

# ***Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo bilastyny. Część II***

## ***Clinical efficacy and safety of bilastine. Part II***

**Adam J. Sybilski<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>2</sup> Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych z Centrum Alergologii i Dermatologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

### **Streszczenie:**

Histamina jest najważniejszym mediatorem reakcji alergicznej. Jej funkcja ujawnia się poprzez działanie na receptor  $H_1$ . Na skutek reakcji antygen–przeciwciała z komórek tucznych uwalnia się histamina i pobudza receptory  $H_1$ . Reakcja ta w dużej mierze determinuje obraz kliniczny alergicznego nieżytu nosa, pokrzywki, alergii pokarmowej, astmy, atopowego zapalenia skóry. Kluczowa rola histaminy w tworzeniu reakcji alergicznej powoduje, że leki blokujące receptory  $H_1$  (leki przeciwhistaminowe) są podstawowymi preparatami w terapii chorób alergicznych. Mechanizm działania leków przeciwhistaminowych polega na ich konkurencyjnym i odwracalnym łączeniu się z receptorami  $H_1$ , co osłabia działanie histaminy jako mediatora procesu zapalnego.

Bilastyna jest lekiem przeciwhistaminowym  $H_1$  II generacji i wykazuje właściwości przeciwhistaminowe oraz przeciwalergiczne. Charakteryzuje się wysoką specyficzością w stosunku do receptorów  $H_1$  i znikomym powinowactwem do innych receptorów ( $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ). Ma szybki początek i długi czas działania.

Przedstawione opracowanie prezentuje metaanalizy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bilastyny w leczeniu pokrzywki.

Bilastyna jako skuteczny i bezpieczny lek przeciwhistaminowy II generacji odgrywa istotną rolę w terapii chorób alergicznych. Jest rekomendowana i zarejestrowana do leczenia pokrzywki.

### **Abstract:**

Histamine is the most important mediator of an allergic reaction. Its function is revealed by acting on  $H_1$  receptor. As a result of antigen–antibody reaction, histamine is released from mastocytes and stimulates  $H_1$  receptors. This reaction largely determines symptoms of allergic rhinitis, urticaria, food allergy, asthma and atopic dermatitis. The key role of histamine in the development of an allergic reaction causes  $H_1$  blockers (antihistamines) are the primary medications for the treatment of allergic diseases. The mechanism of action of antihistamines is based on their competitive and reversible association with  $H_1$  receptors, which reduces the action of histamine as an inflammatory mediator.

Bilastine is a second generation  $H_1$  antihistamine and has antihistamine and antiallergic properties. It has a high specificity for  $H_1$  receptors and negligible affinity for other receptors ( $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ). Bilastine has a rapid onset of action and a long duration of action.

The presented study presents meta-analyses evaluating the efficacy and safety of bilastine.

Bilastine as an effective and safe second generation antihistamine plays an important role in the treatment of allergic diseases. It is recommended and registered for the treatment of urticaria.

**Słowa kluczowe:** bilastyna, skuteczność, bezpieczeństwo, pokrzywka

**Key words:** bilastine, efficacy, safety, urticaria

## Wstęp

Przełom XX i XXI wieku to okres gwałtownego wzrostu częstości występowania chorób alergicznych. Związane jest to z wieloma czynnikami środowiskowymi, których wpływ jest niekorzystny dla organizmów zarówno osób dorosłych, jak i dzieci. Jedną z tych chorób jest pokrzywka, dolegliwość mogąca powodować znaczne obniżenie jakości życia – większe niż w wielu przewlekłych chorobach, w tym padaczce i cukrzycy. Termin *pokrzywka* odnosi się do grupy heterogennych zaburzeń mogących mieć ostrą lub przewlekłą postać (trwającą ponad 6 tygodni), o charakterze sporadycznym lub nawracającym. Pokrzywka może być jedynym objawem, ale towarzyszyć jej może obrzęk naczynioruchowy lub może być objawem reakcji anafilaktycznej [1, 2]. W przebiegu ostrej pokrzywki trudno lekarzowi klinicyście ocenić, czy jest ona odosobnionym samoograniczającym się schorzeniem (np. skutek zadziałania alergenu), czy objawem uogólnionej anafilaksji. Pokrzywka przewlekła natomiast rzadko przechodzi w reakcję anafilaktyczną [3]. Pomimo niewielkiej liczby populacyjnych badań epidemiologicznych wydaje się, że co najmniej raz w życiu ostra pokrzywka wystąpiła u niemal 25% dorosłych, podczas gdy przewlekła spontaniczna pokrzywka jedynie u ok. 3% [4]. Nie ma niestety dokładnych polskich doniesień, choć z niepublikowanych danych z badania *Epidemiologia pokrzywki w Polsce (EPP)* wynika, że wśród osób między 15. a 74. r.ż. pokrzywkę stwierdzono u 11,2%, przy czym przewlekła pokrzywka wystąpiła jedynie u 0,6% (ostra u 10,6%). Częściej pokrzywkę rozpoznawano u kobiet niż u mężczyzn (13,0% vs 9,3%) [5].

Objawy pokrzywki są wynikiem aktywacji komórek tucznych i bazofilów. Histamina i inne uwalniane mediatory, takie jak czynnik aktywujący płytki (PAF, *platelet-activating factor*), prostaglandyny, neuropeptydy, cytokiny, powodują drażnienie nerwów czuciowych (świąd), rozszerzenie naczyń krwionośnych i wysięk (obrzęk) oraz mobilizację komórek uczestniczących w procesie zapalnym [6]. Sygnał do aktywacji komórek tucznych nie jest do końca jasny i wydaje się wieloczynnikowy oraz różnorodny. Często w procesie tym pośredniczy mechanizm IgE-zależny (podobnie jak w innych chorobach alergicznych). Najczęstszymi czynnikami wyzwalającymi są: infekcje (głównie zakażenia górnych dróg oddechowych), leki (antybiotyki i niesteroidowe leki przeciwzapalne) oraz alergeny pokarmowe (jajka, mleko, soja, orzeszki ziemne, pszenica, ryby, owoce morza i orzechy) [7].

Tak więc, biorąc pod uwagę rolę histaminy w reakcjach alergicznych, wiele chorób alergicznych,

w tym pokrzywkę, leczymy lekami przeciwhistaminowymi H<sub>1</sub> (LH<sub>1</sub>).

Bilastyna jako selektywny lek przeciwhistaminowy II generacji jest powszechnie rekomendowana w terapii pokrzywki.

## Skuteczność bilastyny w pokrzywce

Przewlekła pokrzywka, której częstość szacuje się na 0,6–1,5%, ma istotny negatywny wpływ na jakość życia pacjentów i wydajność pracy, powodując jej obniżenie o 10–30%. Celem leczenia pokrzywki jest całkowite ustąpienie objawów. Leki przeciwhistaminowe II generacji są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu pokrzywki.

W listopadzie 2022 r. opublikowano najnowszą metaanalizę skuteczności bilastyny w przewlekłej pokrzywce [7]. Autorzy przeszukali komputerowo bazy danych PubMed, Scopus, Cochrane Library, Embase, EBSCO w celu zebrania badań dotyczących wpływu bilastyny na objawy u pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Dwóch badaczy niezależnie przejrzało literaturę, wyodrębniło dane i oceniło ryzyko błędu systematycznego we włączonych badaniach. Ostatecznie włączono 7 badań obejmujących 975 pacjentów. Wyniki metaanaliz wykazały, że w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) bilastyna znacząco poprawiła wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*), całkowitą ocenę objawów (TSS) oraz tygodniową ocenę aktywności pokrzywki. Wskaźnik DLQI (MD = -4,98; 95% CI: -8,09 do -1,86; p = 0,002), punktacja objawów skórnych TSS (MD = -1,62; 95% CI: -2,29 do -0,94; p < 0,00001), liczba pokrzywek w tygodniowym wyniku UAS-7 (MD = -25,28; 95% CI -32,36 do -18,19; p < 0,00001) były istotne statystycznie.

Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO zalecają leki przeciwhistaminowe II generacji w zarejestrowanych dawkach jako leczenie pierwszego rzutu, a u pacjentów, którzy nie reagują na zarejestrowaną dawkę, sugerują jej dwu- lub czterokrotne zwiększenie [8]. Skuteczność i bezpieczeństwo strategii zwiększania dawki bilastyny wykazano w dwóch badaniach. W randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem pacjentów z pokrzywką kontaktową z zimna standardowa dawka 20 mg skutecznie obniżała próg temperatury krytycznej, przy której występowały objawy, skuteczność zwiększała się po podwyższeniu dawki do 40 mg i 80 mg, a 60% pacjentów było wolnych od objawów podczas leczenia najwyższą dawką [9].

Niewielkie badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistych oceniało zwiększenie dawki bilastyny u 29 pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną

o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagowali odpowiednio na inne leki przeciwhistaminowe  $H_1$  w zarejestrowanych dawkach [10]. Wszyscy pacjenci początkowo otrzymywali bilastynę w dawce 20 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, po czym wszystkim, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako 7-dniowy wskaźnik aktywności pokrzywki – UAS7 > 3), zwiększono dawkę bilastyny do 40 mg raz na dobę przez kolejne 2 tygodnie, a następnie wszystkim pacjentom, którzy nadal nie wykazywali odpowiedzi, zwiększono dawkę bilastyny do 80 mg raz dziennie przez 2 tygodnie. Po 2 tygodniach przyjmowania 20 mg bilastyny (n = 29) średni UAS7 zmniejszył się o 37% w porównaniu z wartością wyjściową (p < 0,001). Zwiększenie dawki do 40 mg (n = 23) spowodowało dalsze znaczące zmniejszenie (23%) średniego UAS7 (p = 0,007). Dalsze zwiększenie dawki do 80 mg (n = 21) spowodowało niewielkie zmniejszenie UAS7 (7%), które nie było statystycznie istotne. Niewielką różnicę obserwowaną między 40 mg a 80 mg można prawdopodobnie wyjaśnić faktem, że bilastyna jest szczególnie skuteczna w zwalczaniu świądu, przy czym większość zahamowania tego objawu występuje przy dawce 20 mg. W obu badaniach dotyczących zwiększania dawki bilastyna była dobrze tolerowana w dawkach do 80 mg raz na dobę, bez dowodów na zwiększoną sedację przy większych.

### Bezpieczeństwo bilastyny

Podobnie jak u osób z ANN, o czym wspomniano w części I, również u pacjentów dorosłych/młodszy z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną częstość występowania działań niepożądanych była podobna w przypadku bilastyny (12,7%) i placebo (12,8%) [6, 11, 12]. Przypomnijmy, że w metaanalizie [13] 5 badań oceniających m.in. bezpieczeństwo bilastyny stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, senność i zmęczenie. Częstość występowania działań niepożądanych była taka sama jak w przypadku placebo. Również liczba najczęstszych działań niepożądanych odnotowywanych po leczeniu bilastyną i innymi  $LH_1$  (desloratadyną, cetyryzyną, feksofenadyną) była podobna. We wszystkich 5 badaniach nie zgłoszono żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego.

### Pytania najczęściej zadawane przez pacjentów

#### Czy bilastyna może być stosowana w czasie ciąży?

Dotychczas nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania bilastyny u kobiet w ciąży, pozwalających na podjęcie świadomej decyzji o jej

zastosowaniu. Lekarz musi indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem jakiegokolwiek leku przeciwhistaminowego w czasie ciąży. Zgodnie z ChPL zaleca się unikanie stosowania bilastyny w ciąży, ponieważ brakuje danych dotyczących podawania tego leku kobietom ciężarnym lub są one ograniczone. W badaniach na zwierzętach nie uzyskano danych wskazujących, że bilastyna ma bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na reprodukcję, poród lub rozwój pourodzeniowy [6].

#### Czy bilastyna może być stosowana u osób starszych?

Bilastyna jest bezpieczna i skuteczna u pacjentów w podeszłym wieku. Profil farmakokinetyczny tego leku u zdrowych osób w wieku > 65 lat jest porównywalny z profilem u młodszych osób; u osób starszych nie ma konieczności dostosowywania dawki. Przeprowadzono 3-miesięczne badanie bezpieczeństwa u 146 leczonych pacjentów w wieku  $\geq$  65 lat z pokrzywką i/lub ANN. Częstość występowania działań niepożądanych bilastyny w dawce 20 mg/24 h w tej populacji była podobna do obserwowanej u młodszych, zdrowszych pacjentów, co oznacza korzystny profil bezpieczeństwa z niską częstością występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia [14].

#### Czy bilastyna może być stosowana u osób otyłych?

Masa ciała nie miała wpływu na profil farmakologiczny bilastyny w badaniach klinicznych. W badaniach I fazy nie wykazano związku między parametrami farmakokinetycznymi a masą ciała. Obecnie nie ma dowodów na to, że skuteczność i/lub bezpieczeństwo bilastyny będą inne u pacjentów z otyłością, a inne u pacjentów bez otyłości. Zwiększenie masy ciała było rzadkim zjawiskiem w badaniach klinicznych dotyczących bilastyny, zgłosiło je jedynie ok. 0,5% pacjentów dorosłych i młodzieży otrzymujących bilastynę w dawce 20 mg w porównaniu z 0,15% pacjentów otrzymujących placebo [6]. ChPL nie podaje zwiększenia masy ciała jako zdarzenia niepożądanego.

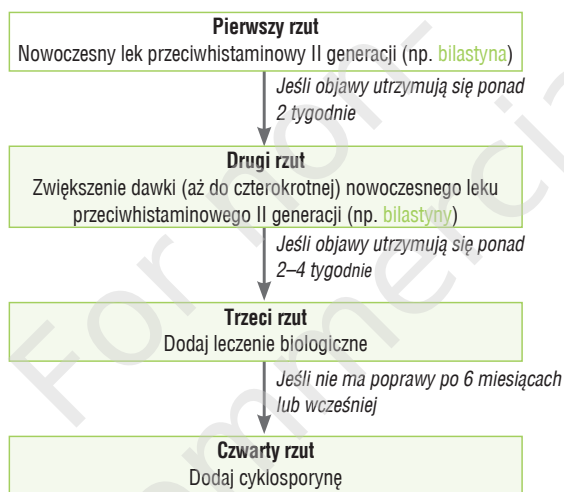
#### Czy pacjenci z zatrzymaniem moczu/dyzurią mogą stosować bilastynę?

Leki przeciwhistaminowe o słabej selektywności receptorowej i/lub działające na receptor muskarynowy mogą powodować zatrzymanie moczu (dyzurię). Jednak biorąc pod uwagę wysoką selektywność bilastyny wobec receptorów  $H_1$  i brak powinowactwa do receptorów muskarynowych, uzasadnione jest założenie, że stosowanie tego leku nie zwiększy ryzyka zatrzymania moczu/dyzurii [6].

### Miejsce bilastyny w leczeniu pokrzywki

Bilastyna jako skuteczny i bezpieczny lek przeciwhistaminowy II generacji odgrywa istotną rolę w leczeniu chorób alergicznych. Jest rekomendowana i zarejestrowana do leczenia alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki, a jej miejsce w tej terapii obrazuje rycina 1. W pokrzywce powinna być stosowana jako lek pierwszego rzutu, a po ustąpieniu objawów należy ją odstawić i ewentualnie ponownie włączyć w momencie pojawienia się dolegliwości. W przypadku braku poprawy po blisko 2–4 tygodniach zaleca się zwiększenie dawki nawet do czterokrotnej [8].

**Rycina 1.** Leczenie pokrzywki rekomendowane przez EAACI, WAO (na podstawie [8]).



Takie postępowanie cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa oraz wysoką skutecznością działania.

### Piśmiennictwo

1. Fine LM, Bernstein JA. *Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines*. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015; 15: 30.
2. Nguyen V, Simon L, Jaqua E. *Allergic Dermatoses*. *Prim Care*. 2016; 43: 433-49.
3. Fine LM, Bernstein JA. *Guideline of Chronic Urticaria Beyond*. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016; 8: 396-403.
4. Church MK, Weller K, Stock P et al. *Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22: 1-8.
5. Raciborski F, Klak A, Czarnecka-Operacz M et al. *Epidemiology of urticaria in Poland – nationally representative survey results*. *Adv Dermatol Allergol*. 2018; XXXV(1): 67-73.
6. 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; 10: 2021-5-1.
7. Xue X, Wang Q, Yang X et al. *Effect of Bilastine on Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022: 1-10.
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. *Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki*. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*. 2020; 7(1): 1-28.
9. Krause K, Spohr A, Zuberbier T et al. *Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria*. *Allergy*. 2013; 68(7): 921-8.
10. Weller K, Church MK, Hawro T et al. *Updosing of bilastine is effective in moderate to severe chronic spontaneous urticaria: a real-life study*. *Allergy*. 2018; 73(10): 2073-5.
11. Church MK, Tiongco-Recto M, Ridolo E et al. *Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies*. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36(3): 445-54.
12. Lynde CW, Sussman G, Dion PL et al. *Multidisciplinary Real-World Experience With Bilastine, a Second Generation Antihistamine*. *J Drugs Dermatol*. 2020; 19(2): 145-54.
13. Singh Randhawa A, Mohd Noor N, Md Daud MK et al. *Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Front Pharmacol*. 2022; 12: 731201.
14. Sologuren A, Vinas R, Cordon E et al. *Open-label safety assessment of bilastine in elderly patients with allergic rhinoconjunctivitis and/or urticaria*. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39(4): 299-304.

#### ORCID

A.J. Sybilski – ID – <http://orcid.org/0000-0003-2389-277X>

#### Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

#### Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

#### Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

#### Adres do korespondencji

**dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP**  
II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie  
Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych,  
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie  
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137