

Ефективність і безпека біластину в зменшенні свербіж у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою та іншими захворюваннями шкіри: експериментальне дослідження

Свербіж є поширеним симптомом, який виникає за багатьох захворюваннях шкіри, зокрема при кропив'янці, atopічному дерматиті, екземі та пруріго. Наявність свербіж може негативно вплинути на якість життя пацієнтів та їхнє психосоціальне благополуччя. Кропив'янка – це захворювання, яке опосередковується тучними клітинами та призводить до появи висипу у вигляді пухирів та/або ангіоневротичного набряку. В основі розвитку кропив'янки лежать такі патофізіологічні механізми, як вивільнення гістаміну та інших медіаторів активованими тучними клітинами шкіри. Хронічну кропив'янку диференціюють на хронічну спонтанну та індуковану. Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) визначається як спонтанна поява пухирів та/або ангіоневротичного набряку протягом ≥ 6 тиж після дії відомого чи невідомого чинника. Чинні клінічні настанови рекомендують використовувати H_1 -гістамінні препарати як засоби першої лінії в лікуванні кропив'янки.

Біластин – потужний та специфічний H_1 -антигістамінний препарат, ефективний у симптоматичному лікуванні ХСК. Застосування біластину в дозі 20 мг на добу протягом 28 діб значуще зменшує симптоми свербіж у висипу в пацієнтів і покращує якість їхнього життя. Біластин у зазначеній дозі також зменшує гістамін-індукований висип у здорових добровольців ($n=6-8$), а також починає діяти швидше, ніж 10 мг цетиризину, 5 мг дезлоратидину чи 10 мг рупатадину.

III фаза багатоцентрового відкритого дослідження, яке проводилося в Японії, показала, що 20 мг біластину діють тривало та ефективно, особливо при застосуванні

в пацієнтів із ХСК чи свербіжем у разі захворювань шкіри. Крім того, висока ефективність і хороший профіль безпеки біластину роблять можливим чотирикратне підвищення його добової дози в пацієнтів зі стійкою до лікування кропив'янкою (відповідно до рекомендацій EAACI/GA2LEN/EDF/WAO щодо лікування кропив'янки).

Головною метою дослідження була оцінка ефективності біластину в усуненні свербіж у пацієнтів із ХСК та іншими захворюваннями шкіри. Крім визначення ефективності терапії оцінювалися вплив біластину на якість життя, а також безпека та переносимість препарату.

Пацієнти та методи

Робота представляє собою IV фазу багатоцентрового відкритого дослідження ефективності й безпеки біластину в усуненні свербіж у пацієнтів із ХСК та іншими захворюваннями шкіри, які супроводжуються свербіжем. Дослідження проводилося в 10 європейських центрах в Іспанії, Угорщині та Польщі (Eudra CT No.:2016-001505-17).

Критерії включення та виключення

До участі в дослідженні було включено пацієнтів у віці 18-74 роки, які мали ХСК, екзему/дерматит, пруріго чи свербіж шкіри та не реагували на використання плацебо протягом 7-14 днів і отримали принаймні 4 бали за шкалою оцінки свербіж протягом останніх 3 днів. Крім того, пацієнти з діагностованою ХСК мали бути перед включенням у дослідження мати принаймні 16 балів за шкалою 7-денної оцінки активності кропив'янки (UAS, Urticaria Activity Score; UAS7 – сума від щоденної кількості балів за 7 днів). Активність кропив'янки оцінювалася від 0 (відсутня) до 3 (інтенсивна) балів та відповідала сумі балів свербіж у висипу. Максимальне значення UAS – 6, UAS7 – 42.

У групу екзема/дерматиту було включено пацієнтів з екземою (гострою, хронічною, нумулярною, дисгіротиною або астеатозною) або дерматитом (контактним, atopічним або аутоимунізаційним та простим хронічним лишаєм). У групі пруріго виділили гострі, підгострі або хронічні захворювання, а пацієнтів зі шкірним свербіжем розділили на тих, у кого були системні або місцеві прояви захворювання.

З дослідження було виключено пацієнтів із пухлинними захворюваннями в анамнезі та тяжкою коморбідністю (порушенням функцій печінки, нирок, шитоподібної залози, серця); наявністю гематологічних, аутоімунних захворювань, психіатричних та неврологічних розладів; з грибковими, бактеріальними або вірусними інфекціями (крім тих, які не ускладнювали оцінку ефективності лікування); з алергією на антигістамінні засоби; із захворюваннями, які могли б ускладнити оцінку результатів лікування (холінергічні, психічні, паранеопластичні, паразитарні захворювання, пігментована кропив'янка, ангіїти, захворювання сполучної тканини, тяжкий дермографізм, синдром Шніцлера, кріопірин-асоційований періодичний синдром і псоріаз); вагітних жінок і матерів, які годують груддю, а також пацієнтів, які не користуються надійними методами контрацепції. Також були виключені з дослідження пацієнти, які лікувались антигістамінними та антиалергічними засобами, ліками проти свербіж, антиплазмініними препаратами, гліциризинатом або діамінодифенілсуфоном протягом 7 діб напередодні дослідження, системними кортикостероїдами, імуносупресивними ліками (метотрексатом, циклофосфамідом), інгібіторами Р-глікопротеїну або такролімусу гідратом протягом 30 днів до початку дослідження.

Лікування

Пацієнти отримували 20 мг біластину перорально 1 раз на добу протягом 8 тижнів. Хворі, які не досягли поліпшення принаймні на 30% (за шкалою оцінки свербіж) протягом 2 тиж лікування, були позначені як нереспондери. Останнім дозу біластину збільшували до 40 мг на добу (2 рази на добу по 20 мг) протягом наступних 6 тиж дослідження.

Результати

Первинна кінцева точка дослідження – зменшення інтенсивності свербіж (який оцінювався щотижня), оціненого за шкалою від 0 (відсутній) до 3 (інтенсивний) протягом 8 тижнів. Вторинною кінцевою точкою для пацієнтів із ХСК була середня зміна показника UAS7 від початкового значення до 1-го, 2-го, 4-го та 8-го тиж; середня зміна інтенсивності свербіж від початкового рівня до 1-го, 2-го та 4-го тиж, середня зміна даних, отриманих за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) щодо свербіж (від 0 до 100 мм) від початкового рівня до 1-го, 2-го, 4-го та 8-го тиж, щоденні зміни значення UAS, наявності висипу та свербіж, зміна дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ) від початку дослідження до 4-го та 8-го тижня.

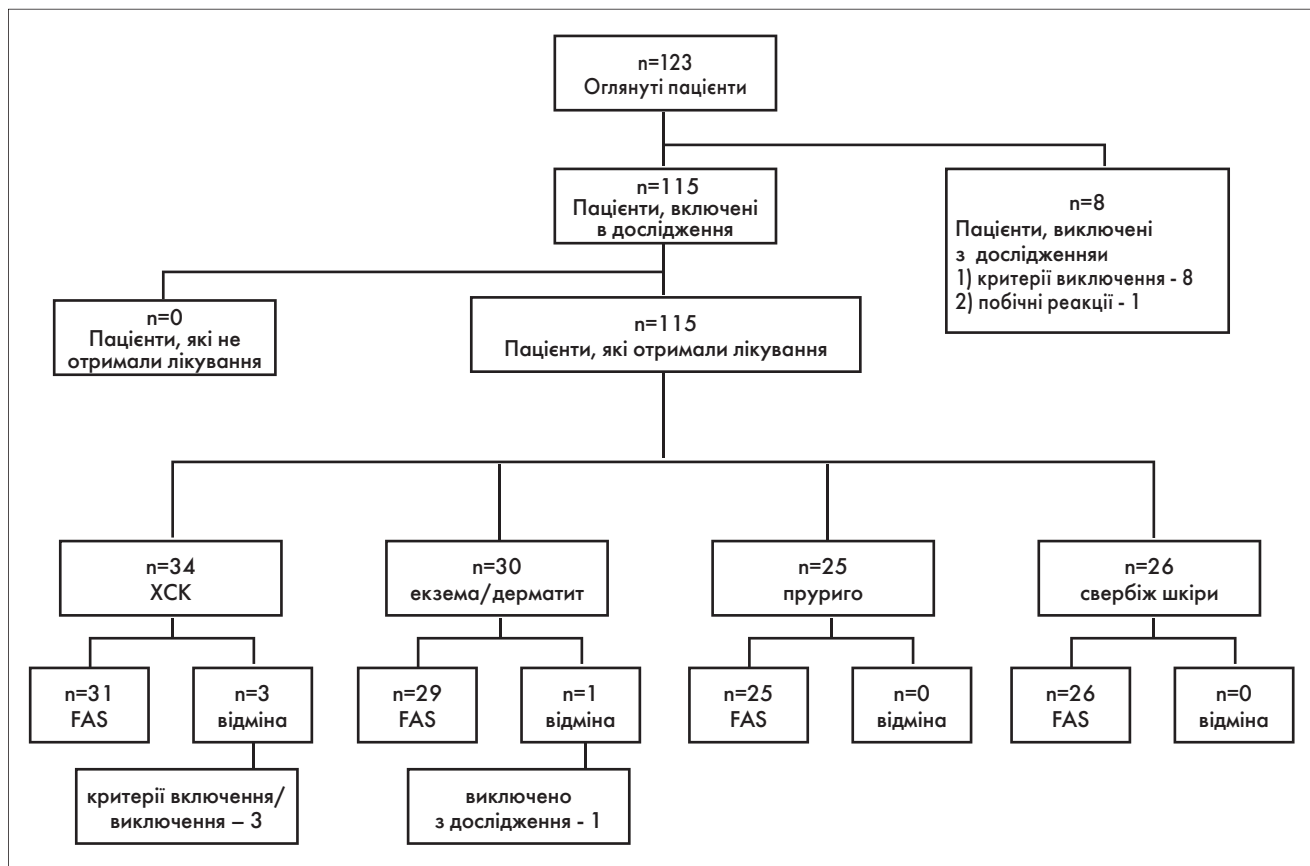


Рис. 1. Розподіл учасників дослідження

Таблиця 1. Демографічна характеристика пацієнтів на початку дослідження					
	ХСК (n=34)	Екзема/дерматит (n=30)	Пруриго (n=25)	Свербіж шкіри (n=26)	Усі пацієнти (n=115)
Стать (чоловіки/жінки), n (%)	27 (79,4) / 7 (20,6)	18 (60,0) / 12 (40,0)	20 (80,0) / 5 (20,0)	21 (80,8) / 5 (19,2)	86 (74,8) / 29 (25,2)
Вік, n (%):					
• від ≥ 18 до ≤ 65 років;	43,85 (14,59)	37,30 (11,45)	46,68 (14,16)	44,19 (16,98)	42,83 (14,58)
• від ≥ 65 до ≤ 75 років	33 (97,1)	30 (100,0)	23 (92,0)	22 (84,6)	108 (93,9)
Етнічна приналежність, n (%):					
• білий/кавказець	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (8,0)	4 (15,4)	7 (6,1)
• американський індіанець	34 (100,0)	30 (100,0)	24 (96,0)	26 (100,0)	114 (99,1)
• білий/кавказець	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
ІМТ (кг/м ²)	26,53 (6,08)	25,62 (3,91)	28,09 (5,04)	25,69 (4,59)	26,44 (5,05)
Наявність супутніх захворювань, n (%)	28 (82,4)	21 (70,0)	18 (72,0)	14 (53,8)	81 (70,4)
Прийом інших ліків, n (%)	27 (79,4)	24 (80,0)	20 (80,0)	16 (61,5)	87 (75,7)

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла.

До вторинної кінцевої точки дослідження в пацієнтів з екземою/дерматитом, прурито та свербіжем шкіри віднесли середню зміну індексу інтенсивності свербіжу від початкового рівня до 1-го, 2-го та 4-го тиж, середню зміну свербіжу за шкалою ВАШ від початкового рівня до 1-го, 2-го, 4-го та 8-го тиж, зміну індексу щоденного свербіжу від початкового рівня, зміну за шкалою висипу (від 0, тобто відсутній, до 4-го, тобто тяжкий) від початкового рівня до 2-го, 4-го, 8-го тиж, зміну дерматологічного індексу якості життя до 4-го та 8-го тиж; для пацієнтів з екземою/дерматитом чи прурито визначали зміну інтенсивності висипу (за шкалою від 1 до 6) до 2-го, 4-го та 8-го тижня.

Статистичні методи

Для повного аналізу первинної кінцевої точки дослідження використовувався повний набір даних для аналізу (Full Analysis Set (FAS) population, у тому числі рандомізовані пацієнти) з РР-популяцією (Per Protocol (PP) population, пацієнти, які завершили дослідження згідно з протоколами).

Усі початкові шкали враховували середню кількість балів на момент початку дослідження та в попередні 3 дні (всього 4 дні), окрім UAS7, яка становила суму останніх 7 оцінок перед початком дослідження. При вивченні безпеки препарату враховували всіх пацієнтів, які отримували принаймні одну стандартну дозу біластину.

Первинна кінцева точка (щотижнева зміна індексу свербіжу з початку до 8-го тиж дослідження) аналізувалася з використанням парного двовибіркового t-тесту Стьюдента з альфа=0,05, що включало довірчий інтервал (ДІ) 95%. Непараметричний критерій Вілкоксона застосовувався для даних, які мали неправильний розподіл (nonnormally distributed data). Усі дослідження проводили в групах захворювань без будь-якого порівняння між ними. Подібні аналізи було проведено для оцінки вторинних кінцевих точок ефективності. Небажані явища та серйозні РР було кодовано за допомогою поточної версії медичного словника регуляторної діяльності (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) та розподілено за тяжкістю. ЕКГ, візуальні ознаки та лабораторні дані були відображені в окремих списках.

Етичні міркування

Це дослідження проводилося відповідно до рекомендацій ICHP-GCP, Гельсінгської декларації (18-та Світова медична асамблея, 1964 рік) та її останнього перегляду (Форталеза, жовтень 2013 р.) і згідно з місцевими законами та нормами тих країн, де проводилося дослідження. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Результати дослідження
Характеристика пацієнтів

Загалом у дослідження було включено 115 пацієнтів із ХСК (n=34), екземою/дерматитом (n=30), прурито

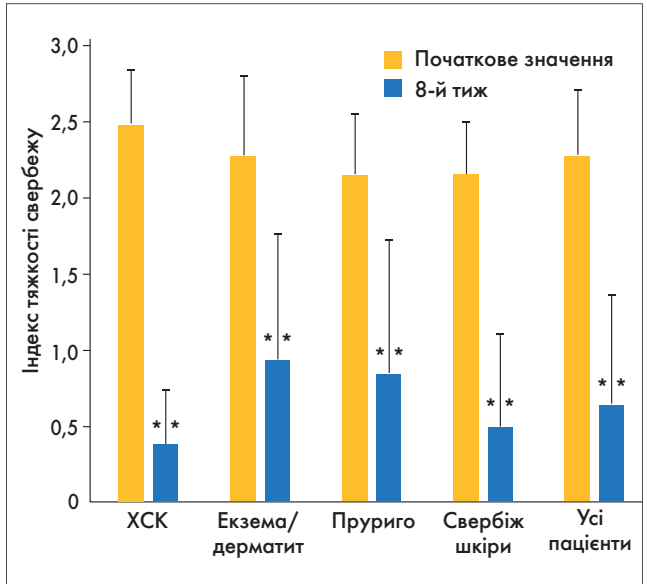


Рис. 2. Гістограма зменшення індексу тяжкості свербіжу на тлі прийому біластину впродовж 8 тиж

Таблиця 2. Індекс інтенсивності свербіжу на початку та на 8-му тиж лікування біластином для всіх груп дослідження					
Індекс інтенсивності свербіжу	ХСК (n=31)	Екзема/дерматит (n=29)	Пруриго (n=25)	Свербіж шкіри (n=26)	Усі пацієнти (FAS-популяція, n=111)
Початкове значення	2,48 (0,37)	2,29 (0,51)	2,15 (0,41)	2,15 (0,36)	2,28 (0,44)
8-й тиж	0,37 (0,36)	0,94 (0,82)	0,85 (0,89)	0,49 (0,62)	0,65 (0,72)
Зменшення за 8 тиж	2,11 (0,44)	1,36 (0,79)	1,3 (0,92)	1,66 (0,63)	1,63 (0,72)
% зменшення за 8 тиж	85,43 (13,66)	59,63 (32,96)	60,06 (39,19)	77,69 (25,43)	71,16 (30,66)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таблиця 3. Середня зміна індексу інтенсивності свербіжу від початкового рівня до 1-го, 2-го та 4-го тиж (FAS-популяція, n=111)					
Індекс інтенсивності свербіжу	ХСК (n=31)	Екзема/дерматит (n=29)	Пруриго (n=25)	Свербіж шкіри (n=26)	Усі пацієнти (n=111)
Початкове значення	2,48 (0,37)	2,29 (0,51)	2,15 (0,41)	2,15 (0,36)	2,28 (0,44)
1-й тиж	1,50 (0,75)	1,76 (0,67)	1,63 (0,76)	1,49 (0,57)	1,60 (0,69)
Зменшення на 1-му тиж	0,98 (0,68)	0,53 (0,49)	0,52 (0,76)	0,66 (0,51)	0,68 (0,64)
% зменшення на 1-му тиж	40,20 (29,09)	23,73 (23,31)	23,25 (34,61)	30,39 (23,67)	29,78 (28,42)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2-й тиж	1,07 (0,88)	1,41 (0,77)	1,43 (0,91)	1,15 (0,74)	1,26 (0,83)
Зменшення на 2-му тиж	1,40 (0,91)	0,88 (0,70)	0,72 (0,99)	1,00 (0,69)	1,02 (0,86)
% зменшення на 2-му тиж	56,40 (36,40)	38,89 (31,28)	30,80 (49,02)	46,47 (32,67)	43,73 (38,32)
Значення p	<0,001	<0,001	0,013	<0,001	<0,001
4-й тиж	0,56 (0,52)	1,11 (0,77)	0,89 (0,73)	0,54 (0,61)	0,77 (0,70)
Зменшення на 4-му тиж	1,92 (0,57)	1,18 (0,81)	1,26 (0,81)	1,62 (0,65)	1,51 (0,77)
% зменшення на 4-му тиж	77,64 (19,84)	50,00 (35,32)	57,64 (34,27)	74,94 (27,04)	65,28 (31,42)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

(n=25) та свербіжем шкіри (n=26) (рис. 1). До групи екземи/дерматиту ввійшли 19 пацієнтів із atopічним дерматитом, 7 – з контактним дерматитом та 4 – із хронічною екземою. У групі прурито 24 пацієнти мали хронічне та 1 пацієнт – підгостре прурито; у групі свербіжу шкіри 24 пацієнти мали системний та 2 пацієнти – місцевий свербіж шкіри. Демографічні характеристики пацієнтів на початку дослідження представлено в таблиці 1. Жінок було більше (n=86; 74,8%), ніж чоловіків (n=29; 25,2%). Середній вік учасників склав 42,83±14,58 року. Вік більшості пацієнтів (93,9%) склав від 18 до 65 років.

Середній час від постановки діагнозу для всіх пацієнтів становив 2 роки (від 1 року в групі ХСК до 2,5 року в групі екземи/дерматиту). Загалом 81 (70,4%) пацієнт повідомив про наявність принаймні однієї супутньої патології. Найчастіше це були алергічний риніт (n=26; 22,6%), астма (n=22; 19,1%), артеріальна гіпертензія (n=19; 16,5%) та алергічний кон'юнктивіт (n=16; 13%).

Загалом 87 (75,7%) пацієнтів повідомили про прийом принаймні одного супутнього препарату. Найчастіше пацієнти застосовували пом'якшувальні та захисні креми (n=23; 20%), сальбутамол (n=16; 13,9%), рідке мило (n=12; 10,4%), парацетамол (n=10; 8,7%) та левотироксин натрію (n=10; 8,7%). Прихильність до лікування становила 100%.

Аналіз ефективності
Первинна кінцева точка

Аналіз усіх пацієнтів FAS-популяції (n=111) показав, що використання біластину призвело до статистично значущого (p<0,001) зменшення індексу інтенсивності свербіжу до 8-го тиж дослідження (рис. 2). Відносне зменшення становило 71,16%, абсолютне – 1,63 бала для всіх пацієнтів. Біластин викликав зменшення свербіжу у всіх групах (p<0,001 для всіх), а найбільше знижував цей показник у групі ХСК (на 85,43% та 2,11 бала) та групі свербіжу шкіри (на 77,69% та 1,66 бала); найменше зниження спостерігалось у групах прурито (на 77,69% та 1,66 бала) та екземи/дерматиту (на 59,63% та 1,3 бала). Індекс інтенсивності свербіжу на початку та на 8-му тиж дослідження для кожної групи представлені в таблиці 1. Значення первинної кінцевої точки було значущим (p<0,001) у РР-популяції (n=94).

Спеціальний аналіз пацієнтів у РР-популяції (n=63), які досягли зменшення симптомів більш як на 30% на 2-му тиж, показав збіг з FAS-популяцією результати: середнє зменшення індексу свербіжу від початку до 8-го тиж було значним у всіх пацієнтів, а також у кожній групі окремо (p<0,001). До нереспондерів (n=31)

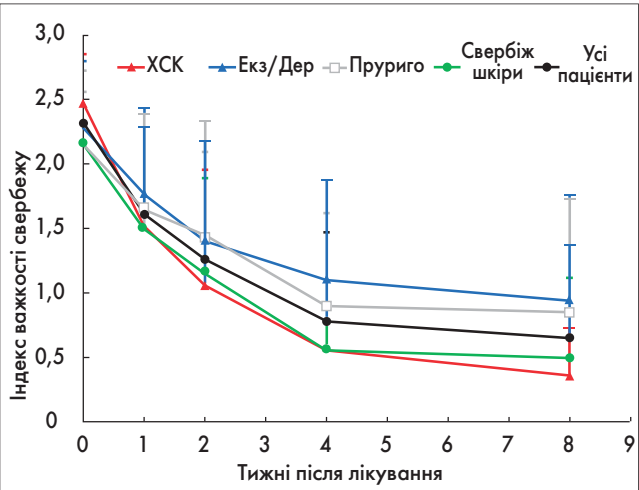


Рис. 3. Зміна індексу інтенсивності свербіжу на тлі терапії біластином у пацієнтів із ХСК (n=31), екземою/дерматитом (Екз/Дер, n=29), прурито (n=25), свербіжем шкіри (n=26) та у всіх пацієнтів (n=111, FAS-популяція)

було віднесено тих учасників, в яких на 2-му тиж лікування свербіж зменшився менш ніж на 30%. У цих пацієнтів дозу біластину підвищували до 40 мг на добу, що призводило до статистично значущого зменшення свербіжу. Відносне зменшення становило 49,08%, абсолютне значення – 1,13 бала. Протягом дослідження спостерігалось прогресуюче зменшення тяжкості свербіжу (рис. 3).

Вторинні кінцеві точки

Застосування біластину супроводжувалося статистично значущим зменшенням інтенсивності свербіжу від початку дослідження до 1-го, 2-го та 4-го тиж (p<0,001). Відносне зменшення становило 29,78%, абсолютне – 0,68 бала на 1-му тиж, із кращим зростанням до 43,73% та 1,02 бала на 2-му тиж, та 65,28% та 1,51 бала – на 4-му. Найбільше свербіж зменшувався в групах ХСК (на 40,2; 56,4 та 77,64% відповідно) та в групі свербіжу шкіри (на 30,39; 46,47 та 74,94% відповідно) (табл. 3).

Зміна тяжкості свербіжу в респондерів та нереспондерів РР-популяції до 1-го, 2-го та 4-го тиж показана в таблиці 4. Пацієнти із субгрупи респондерів показали результати, збігні з такими у FAS-популяції. Хоча для групи нереспондерів не було статистично значущої різниці на 2-му тиж (p=0,2162), середня зміна тяжкості свербіжу на 4-му та 8-му тиж виявилася статистично значущою (p<0,001 для кожного) після підвищення дози біластину до 40 мг на добу. Відносне зменшення у всіх пацієнтів на 4-му та 8-му тиж становило 45,39 та 49,08% відповідно, з абсолютним зменшенням на 1,05 та 1,13 бала відповідно.

Біластин призводив до статистично значущого зменшення інтенсивності свербіжу, оціненої за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у всіх пацієнтів на 1-му, 2-му, 4-му та 8-му тиж від початку лікування (p<0,01). Зазначалося прогресуюче зменшення вказаного параметру (рис. 4) з відносним і абсолютним зменшенням на 77,48% та 44,96 мм на 8-му тиж відповідно. Свербіж, оцінений за ВАШ, достовірно зменшувався на 1-му, 2-му, 4-му та 8-му тиж у кожній групі (p<0,001, крім 1-го тиж у групі екзема/дерматит, p=0,0015).

Продовження на стор. 14.

Esther Serra, Cristina Campo, Zoltan Novaks, Bernadetta Majorek-Olechowska та ін.

Ефективність і безпека біластину в зменшенні свербіж
в пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою та іншими
захворюваннями шкіри: експериментальне дослідження

Продовження. Початок на стор. 12.

Найсуттєвішим покращання було в пацієнтів із ХСК (на 52,91; 66,86; 88,14 та 92,59% на 1-му, 2-му, 4-му та

8-му тиж відповідно) та свербіжем шкіри (18,65; 46,71; 75,12 та 83,21% відповідно). У хворих на ХСК щоденний показник UAS значно покращувався вже після однократного застосування

біластину. Абсолютне зменшення значення UAS за день становило 1,52 бала ($p<0,001$). У загальній групі ХСК використання біластину сприяло значущому зменшенню значення UAS7 на 1-му, 2-му, 4-му та 8-му тиж лікування (для всіх $p<0,01$). Спостерігалось прогресивне покращання за шкалою UAS7, з відносним зменшенням на 32,10% (абсолютне зменшення 9,84 бала), 51,84 (15,87 бала), 74,84% (22,9 бала) та 82,74% (25,65 бала) через 1, 2, 4 та 8 тиж відповідно. Аналогічні результати були отримані в групах респондерів і нереспондерів (починаючи з 2-го тиж лікування, рис. 5).

Використання біластину сприяло зменшенню ДІЯЖ для всіх пацієнтів у кожній групі на 4-му та 8-му тиж ($p<0,001$ для всіх; табл. 5, рис. 5). У всіх пацієнтів спостерігалось загальне зменшення ДІЯЖ зі статистичним зменшенням загальної кількості балів на 4-му (відносне зменшення 61,41%, абсолютне зменшення 8,23 бала) та 8-му тиж (75,96%, 9,82 бала) відповідно до початкової оцінки у FAS-популяції ($p<0,001$). У групах захворювання ці різниці були також статистично значущими ($p<0,001$ для кожної групи на 4-му та 8-му тиж), зі зменшенням ДІЯЖ у пацієнтів із ХСК на 4-му тиж на 73,02% (10,10 бала) та 8-му тиж на 89,62% (12,10 бала); у групі екземи/дерматиту на 4-му тиж на 44,42% (6,24 бала) та 8-му тиж на 66,76% (8,48); у групі пруріго зменшення складало 47,06% (6,52 бала) та 63,58% (8,12 бала) на 4-му та 8-му тиж відповідно; у групах свербіжу шкіри зменшення становило 80,31% (9,88 бала) та 81,86% (10,23 бала) відповідно.

Наявність висипу та загальне покращання оцінювали лише в групах екземи/дерматиту і пруріго. При поєднаному аналізі обох груп ($n=54$) було виявлено, що біластин призводив до значущого покращання на 4-му та 8-му тиж ($p<0,001$ для обох груп). При аналізі обох груп разом ($n=54$) біластин показав значне покращання щодо наявності висипу на 4-му та 8-му тиж ($p<0,001$). Це пояснювалось суттєвим зменшенням висипу в групі пруріго із середнім зменшенням інтенсивності висипу на 4-му та 8-му тиж на 1,04 та 1,36 відповідно. У групі екземи/дерматиту не спостерігалось такого ж зменшення висипу, оціненого за шкалою наявності висипу (rash score). Загальне покращання зазначалось у групах екземи/дерматиту та пруріго на 2-му тиж, причому 66,7% (група легких проявів), 79,6% (група середньої тяжкості) та 87% (група з тяжкими проявами) пацієнтів повідомили про покращання на 2-му, 4-му та 8-му тиж відповідно.

Аналіз безпеки

Протягом дослідження зареєстровано 92 побічні реакції (ПР) у 39 пацієнтів (33,9%). У групі ХСК 10 (29,4%) пацієнтів повідомили про 16 ПР; у групі екземи/дерматиту 10 (33,3%) – про 39 ПР; у групі пруріго 12 (48,0%) – про 22 ПР та в групі свербіжу шкіри 7 (26,9%) – про 15 ПР. Найчастішою небажаною реакцією був головний біль, який виник 20 раз у 8 (7%) пацієнтів. Усі ПР були легкими (49 із 92 повідомлених випадків) чи середньої (43 з 92) тяжкості.

5 (5,4%) із 92 ПР розглядалися дослідниками як такі, що можуть мати зв'язок із прийомом препарату. Вони були зареєстровані в 1 пацієнта з групи екземи/дерматиту. У пацієнта визначалися серцебиття, сухість у роті, зниження апетиту, гіпостезія та інсомнія. Усі прояви

Таблиця 4. Середня зміна індексу інтенсивності свербіж від початкового рівня до 1-го, 2-го та 4-го тиж: аналіз респондерів та нереспондерів (PP-популяція, n=94)					
Респондери					
Індекс інтенсивності свербіж	ХСК (n=20)	Екзема/дерматит (n=16)	Пруриго (n=12)	Свербіж шкіри (n=15)	Усі пацієнти (n=63)
Початкове значення	2,45 (0,39)	2,20 (0,53)	2,19 (0,39)	2,12 (0,19)	2,26 (0,41)
1-й тиж	1,24 (0,69)	1,49 (0,68)	1,18 (0,75)	1,30 (0,58)	1,30 (0,67)
Зменшення на 1-му тиж	1,21 (0,57)	0,71 (0,51)	1,01 (0,80)	0,82 (0,58)	0,95 (0,62)
% зменшення на 1-му тиж	50,91 (24,98)	33,30 (24,68)	46,13 (34,96)	38,59 (26,99)	42,60 (27,77)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2-й тиж	0,56 (0,40)	0,87 (0,43)	0,65 (0,50)	0,62 (0,39)	0,67 (0,43)
Зменшення на 2-му тиж	1,89 (0,48)	1,34 (0,42)	1,53 (0,65)	1,50 (0,40)	1,59 (0,52)
% зменшення на 2-му тиж	77,26 (17,27)	61,28 (14,47)	69,51 (23,63)	70,79 (17,99)	70,18 (18,73)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
4-й тиж	0,40 (0,42)	0,74 (0,60)	0,49 (0,47)	0,29 (0,31)	0,48 (0,48)
Зменшення на 4-му тиж	2,05 (0,47)	1,46 (0,86)	1,70 (0,62)	1,83 (0,35)	1,78 (0,63)
% зменшення на 4-му тиж	84,11 (15,90)	62,00 (38,88)	77,32 (22,09)	86,49 (15,42)	77,77 (26,06)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Нереспондери					
Індекс інтенсивності свербіж	ХСК (n=5)	Екзема/дерматит (n=9)	Пруриго (n=9)	Свербіж шкіри (n=8)	Усі пацієнти (n=31)
Початкове значення	2,45 (0,33)	2,39 (0,55)	2,31 (0,37)	2,22 (0,45)	2,33 (0,43)
1-й тиж	2,26 (0,57)	2,19 (0,56)	2,32 (0,28)	1,79 (0,41)	2,13 (0,48)
Зменшення на 1-му тиж	0,19 (0,50)	0,20 (0,38)	-0,01 (0,32)	0,43 (0,29)	0,20 (0,38)
% зменшення на 1-му тиж	7,81 (21,65)	7,44 (15,89)	-1,69 (13,79)	18,77 (12,70)	7,77 (16,65)
Значення p	0,4385	0,1536	0,9152	0,0037	0,0076
2-й тиж	2,51 (0,24)	2,33 (0,36)	2,33 (0,34)	1,93 (0,34)	2,26 (0,38)
Зменшення на 2-му тиж	-0,006 (0,17)	0,06 (0,28)	-0,03 (0,36)	0,29 (0,32)	0,07 (0,32)
% зменшення на 2-му тиж	-3,11 (6,92)	0,08 (13,23)	-2,27 (14,30)	11,98 (12,18)	1,96 (13,41)
Значення p	0,4363	0,5721	0,8233	0,0367	0,2162
4-й тиж	1,00 (0,40)	1,83 (0,59)	1,35 (0,87)	0,77 (0,69)	1,28 (0,78)
Зменшення на 4-му тиж	1,45 (0,61)	0,56 (0,25)	0,96 (0,90)	1,45 (0,76)	1,05 (0,75)
% зменшення на 4-му тиж	58,10 (18,29)	24,76 (11,85)	40,78 (39,52)	65,85 (29,03)	45,39 (31,11)
Значення p	0,0062	<0,001	0,0128	<0,001	<0,001

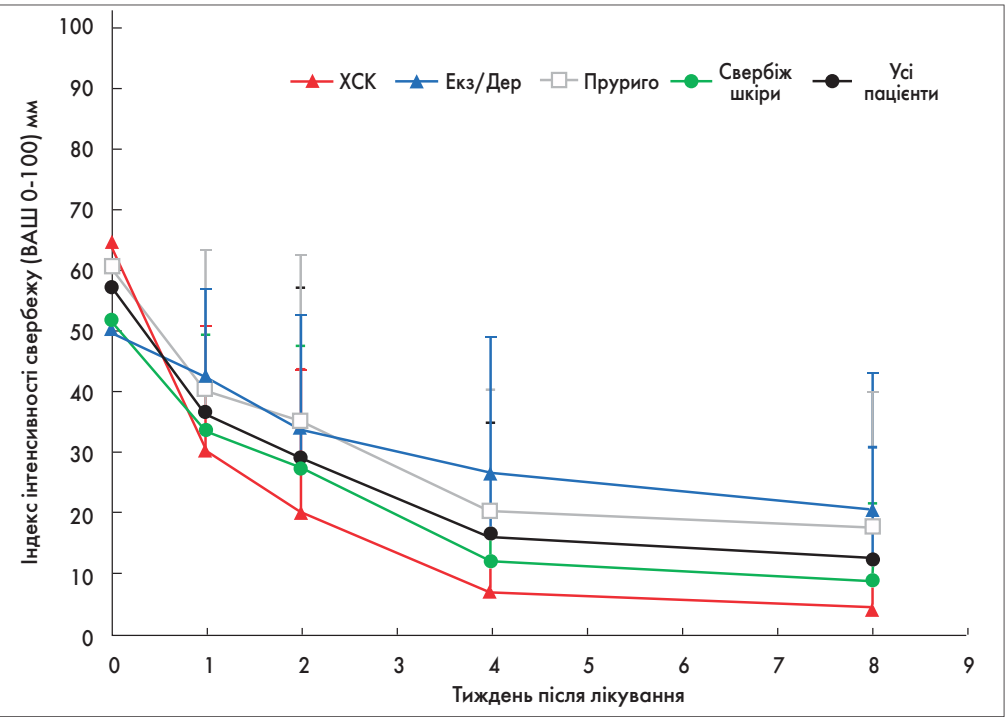


Рис. 4. ВАШ для оцінки інтенсивності свербіж при лікуванні біластином у пацієнтів із ХСК (n=31), екземою/дерматитом (n=29), пруріго (n=25), свербіжем шкіри (n=26) та в усіх пацієнтів (FAS-популяція, n=111)

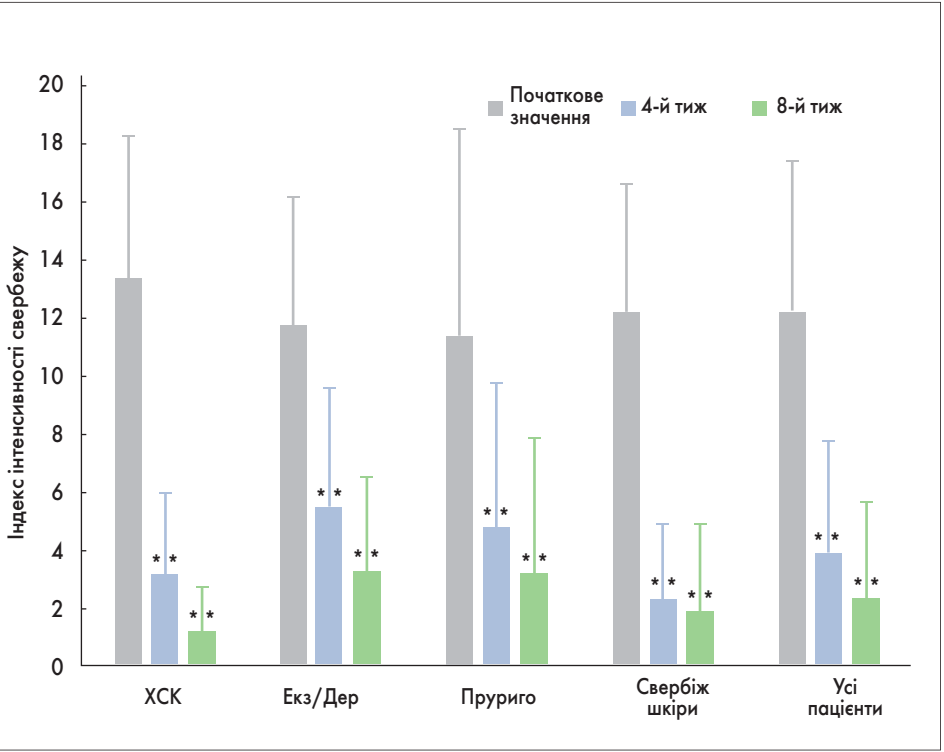


Рис. 5. Зменшення індексу інтенсивності свербіж від початкового рівня до 4-го й 8-го тиж (FAS-популяція)

Таблиця 5. Зміна індексу інтенсивності свербіжів до 4-го й 8-го тиж у FAS-популяції (n=111)					
	ХСК (n=31)	Екзема/дерматит (n=29)	Пруриго (n=25)	Свербіж шкіри (n=26)	Усі пацієнти (n=111)
Початкове значення	13,29 (4,99)	11,72 (4,43)	11,32 (7,20)	12,15 (4,45)	12,17 (5,31)
4-й тиж	3,19 (2,83)	5,48 (4,06)	4,80 (5,00)	2,27 (2,63)	3,94 (3,88)
Зменшення на 4-му тиж	-10,10 (5,77)	-6,24 (6,10)	-6,52 (6,98)	-9,88 (5,00)	-8,23 (6,18)
% зменшення на 4-му тиж	-73,02 (23,77)	-44,42 (54,91)	-47,06 (65,90)	-80,31 (21,21)	-61,41 (47,08)
Значення р	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
8-й тиж	1,19 (1,62)	3,24 (3,26)	3,20 (4,67)	1,92 (2,95)	2,35 (3,31)
Зменшення на 8-му тиж	-12,10 (5,33)	-8,48 (5,02)	-8,12 (7,91)	-10,23 (5,58)	-9,82 (6,13)
% зменшення на 8-му тиж	-89,62 (14,76)	-66,76 (35,56)	-63,58 (53,08)	-81,86 (26,13)	-75,96 (35,62)
Значення р	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

були низької інтенсивності та не потребували медикаментозного лікування. Під час дослідження не було зареєстровано тяжких ПР. Більшість лабораторних аналізів були в межах норми, відхилення від референтних значень — незначними та не призводили до припинення лікування біластином. Зареєстровано 2 випадки незначущого підвищення рівня креатинфосфокінази крові, який протягом лікування відновлювався самостійно.

Обговорення результатів

У цьому міжнародному мультицентровому дослідженні вивчалась ефективність біластину в дозі 20 мг на добу протягом 8 тиж (чи біластину в дозі 40 мг на добу в нереспондерів) у пацієнтів зі свербіжем при ХСК та інших захворюваннях шкіри (екзема/дерматит, пруріго або свербіж шкіри) у дорослих.

Лікування біластином протягом 8 тиж призвело до статистично значущого зменшення інтенсивності свербіжів у всіх пацієнтів у кожній групі. Зменшення свербіжів, оціненого за шкалою ВАШ, було найвищим у групах ХСК і свербіжів шкіри. У групі ХСК виражене покращання за шкалою UAS визначалося на 1-му, 2-му, 4-му та 8-му тижнях.

Отримані результати виявилися зіставними з такими подібного дослідження в Японії: прийом біластину

в дозі 20 мг на добу протягом 52 тиж призводило до вираженого зменшення свербіжів. Значуще зменшення інтенсивності свербіжів виникало на 2-му тиж та зберігалось до кінця дослідження. Подібним чином у пацієнтів із ХСК поєднання ефективності щодо свербіжів та висипу достовірно покращувалося з 2-го тиж і тривало до кінця дослідження. Отже, зменшення симптомів ХСК відбувається з 2-го тиж застосування біластину. Ці результати узгоджуються з даними іншого нещодавнього дослідження використання біластину в пацієнтів із ХСК: свербіж та висип зменшувалися вже в 1-й день лікування та залишалися низькими протягом дослідження.

У поточному дослідженні здійснений спеціальний додатковий аналіз груп респондерів і нереспондерів. Результати перших були аналогічними таким усіх пацієнтів. Підвищення дози біластину в нереспондерів до 40 мг на добу призводило до суттєвого покращання на 4-му та 8-му тиж, що доводить ефективність такої терапії. Настанови щодо лікування кропив'янки рекомендують збільшувати дозу сучасних Н₁-антигістамінних препаратів (до чотирикратної) у пацієнтів з адекватним контролем через 2-4 тиж або раніше від призначення стандартних доз. Підвищення дози біластину (із 40 до 80 мг) виявилось ефективним і безпечним у пацієнтів із ХСК,

попереднє лікування яких дозволеними дозами Н₁-антигістамінних препаратів 2-го покоління (крім біластину) не було успішним. У пацієнтів із контактною холодовою кропив'янкою підвищення дози біластину до 80 мг на добу було безпечним та ефективним у зменшенні проявів захворювання.

В усіх групах прийом біластину значуще поліпшував якість життя хворих на 4-му та 8-му тижнях. ДІЯЖ на 8-му тиж зменшився на 9,82 бала. Зміни ДІЯЖ у пацієнтів кожної групи також були клінічно значущими, у групі ХСК цей показник зменшився на 12,1, а в групі пруріго — на 8,12.

Біластин має хороший профіль безпеки, а частота ПР на тлі його прийому є низькою (33,9%). Найчастіше зазначалися головний біль (20 випадків у 8 (7%) пацієнтів) та назофарингіт (8 випадків у 8 (7%) пацієнтів). Незважаючи на те що 31 пацієнт отримував біластин у дозі 40 мг на добу, випадків сонливості зареєстровано не було. Отримані дані відповідають відомому профілю безпеки біластину, який є подібним до плацебо, при цьому цей препарат не має значного впливу на центральну нервову систему. Тривале (52 тиж) дослідження прийому біластину в пацієнтів із ХСК та свербіжем при захворюваннях шкіри виявило хороший профіль безпеки досліджуваного препарату.

Біластин ефективно зменшує свербіж, пов'язаний із кропив'янкою та іншими захворюваннями шкіри в дорослих, та характеризується хорошим профілем безпеки. Отримані результати дають підстави для подальшого вивчення застосування біластину в пацієнтів зі свербіжем будь-якої етіології. Крім того, додатковий аналіз показав, що підвищення дози біластину до 40 мг (тобто вдвічі) у пацієнтів, в яких не вдалося досягти покращання після 2-тижневого лікування, є успішним без будь-яких побічних проявів, що також вимагає підтвердження в майбутніх клінічних дослідженнях.

E. Serra et al. Efficacy and safety of bilastine in reducing pruritus in patients with chronic spontaneous urticaria and other skin diseases: an exploratory study. Journal of dermatological treatment. 2019. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1590522>

Адаптований переклад з англ. Валерія Палька



Головний Sponsor XXX Інтернаціональний форум

2020

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

07-09 квітня

26

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Акушерство, діагностика та реабілітаційне обслуговування;
- Медичні практики та інструментальні;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обслуговування та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клінічна та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В рамках виставки:

- У спеціалізованій експозиції «Реабілітація»;
- У спеціалізованій експозиції «Медичний туризм»;

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

07 КВІТНЯ Міжнародна науково-практична конференція «ІНТЕРНАЦІОНАЛЬНА ПАРАЛОГІЯ – НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ З ПОЗИЦІЇ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ»

07 КВІТНЯ Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В УМОВАХ РЕФОРМУВАННЯ МЕДИЧНОЇ ГАЛУЗІ. СЕЛАСОМ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛАБОРАТОРИК ПОСЛУГ»

08 КВІТНЯ Міжнародна науково-практична конференція «РЕПРОДУКТИВНІ АСПЕКТИ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ»

08 КВІТНЯ Міжнародна науково-практична конференція «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ»

08 КВІТНЯ Сесія «НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ В ПРОФЕСІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ»

09 КВІТНЯ Міжнародна науково-практична конференція «КЛІНІЧНА АЛЕРГОЛОГІЯ ВЧОРА, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА»

09 КВІТНЯ ПРАКТИЧНИЙ МАЙСТЕР-КЛАС ПО НОВИМ ТЕХНОЛОГІЯМ В ТАЛАЗІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

ПАРТНЕР ФОРУМУ:

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери:

Організатор форуму:

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Громадська організація «АРМЕД»

VII Міжнародна науково-практична конференція

Актуальні питання
внутрішньої медицини

20-21 травня 2020 м. Дніпро

Топ-теми конференції:

- Сучасні питання діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів залежно від клінічних проявів, гендерних та вікових особливостей.
- Актуальні проблеми сучасної ревматології.
- Клінічна нефрологія.
- Обрані питання серцево-судинних і судинних захворювань.
- Пульмонологія та її алергологічні аспекти.
- Діагностика та лікування гастроентерологічних захворювань.

Місце проведення: Культурно-діловий центр «МЕНОРА».

Початок реєстрації: 20 травня 2020 р. о 08:00.

Делегати конференції: лікарі загальної практики/сімейної медицини, терапевти, кардіологи, гастроентерологи, пульмонологи, ендокринологи, нефрологи, ревматологи, профпатологи.

Довідки:

сторінка в інтернеті: <https://armed.org.ua/terapiya2020/>

наукова програма:

завідувач кафедри внутрішньої медицини 2 — доктор медичних наук, професор Курята Олександр Вікторович

Тел.: (056) 756-95-29; факс: (056) 713-53-34; E-mail: gt1@dsma.dp.ua

реєстрація, розміщення в готелях, організація подорожі:

Директор ГО «АРМЕД» Громадська Марія Євгенівна

Тел.: (097) 367-98-76; E-mail: director@armed.org.ua

Здоров'я України

15



НИКСАР®

Неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*



БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ¹⁻³

- Біластин — сучасний H₁-антигістамінний препарат 2-го покоління⁴
- Ефективний для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{5, *}
- Швидкий початок та тривалий період дії⁶
- Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо^{*, **}
- Покращує якість життя, що пов'язана зі станом здоров'я (HRQoL: Health-Related Quality of Life) у пацієнтів як з АР, так і з ХК^{2, 3}
- Відсутність метаболізму (CYP450)^{*, ***}
- Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку^{*}
- Один з найнижчих показників зайнятості H₁-рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H₁-АГП 2-го покоління^{7, 8}
- Коригування дози не потрібно пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок^{****} або печінки^{*}
- Не впливає на здатність керування автотранспортом^{9, 10, *, #, ##}
- Не впливає на психомоторні функції^{11, *, ##, ###}
- Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем^{12, *, ##, +}
- Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцевосудинних ефектів^{13, *, ++}

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019. ** У клінічних дослідженнях. Побічні реакції: сонливість - часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), втомлюваність - іноді ($\geq 1/1\,000$ і $< 1/100$). *** Дослідження in Vitro*. **** Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів Р-глікопротеїнів у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного до важкого ступеня тяжкості *. # У клінічному дослідженні. Проте пацієнтів слід інформувати про те, що в окремих випадках препарат може викликати сонливість і, таким чином, впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами *. ## Ліцензована доза біластину в Європі та в Україні становить 20 мг один раз на добу *. ### У клінічних дослідженнях *. + У порівнянні плацебо плюс алкоголь *. ++ У клінічних дослідженнях. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: іноді ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$)*. ¹ Jáuregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23. ² Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65. ³ Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:516-28. ⁴ Zuberbier T et al. Allergy. 2018;73:1393-1414. ⁵ Scaglione F. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005. ⁶ Horak F, et al. Inflamm Res. 2010;59:391-398. ⁷ Jauregui I, et al. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:89-98. ⁸ Farre M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:970-980. ⁹ Conen S et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23. ¹⁰ Demonte A et al. Eur Rev Pharmacol Sci. 2018;22(3):820-828. ¹¹ Garcia-Gea C et al. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:675-85. ¹² Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32. ¹³ Tyl B et al. J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість 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 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. **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**

