомогою антигістамінної терапії. Японське дослідження показало, що лише 36,6% пацієнтів, які отримували стандартні дози АГП, досягли покращення (Hiragun M. et al., 2013). У представленому дослідженні 59% пацієнтів добре реагували на біластин, 51% – на фексофенадин і 47% – на левоцетиризин у стандартній дозі.

Чинні рекомендації вказують на необхідність збільшувати дозу АГП II покоління в пацієнтів із ХСК, які не реагують на стандартні дози, що дає змогу покращити контроль захворювання. У низці публікацій, які оцінювали різні АГП II покоління в підвищених дозах, було чітко показано, що більшість пацієнтів із раніше неконтрольованою ХСК демонструють значне полегшення симптомів.

У представленому дослідженні збільшення дози біластину (20 мг двічі на добу) дало змогу досягти позитивної

відповіді на лікування. При цьому 56,25% пацієнтів добре реагували на біластин у дозі 20 мг двічі на добу, а 47% – на фексофенадин у дозі 180 мг двічі на добу. Це узгоджується з іншими дослідженнями біластину та фексофенадину. Зокрема, Weller і співавт. вказують, що збільшення дозування (подвоєння стандартної дози) біластину виявилось ефективним підходом для більшості пацієнтів із ХСК. Збільшення дози фексофенадину було менш ефективним. Наприклад, K. V. Godse та співавт. продемонстрували, що застосування фексофенадину в дозі 360 мг на добу дає змогу покращити контроль захворювання в 32% пацієнтів. Загалом підвищення дози АГП II покоління вважається ефективною стратегією контролю ХСК.

Добре відомо, що сонливість є одним із найпоширеніших небажаних ефектів АГП. У цьому дослідженні пацієнти, які приймали біластин, не відчували

підвищеної сонливості при збільшенні добової дози препарату. Пацієнти групи біластину мали нижчу сонливість, ніж пацієнти груп фексофенадину та левоцетиризину під час обох відвідувань (на 2-му та 4-му тижнях). Сонливість була найвищою в групі левоцетиризину та значно посилювалася при додаванні гідроксизину. Це збігається з результатами іншого дослідження, в якому комбінація левоцетиризину та гідроксизину супроводжувалася більшою сонливістю, ніж монотерапія левоцетиризином (Staevska M. et al., 2014). Побічні явища, пов'язані із сечацією, були максимальними в групі левоцетиризину та гідроксизину, що свідчить про седативний ефект АГП I покоління. Це можна пояснити зв'язуванням препарату з H₁-рецепторами в мозку, що й призводить до розвитку сечації. Оскільки період напіввиведення гідроксизину становить 20-25 год, не дивно, що седативний ефект зберігається й на наступну добу.

ВИСНОВКИ

Дослідження переконливо демонструє, що підвищення дози біластину є ефективним, краще переноситься та спричиняє менш виражену сечацію, ніж збільшення дози фексофенадину або комбінування АГП II та I поколінь (левоцетиризин + гідроксизин) у пацієнтів із ХСК. Збільшення добової дози біластину забезпечило полегшення симптомів кропив'янки та покращило якість життя в більшості пацієнтів, не спричиняючи сонливості й інших побічних ефектів. Отже, збільшення дози біластину є кращою альтернативою, ніж комбінація АГП II та I поколінь. Отримані клінічні дані зможуть допомогти лікарям у виборі відповідного лікування пацієнтів із ХСК.

Shah B., Dhoot D., Choudhary A. et al. A comparative, three-arm, randomized clinical trial to evaluate the effectiveness and tolerability of bilastine vs fexofenadine vs levocetirizine at the standard dose and bilastine vs fexofenadine at higher than the standard dose (up-dosing) vs levocetirizine and hydroxyzine (in combination) in patients with chronic spontaneous urticaria. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2022; 15: 261-270.

Адаптований переклад з англійської В'ячеслава Килимчука



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, +}

20 МГ НА ДОБУ²

10 МГ НА ДОБУ¹

НОВИНКА

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 біластин 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. Порушення чутливості до діючої речовини (біластину) 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 виявлялися приблизно з такою 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 середнім або тяжким порушенням функції нирок біластин одночасно з інгібіторами P-глікопротеїну застосовувати не слід. Будь-яким, починаючи з першого прийому, препарат застосовувати, починаючи з першого прийому. Побічні реакції, способи та особливості застосування препарату. Виробник. Менаріні Мануфактурі Логістікс енд Сервісес С.Р.Л. Місцезахоплення. Ліцензійний трасекс 7.13. 01097 Деланте, Італія. Власники. Біла Кеміко ді Піа, 67100 П'яве (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату Ніксар® 10 мг від 21.08.2019 № 13866/02/01. Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 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. Порушення чутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Відомі дії (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, були порівняні з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (6,5 % проти 6,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років із 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 P-глікопротеїну. Будь-яким, починаючи з першого прийому, препарат застосовувати, починаючи з першого прийому. Побічні реакції, способи та особливості застосування препарату. Виробник. А. Менаріні Мануфактурі Логістікс енд Сервісес С.Р.Л. Місцезахоплення. Біла Кеміко ді Піа, 67100 П'яве (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату Ніксар® 10 мг від 15.07.2020 № 1609/01/01. Інструкції для медичного застосування препарату Ніксар® 10 мг від 21.08.2019 № 13866/02/01. + для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу¹. ++ 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