

А.Є. Богомолів

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

# Безпека та клінічна ефективність біластину в зменшенні свербіжжю в пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'янкою

**Мета роботи** — оцінити ефективність/безпеку біластину щодо зменшення свербіжжю в пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'янкою.

**Матеріали та методи.** У цьому проспективному рандомізованому дослідженні взяли участь 50 пацієнтів віком від 18 до 59 років з хронічною спонтанною кропив'янкою та свербіжем з інтенсивністю більше 4 балів за візуальною аналоговою шкалою оцінки свербіжжю за останніх 3 дні та більше 16 балів оцінки інтенсивності хронічної кропив'янки за шкалою активності кропив'янки UAS7 (Urticaria Activity Score 7) за останній тиждень.

Пацієнти отримували біластин перорально у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 8 тиж. Хворим, які не відповідали на терапію протягом перших 2 тиж, упродовж решти часу дослідження (6 тиж) призначали біластин у дозі 40 мг на добу (дві таблетки по 20 мг).

**Результати та обговорення.** Середній вік пацієнтів становив 39,61 року зі стандартним відхиленням (SD) 12,33 року. В пацієнтів, які позитивно відповіли на стартову терапію, протягом 8 тиж значно знизився рівень оцінки інтенсивності свербіжжю — до 0,46 (95 % ДІ 0,14–0,78) бала ( $p < 0,05$ ). При цьому хворі, яким призначали біластин у подвійній дозі, також відзначили зменшення інтенсивності свербіжжю — на 8-му тижні лікування рівень оцінки інтенсивності свербіжжю в них становив у середньому 0,48 (95 % ДІ 0,26–0,70) бала ( $p < 0,05$ ).

Під час дослідження у 10 (23,8 %) пацієнтів при лікуванні біластином було зареєстровано 14 небажаних явищ (НЯ). Усі вони були класифіковані як легкого ступеня та найбільш часто зустрічався головний біль, зареєстрований у 12 (85,7 %) випадків. Під час дослідження не було зареєстровано НЯ помірного та тяжкого ступеня.

**Висновки.** Лікування біластином протягом 8 тиж продемонструвало доведену клінічну ефективність як щодо зниження індексу активності кропив'янки за UAS7, так і зменшення інтенсивності свербіжжю з відсутністю НЯ помірного та тяжкого ступеня. У пацієнтів з відсутністю відповіді на стартову терапію після підвищення дози біластину вдвічі також значно знизився індекс активності кропив'янки за UAS7 та зменшилась інтенсивність свербіжжю. При цьому підвищення дози не призвело до зростання частоти НЯ.

## Ключові слова

Свербіж, хронічна кропив'янка, UAS7, біластин.

Свербіж шкіри (*pruritus*) є доволі поширеним симптомом, що пов'язаний з низкою захворювань, які мають як системний, так і локальний характер. Власне шкірний свербіж, зумовлений ураженням шкіри, доволі часто зустрічається в практиці як симптом контактного дерматиту, atopічного дерматиту, кропив'янки, нейродерміту, екземи. Свербіж шкіри також є однією з найпоширеніших причин звернення пацієнтів до дерматолога [2]. Наявність свербіжжю може мати значний вплив на якість життя та психосоціальний стан пацієнтів із захворюваннями шкіри [4].

Хронічна кропив'янка — це гетерогенна група захворювань та станів, що характеризуються

розвитком пухирців та/або ангіоневротичним набряком. Це доволі поширене захворювання, від якого в світі страждає понад 50 млн пацієнтів. Патолофізіологія кропив'янки передбачає виділення гістаміну та інших медіаторів ранньої та пізньої фаз із активованих опасистих клітин шкіри. Для стартового лікування хворих на хронічну кропив'янку поточні гайдлайни рекомендують  $H_1$ -антигістамінні препарати другого покоління з можливим підвищенням дози до 4-кратного рівня у разі їхньої неефективності.  $H_1$ -антигістамінні препарати першого покоління виявляють виражені антихолінергічні та седативні ефекти і вступають у взаємодію (потенці-

ювання дії) з алкоголем і численними лікарськими засобами. На відміну від них  $H_1$ -антигістамінні препарати другого покоління зумовлюють мінімальну седатію та не спричиняють антихолінергічних ефектів [5].

Яскравим представником неседативних  $H_1$ -антигістамінних препаратів є біластин. Уперше його застосування було схвалено в Європейському Союзі в 2010 р. для симптоматичного лікування алергійного ринокон'юнктивіту (сезонного і цілорічного) та кропив'янки у пацієнтів старше 12 років і наразі він доступний приблизно в 100 країнах світу [3]. Кілька років тому препарат було схвалено в Європі для застосування у дітей віком від 6 до 12 років, а нещодавно аналогічне схвалення було отримане і в Україні.

Мета роботи — оцінити ефективність/безпеку біластину щодо зменшення свербіж у пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'якою.

### Матеріали та методи

Дослідження було проспективним рандомізованим. У групу дослідження увійшли 50 пацієнтів віком від 18 до 59 років. Основні критерії включення: вік, діагноз хронічної спонтанної кропив'янки, свербіж з інтенсивністю більше 4 балів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) оцінки свербіж за останніх 3 дні та більше 16 балів оцінки інтенсивності хронічної кропив'янки за шкалою активності кропив'янки UAS7 (Urticaria Activity Score 7) за останній тиждень.

Основні критерії виключення: лікування антигістамінними, протиалергійними, протисвербіжними препаратами або системними кортикостероїдами менше ніж за 7 днів до участі в дослідженні; злоякісні пухлини або тяжкі супутні захворювання (включаючи захворювання печінки, нирок, щитоподібної залози та серцево-судинної системи), гематологічні порушення (наприклад, панцитопенія, лейкопенія), психіатричні/неврологічні розлади та аутоімунні захворювання; грибові, бактеріальні або вірусні інфекції шкіри; тяжкий дермографізм, синдроми Шніцлера та Веллса, псоріаз; період вагітності та годування груддю, а також відсутність надійних методів контрацепції.

Усі пацієнти надали поінформовану згоду на участь у дослідженні. Обстежені отримували біластин перорально у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 8 тиж. Пацієнтів, в яких відповідно до стандартів лікування не було досягнуто принаймні 30 % покращення показника вираженості свербіж порівняно з вихідним рівнем, було включено до групи тих, хто не відповів на лікування біластином у терапевтичній дозі. У подальшому, протягом решти часу дослідження

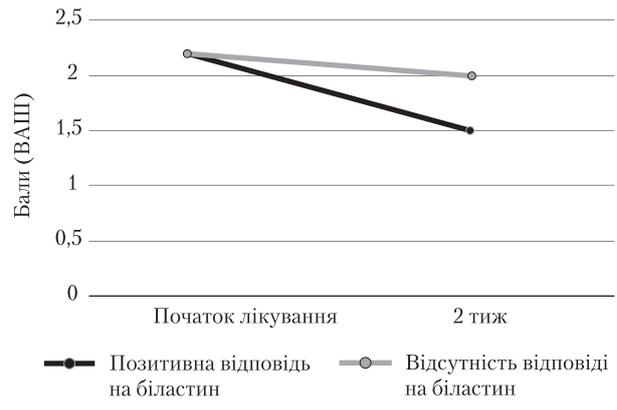


Рис. 1. Динаміка бальної оцінки інтенсивності свербіж у пацієнтів у перших 2 тиж лікування

(6 тиж), вони отримували біластин у дозі 40 мг на добу (дві таблетки по 20 мг).

Ефективність призначеного лікування оцінювали за зниженням показника інтенсивності свербіж за ВАШ та показника сумарної бальної оцінки за тиждень за UAS7. Моніторинг проводили на 2, 4, 6 та 8-му тижнях лікування. Безпеку лікування оцінювали за частотою небажаних явищ (НЯ), змінами результатів клінічних лабораторних досліджень, даними електрокардіограми та за життєво важливими ознаками.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою IBM IPSS Statistics 21.

### Результати та обговорення

Із 50 пацієнтів, що були включені в дослідження, його завершили 42. З різних причин 8 пацієнтів вибули з дослідження (усі — через поганий комплаєнс).

Середній вік пацієнтів становив 39,61 року зі стандартним відхиленням (SD) 12,33 року. Загалом серед них було більше жінок ( $n = 31$ ; 73,8 %), ніж чоловіків ( $n = 11$ ; 26,2 %), а вік більшості обстежених ( $n = 28$ ; 66,6 %) становив 18–45 років.

У більшості пацієнтів ( $n = 36$ ; 85,7 %) не було супутніх захворювань. В інших учасників серед супутніх захворювань виявлено алергійний риніт ( $n = 4$ ; 9,5 %), артеріальну гіпертензію ( $n = 4$ ; 9,5 %) та бронхіальну астму ( $n = 2$ ; 4,7 %). Комплаєнс серед пацієнтів групи дослідження становив 100 %.

За результатами визначення інтенсивності свербіж за ВАШ у першій контрольній точці через 2 тиж терапії біластин продемонстрував клінічну ефективність у 80,9 % ( $n = 34$ ) пацієнтів (рис. 1).

Так, у групі пацієнтів з відповіддю на стартову терапію біластином індекс оцінки інтенсивності свербіж знизився на 31,2 % — з 2,21 (95 %

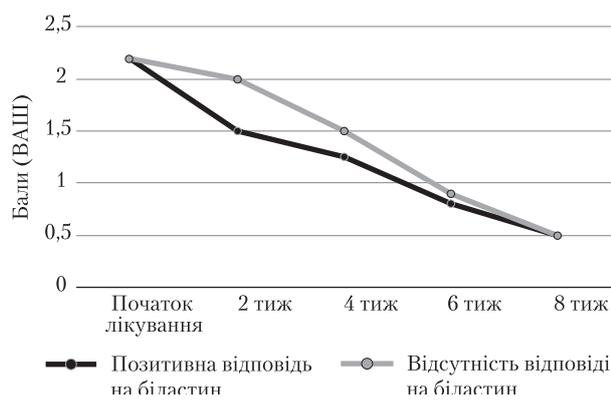


Рис. 2. Динаміка бальної оцінки інтенсивності свербіжів в пацієнтів протягом 8 тиж лікування

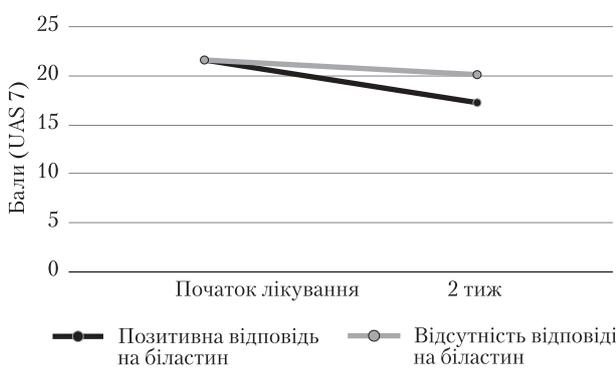


Рис. 3. Динаміка бальної оцінки активності кропив'янки за UAS7 у пацієнтів у перших 2 тиж лікування

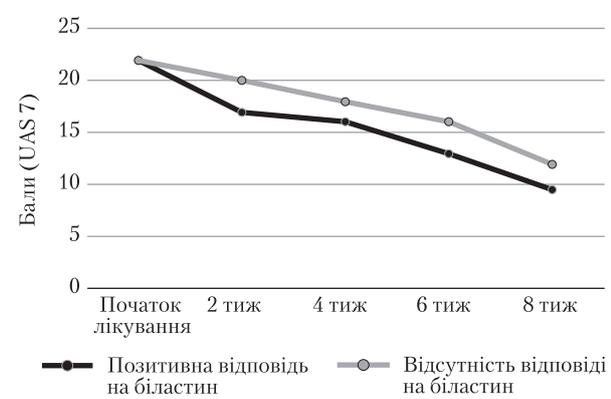


Рис. 4. Динаміка бальної оцінки активності кропив'янки за UAS7 у пацієнтів протягом 8 тиж лікування

ДІ 1,86–2,56) до 1,52 (95 % ДІ 1,26–1,78) бала. У групу тих, хто не відповів на стартову терапію і отримував біластин у подвійній дозі протягом 6 тиж лікування до завершення дослідження, увійшли 12 пацієнтів зі зниженням індексу оцінки свербіжів до 2,00 (95 % ДІ 1,80–2,20) балів.

Результати всіх запланованих моніторингових бальної оцінки інтенсивності свербіжів представлено на рис. 2.

У групі пацієнтів, що позитивно відповіли на стартову терапію, протягом 8 тиж значно знизився рівень оцінки інтенсивності свербіжів — до 0,46 (95 % ДІ 0,14–0,78) бала ( $p < 0,05$ ). При цьому хворі, яким призначали біластин у подвійній дозі, на 8-му тижні лікування також відзначили зменшення інтенсивності свербіжів, яке в середньому становило 0,48 (95 % ДІ 0,26–0,70) бала ( $p < 0,05$ ). Отже, як у групі пацієнтів із відповіддю на стартову терапію біластином, так і в групі з відсутністю такої відповіді відзначено значне зменшення інтенсивності свербіжів (79,1 % (1,75 бала) та 78,2 % (1,73 бала) відповідно).

За результатами визначення індексу активності кропив'янки UAS7 у першій контрольній точці через 2 тиж терапії біластин продемонстрував клінічну ефективність у 71,4 % ( $n = 30$ ) пацієнтів (рис. 3).

При цьому в групі позитивного ефекту лікування оцінка за UAS7 знизилась з 21,6 (95 % ДІ 18,4–24,8) до 17,2 (95 % ДІ 14,1–20,3) бала ( $p < 0,05$ ). До групи тих, хто не відповів на стартову терапію, було зараховано 12 (28,5 %) пацієнтів із середнім значенням оцінки активності кропив'янки 20,1 (95 % ДІ 19,0–21,2) бала. Результати всіх запланованих моніторингових бальної оцінки інтенсивності за UAS7 наведено на рис. 4.

У групі пацієнтів, що позитивно відповіли на стартову терапію, протягом 8 тиж значно знизився рівень оцінки тижневих симптомів активності кропив'янки за UAS7 — до 9,6 (95 % ДІ 6,9–12,3) бала ( $p < 0,05$ ). При цьому хворі, яким призначали біластин у подвійній дозі, також відзначили зниження активності кропив'янки, яке на 8-му тижні лікування становило 11,6 (95 % ДІ 10,1–13,1) бала ( $p < 0,05$ ). Однак у цій групі у 5 (41,6 %) обстежених по закінченні 8-тижневого курсу все ще зберігались симптоми, а активність кропив'янки була визначена як легке загострення із середньою оцінкою за UAS7 14,3 (95 % ДІ 12,0–16,6) бала.

Отже, як у групі пацієнтів із відповіддю на стартову терапію біластином, так і в групі із відсутністю такої відповіді значно знизилась активність кропив'янки за UAS7 — до 55,5 % (12 балів) та 46,2 % (10 балів) відповідно.

Під час дослідження було зареєстровано 14 НЯ, що виникли при лікуванні біластином у 10 (23,8 %) пацієнтів. Усі вони були класифіковані як легкого ступеня та найбільш часто зустрічався головний біль, зареєстрований у 12 (85,7 %) випадків. Під час дослідження не було зареєстровано НЯ помірного та тяжкого ступеня.

## Висновки

Таким чином, лікування біластином упродовж 8 тиж продемонструвало доведену клінічну ефективність як щодо зниження індексу активності кропив'янки за UAS7, так і зменшення інтенсивності свербіжів із відсутністю НЯ помірного та важкого ступеня. В групі пацієнтів з відсутністю відповіді на стартову терапію у разі подвійного підвищення дози біластину також спостерігали значне зниження індексу активності

кропив'янки за UAS7 та зменшення інтенсивності свербіжів. При цьому підвищення дози препарату не призвело до зростання частоти НЯ. Втім, у цій групі у 5 (41,6 %) пацієнтів по закінченні 8-тижневого курсу лікування все ще зберігались симптоми, а активність кропив'янки була визначена як легке загострення, що відповідно до чинних настанов є показанням до призначення омалізумабу як 3-ї лінії фармако-терапії хронічної кропив'янки [1, 5].

## Список літератури

1. Curto-Barredo L., Giménez-Arnau A.M. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine // *G. Ital. Dermatol. Venereol.*— 2019.— Vol. 154, N 4.— P. 444–456. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6.
2. Nowak D.A., Yeung J. Diagnosis and treatment of pruritus // *Can. Fam. Physician.*— 2017.— Vol. 63, N 12.— P. 918–924.
3. Serra E., Campo C., Novák Z. et al. Efficacy and safety of bilastine in reducing pruritus in patients with chronic spontaneous urticaria and other skin diseases: an exploratory study // *J. Dermatolog. Treat.*— 2020.— Vol. 31, N 3.— P. 270–278. doi: 10.1080/09546634.2019.1590522.
4. Villa-Arango A.M., Velásquez-Lopera M.M., Cardona R. Pruritic crónico [Chronic pruritus] // *Rev. Alerg. Mex.*— 2019.— Vol. 66, N 1.— P. 85–98. doi: 10.29262/ram.v66i1.345.
5. Zuberbier T., Aberer W. et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy.*— 2018.— Vol. 73, N 7.— P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.

А.Е. Богомолов

*Винницький національний медичний університет імені Н.И. Пирогова*

## Безопасность и клиническая эффективность биластина в уменьшении зуда у пациентов с хронической спонтанной крапивницей

**Цель работы** — оценить эффективность/безопасность биластина в уменьшении зуда у пациентов с хронической спонтанной крапивницей.

**Материалы и методы.** В этом проспективном рандомизированном исследовании участвовали 50 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет с хронической спонтанной крапивницей и зудом с интенсивностью более 4 баллов по визуальной аналоговой шкале оценки зуда за последние 3 дня и более 16 баллов оценки интенсивности хронической крапивницы по шкале активности крапивницы UAS7 (Urticaria Activity Score 7) за последнюю неделю.

Пациенты принимали биластин перорально в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед. Больным, которые не отвечали на терапию на протяжении первых 2 нед, в течение оставшегося времени исследования (6 нед) назначали биластин в дозе 40 мг в сутки (2 таблетки по 20 мг).

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст пациентов составил 39,61 года со стандартным отклонением (SD) 12,33 года. У пациентов, которые позитивно ответили на стартовую терапию, в течение 8 нед значительно снизился уровень оценки интенсивности зуда — до 0,46 (95 % ДИ 0,14–0,78) балла ( $p < 0,05$ ). При этом больные, которым назначали биластин в двойной дозе, также отметили уменьшение интенсивности зуда — на 8-й неделе лечения уровень оценки интенсивности зуда у них составил в среднем 0,48 (95 % ДИ 0,26–0,70) балла ( $p < 0,05$ ).

Во время исследования у 10 (23,8 %) пациентов при лечении биластином было зарегистрировано 14 нежелательных явлений (НЯ). Все они были классифицированы как легкой степени и наиболее часто встречалась головная боль, зарегистрированная в 12 (85,7 %) случаев. Во время исследования не было зарегистрировано НЯ умеренной и тяжелой степени.

**Выводы.** Лечение биластином на протяжении 8 нед продемонстрировало доказанную клиническую эффективность как в отношении снижения индекса активности крапивницы по UAS7, так и в уменьшении интенсивности зуда с отсутствием НЯ умеренной и тяжелой степени. У пациентов, не ответивших на стартовую терапию после повышения дозы биластина вдвое, также значительно снизился индекс активности крапивницы по UAS7 и уменьшилась интенсивность зуда. При этом повышение дозы препарата не привело к возрастанию частоты НЯ.

**Ключевые слова:** зуд, хроническая крапивница, UAS7, биластин.

A.Ye. Bogomolov

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

## Safety and clinical efficacy of bilastine in reduction of pruritus in patients with chronic spontaneous urticaria

**Objective** – to evaluate the efficacy/safety of bilastine in relieving pruritus in patients with chronic spontaneous urticaria.

**Materials and methods.** This prospective randomized study included 50 adult patients aged 18 to 59 years with chronic spontaneous urticaria and pruritus with an intensity of more than 4 points by the visual analog scale of pruritus assessment in the last 3 days and more than 16 points by the Urticaria activity score 7 (UAS7) which assessed chronic urticaria intensity for the last week.

Patients received bilastine orally at a dose of 20 mg once a day for 8 weeks. Patients who did not respond to therapy within the first 2 weeks subsequently received bilastine at a dose of 40 mg per day (two 20 mg tablets) till the end of the study (for 6 weeks).

**Results and discussion.** The mean age of patients was 39.61 years with standard deviation (SD) of 12.33 years. In the group of patients who responded positively to the initial therapy, within 8 weeks, the pruritus intensity scoring level decreased significantly to 0.46 (95 % CI: 0.14–0.78) points ( $p < 0.05$ ). The patients who received a double dose of bilastine also revealed a decrease in the intensity of pruritus and on average on the 8th week of treatment had 0.48 (95 % CI: 0.26–0.70) points ( $p < 0.05$ ).

The study reported 14 adverse events (AE) that occurred during bilastine treatment in 10 (23.8 %) patients. All of them were classified as mild and the most common was headache, registered in 12 (85.7 %) cases. No moderate or severe AEs were reported during the study.

**Conclusions.** 8 week treatment with bilastine has demonstrated proven clinical efficacy both in reducing the urticaria activity index according to UAS7 and in reducing the intensity of pruritus in the absence of moderate and severe AEs. Patients who did not respond to starting therapy after doubling the bilastine dose also significantly decreased the urticaria activity index according to UAS7 and reduced the intensity of pruritus. At the same time, increasing the dose of the drug did not lead to an increase in the frequency of AEs.

**Keywords:** pruritus, chronic urticaria, UAS7, bilastine. □

---

### Дані про автора:

Богомолов Артемій Євгенійович, д. мед. н., доц. кафедри фізизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології

<https://orcid.org/0000-0002-5336-4858>

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

E-mail: art.bogomolov@gmail.com