

# Біластин для лікування дітей і дорослих: оновлений практичний підхід

**Пошук безпечних і ефективних методів лікування алергічних захворювань у дітей є надзвичайно актуальним. Зокрема, алергічний риніт (АР) і кропив'янка поширені серед педіатричних пацієнтів і потребують адекватної фармакотерапії. Водночас застосування ліків у дітей має свої особливості. Серед сучасних антигістамінних препаратів потенційно ефективним і безпечним засобом для застосування у педіатрії є біластин – неседативний H<sub>1</sub>-антигістамінний препарат, показаний для лікування симптомів алергічних розладів (наприклад, АР і кропив'янки) у дорослих і підлітків, а віднедавна й у дітей. Подаємо новітню клінічну інформацію щодо застосування біластину в педіатричній практиці.**

Усе частіше біластин застосовується для лікування дітей через зростання поширеності серед дитячого населення алергічних захворювань. Розширення арсеналу безпечних та ефективних засобів для лікування алергопатології у педіатрії є важливим завданням сучасної медицини.

З часу проведення попереднього огляду у 2010 р. початкові схвалення біластину для лікування симптоматичного АР або кропив'янки у дорослих і підлітків віком  $\geq 12$  років були поширені на педіатричних пацієнтів в Європейському Союзі [4] та інших країнах. Розширення показань ґрунтується на результатах Плану педіатричних досліджень (PIP), узгодженого з Європейським агентством лікарських засобів (ЕМА) у 2009 р. PIP розробляється для гарантії того, що дозволи ЕМА на застосування лікарських засобів у педіатричній практиці підкріплені необхідними клінічними даними, отриманими в ході досліджень у цій популяції [5]. Поетапне затвердження педіатричних лікарських форм біластину 10 мг 1 раз/добу в різних країнах розпочалося зі схвалення ЕМА у 2017 р., з подальшим схваленням в інших країнах.

Як і у випадку з іншими антигістамінними препаратами, ефективність біластину в клінічних дослідженнях у дорослих і підлітків може бути екстрапольована на дітей і немає необхідності проводити дослідження ефективності у педіатричній популяції. Було продемонстровано, що системна експозиція біластину в дозі 10 мг у дітей віком 6-11 років з масою тіла  $\geq 20$  кг еквівалентна дозі біластину 20 мг у дорослих [4]. Екстраполяція даних щодо дорослих і підлітків вважається доречною для біластину, оскільки патофізіологія АР і кропив'янки однакова для всіх вікових груп.

У рамках PIP були проведені дослідження за участю дітей віком 2-11 років, результати яких підтвердили доцільність застосування біластину в дозі 10 мг/добу в цьому віковому діапазоні. Однак затверджений вік застосування біластину у дітей наразі дещо відрізняється в різних країнах, залежно від їх підходу до педіатричного застосування. Схвалення застосування біластину в педіатричних пацієнтів в ЕМА відбувалося за звичайною поетапною процедурою первинного схвалення у дітей старшого віку (тобто у віці 6-11 років) і, таким чином, наразі біластин схвалений для лікування дітей віком 6-11 років з масою тіла  $\geq 20$  кг в Європейському Союзі відповідно до чинної Короткої постанови характеристики

продукту (SmPC) [4]. На основі доказів PIP у дітей молодшого віку біластин 10 мг схвалений для лікування дітей віком 2-11 років у Мексиці і країнах Африки. Там, де біластин схвалений для застосування у педіатричних пацієнтів, препарат випускається у дозі 10 мг у формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, та у формі розчину для перорального застосування 2,5 мг/мл [4, 6, 7].

Добова доза біластину 10 мг вважалася придатною для використання у клінічних дослідженнях у дітей віком 2-11 років на підставі змодельованих даних [8]. Аналіз клінічних фармакокінетичних даних у дітей віком 2-11 років з АР або кропив'янкою підтвердив обґрунтованість дози біластину 10 мг у цій популяції завдяки досягненню фармакокінетичних, фармакодинамічних та інтегративних результатів, порівнянних з такими у дорослих, які отримували біластин у дозі 20 мг/добу [9]. Ці результати були підтвержені в підгруповому аналізі даних у дітей віком 6-11 років [10]. Була показана пероральна біоеквівалентність біластину 10 мг у формі ородиспергованих таблеток (ОДТ) і біластину 10 мг у формі перорального розчину у дослідженні із кросоверним дизайном на здорових особах, яке також вказувало, що біодоступність ОДТ не зазнавала впливу від прийому їжі з водою або без неї [11].

Безпека одноразового застосування біластину 10 мг/добу у дітей віком 2-11 років з АР або хронічною кропив'янкою була встановлена у 12-тижневому подвійному сліпому дослідженні [12], де взяли участь 509 дітей віком 2-12 років (116 дітей віком 2-6 років – 23%, 200 дітей віком 6-9 років – 39% і 193 дитини віком 9-12 років – 38%) отримували 1 раз/добу біластин 10 мг у формі ОДТ (n=260) або плацебо (n=249). Середній вік пацієнтів становив 7,5 років; 62,5% були чоловічої статі, майже всі пацієнти (94%) мали АР. Протягом 12-тижневого дослідження профілі безпеки і переносимості біластину 10 мг і плацебо були подібними, з майже однакови-ми частками реципієнтів біластину і плацебо, які повідомляли про будь-які пов'язані з лікуванням небажані явища (ПЛНЯ) – 65,85 проти 67,5% при первинному аналізі та ПЛНЯ – 5,8 проти 8,0%; жодне серйозне ПЛНЯ в жодній з груп не вважалося пов'язаним з лікуванням. Серед усіх педіатричних даних найбільш поширеними ПЛНЯ серед 291 дитини, яка приймала біластин 10 мг, були головний біль, АР, риніт, абдомінальний біль

зі співставними типами і частотою ПЛНЯ серед 249 дітей, які приймали плацебо. У дослідженні безпеки не було значних відмінностей між біластином і плацебо щодо ПЛНЯ і ПЛНЯ у жодній з підгруп за віком, причому біластин однаково добре переносився як маленькими дітьми віком 2-6 років, так і в старших вікових групах [12]. Крім того, не було клінічно значущих відмінностей між групами дослідження у ПЛНЯ за класами систем органів, серцевою безпекою або сонливістю/седацією (вимірювано за допомогою Педіатричного опитувальника про сон).

У дослідженні безпеки лише 30 дітей (6%) мали хронічну кропив'янку, що узгоджується з набагато вищою поширеністю АР, ніж хронічної кропив'янки у дітей, а також у дорослих у реальних умовах. Оскільки більшість наявних педіатричних даних стосується пацієнтів з АР, був проведений огляд ефективності, переносимості і профілю безпеки біластину при лікуванні хронічної кропив'янки. Було зроблено висновок, що добова доза біластину 10 мг є прийнятним лікуванням для дітей віком 6-12 років [13]. Зокрема, відсутність потенціалу біластину викликати седацію дозволяє застосовувати його протягом тривалих періодів без шкоди для навчання, продуктивності і когнітивних здібностей [13].

Єдина фіксована доза біластину 10 мг для застосування у дітей усіх вікових груп є зручною, оскільки мінімізується ймовірність помилок у розрахунку, вимірюванні і призначенні дози. Такі помилки є поширеною проблемою при призначенні ліків дітям і можуть призвести до випадкових отруєнь [14, 15]. Форма ОДТ є особливо зручною, оскільки не потребує вимірювання і її можна легко застосовувати дітям будь-якого віку, які не в змозі/не бажають ковтати традиційні пероральні лікарські препарати. За необхідності, особливо для молодших дітей, ОДТ можна розчинити в ложці води перед застосуванням. Слід зазначити, що саме форма ОДТ біластину використовувалася у дослідженні безпеки для дітей, де її розчиняли в ложці води перед застосуванням дуже маленьким дітям. Комплаєнс лікування був високим у реципієнтів ОДТ біластину і плацебо (98,5 і 98,6% відповідно), що вказує на те, що форма ОДТ добре сприймається і є зручною для дітей, навіть дуже маленьких, та їхніх батьків [11].

## Застосування біластину з іншими препаратами

Згідно із сучасними даними, біластин має загалом сприятливий фармакокінетичний профіль, оскільки зазнає незначного метаболізму і майже повністю виводиться нирками [2]. Крім того, оскільки біластин не індукуює і не пригнічує *in vitro* активність декількох ізоформ CYP [22-24], його можна одночасно застосовувати з аценокумаролом, прямими пероральними антикоагулянтами (тобто апіксабаном, клопідогрелем і ривароксабаном), кортикостероїдами, інгібіторами протонної помпи, пероральними контрацептивами та іншими препаратами без ризику клінічно значущих лікарських взаємодій [2].

Оскільки біластин є субстратом для транспортера ефлюксу Р-гр, можливі взаємодії між ним і препаратами, які виводяться шляхом Р-гр (наприклад, дигоксином, апіксабаном, ривароксабаном і деякими протитуберкульозними агентами) [2]. Однак потенціал таких взаємодій вважається мінімальним, оскільки біластин не є інгібітором Р-гр [22, 25]. Тим не менше, концентрації біластину

в плазмі можуть зростати при призначенні з потужними інгібіторами Р-гр, такими як циклоспорин, і тому слід уникати їх одночасного застосування у пацієнтів із порушеною функцією нирок [4].

## Седація та психомоторна продуктивність

Седація та інші пов'язані з центральною нервовою системою (ЦНС) небажані ефекти, асоційовані з H<sub>1</sub>-антигістамінними препаратами, варіюються між засобами на основі їх транспортування через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і наступною зайнятістю H<sub>1</sub>-рецепторів в мозку [29, 30]. Для об'єктивного розрізнення між седативними ефектами різних антигістамінних засобів були використані дані про зайнятість H<sub>1</sub>-рецепторів мозку для класифікації антигістамінних препаратів як седативних (зайнятість H<sub>1</sub>-рецепторів мозку  $\geq 50\%$ ), менш седативних (зайнятість H<sub>1</sub>-рецепторів мозку 20-50%) і неседативних (зайнятість H<sub>1</sub>-рецепторів мозку  $< 20\%$ ) [29, 30].

Класифікація біластину та інших H<sub>1</sub>-антигістамінних препаратів за седативністю (рис.) базувалася на результатах досліджень позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) зайнятості H<sub>1</sub>-рецепторів мозку, що корелює із седацією та іншими порушеннями ЦНС. Біластин в дозі 20 мг і плацебо не відрізнялися за середньою зайнятістю H<sub>1</sub>-рецепторів мозку, проте біластин в дозі 20 мг мав значно нижчу середню зайнятість H<sub>1</sub>-рецепторів мозку в усіх п'яти ділянках кори головного мозку, ніж гідроксизин у дозі 25 мг [31]. Більш того, з біластином також асоціювалося середня зайнятість церебральних H<sub>1</sub>-рецепторів, що була нижчою, ніж історичні значення [32] з досліджень ПЕТ багатьох інших H<sub>1</sub>-антигістамінних препаратів II покоління [30]. Слід зазначити, що в категорії неседативних біластин і фексофенадин вважаються «непроникними в мозок» антигістамінними засобами, оскільки мають майже нульову зайнятість H<sub>1</sub>-рецепторів [33]. Дуже низький рівень зв'язування з церебральними H<sub>1</sub>-рецепторами біластину і деяких інших неседативних H<sub>1</sub>-антигістамінних препаратів зумовлений дуже обмеженим проникненням через ГЕБ, що, у свою чергу, зумовлено низькою ліпофільністю та опосередкованим ефлюксом Р-гр із ЦНС [25, 34-38].

При лікуванні алергічних захворювань перевагу слід надавати неседативним антигістамінним препаратам через їх низьку проникність у ЦНС і, відповідно, низький ризик розвитку серйозних побічних ефектів [29]. Схвалені показання для застосування біластину включають симптоматичне лікування кропив'янки, у тому числі гострої [4]. Відповідно до поточних міжнародних настанов з лікування кропив'янки, неседативні H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати II покоління, включаючи біластин, рекомендуються як препарати 1-ої лінії для симптоматичного лікування гострої та хронічної кропив'янки завдяки сприятливому профілю безпеки [50].

Пацієнтам, які не відповідають на стандартні дози H<sub>1</sub>-антигістамінних препаратів II покоління, показано підвищення дози вдвічі або навіть у 4 рази від звичайної як лікування 2-ої лінії [50, 52]. Це базується на загальних результатах клінічних досліджень антигістамінних препаратів II покоління при кропив'янці: більшість пацієнтів, які не відповідають на стандартні дози, отримують користь від більшої дози [50].

Реферативний огляд статті Leceta A., Garcia A., Sologuren A. et al. Bilastine 10 and 20 mg in paediatric and adult patients: an updated practical approach to treatment decisions. *Drugs Context.* 2021 Aug 10; 10: 2021-5-1. doi: 10.7573/dic.2021-5-1.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Анна Хиць

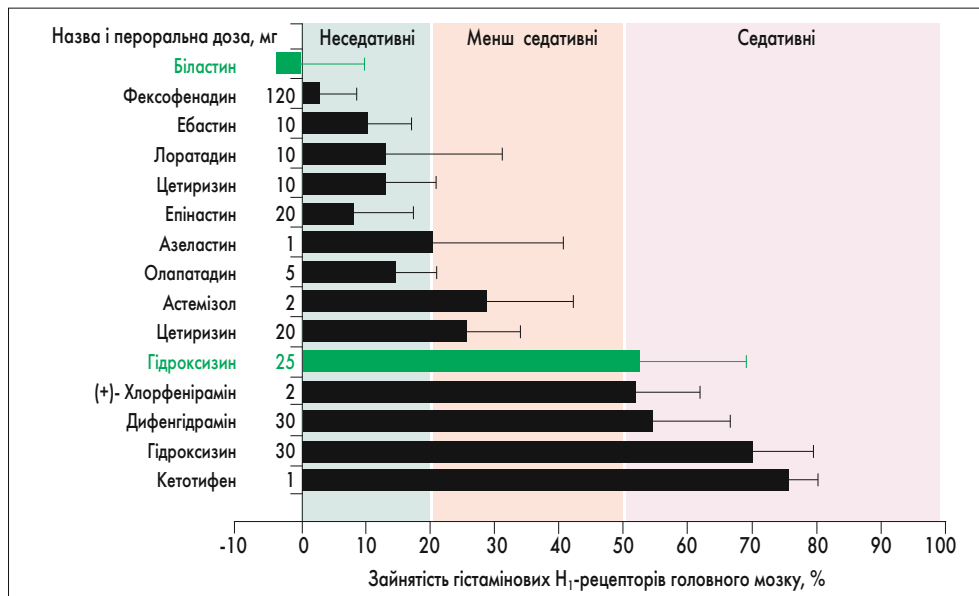


Рис. Зайнятість гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів головного мозку (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення) антигістамінними препаратами (адаптовано з: I. Jauregui et al., 2016)





# НІКСАР®

**Оригінальний біластин** — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки <sup>1,+, 2, ++, 3</sup>

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині<sup>1</sup>



**1 таблетка НА ДОБУ 10 мг<sup>1</sup>**

**1 таблетка НА ДОБУ 20 мг<sup>2</sup>**

## Ніксар®

Призначений для застосування дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг (kg).

Біластин

**10 таблеток,**

**що диспергуються в ротовій порожнині**

Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE MENARINI

10 мг

**від 6 до 11 років<sup>1</sup>**

## Ніксар®

Біластин

**10 таблеток**

Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE MENARINI

**з 12 років<sup>2</sup>**

**Біластин «Уособлює еволюцію досліджень антигістамінних препаратів стосовно їхньої як ефективності, так і безпеки»<sup>4</sup>**

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад.** 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакологічна 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 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 середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами P-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів 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'Акваїла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакологічна 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 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 ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваїла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджена Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 РП. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. NPUA/13866/01/01. 3. <https://bilastina.com/en/bilastine-worldwide/>. Дата виходу: 07.07.2023. 4. Ridolo E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1

\* для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу. \*\* для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу.

UA\_NIX-027-2023\_V1\_Print. Затверджено 31.10.2023

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

**BERLIN-CHEMIE MENARINI**