


Аллергический ринит: есть ли проблемы? Случай из клинической практики

О.В. Себекина , ORCID: 0000-0002-3508-9602, e-mail: sebekin1@mail.ru

Е.В. Передкова, ORCID: 0000-0002-3951-3810

Н.М. Ненашева, ORCID: 0000-0002-3162-2510

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Аллергический ринит (АР) встречается в практике врачей разных специальностей, но постановка правильного диагноза и назначение адекватной терапии может занимать долгие месяцы, а иногда и годы. В настоящее время проблема АР остается актуальной, что обусловлено чрезвычайной распространенностью АР, поздней диагностикой, недооценкой возможных рисков прогрессирования болезни, возникновением осложнений, присоединением такой грозной патологии, как бронхиальная астма. Путь пациентки, представленной в клиническом случае, достаточно типичен для многих пациентов с АР и сопутствующей патологией ЛОР-органов. Молодая пациентка с аллергическим ринитом получала консервативное лечение, а позже была оперирована ЛОР-врачом, но эффект был неполным и непродолжительным. Только через 4 года пациентка была впервые обследована аллергологом. Симптомы АР свидетельствуют о наличии у пациентки atopического статуса, способствующего вовлечению в воспалительный процесс различных органов и систем. Для верификации диагноза и уточнения всего спектра «виновных» аллергенов проведено специфическое аллергологическое обследование, которое включало кожное тестирование и определение специфических IgE-антител. Главными участниками аллергического воспаления являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Воздействие медиаторов на эндотелиальные клетки сосудов и нейрорецепторы слизистой оболочки носа приводит к формированию аллергического воспаления и возникновению клинических симптомов АР. Одним из главных медиаторов, высвобождающихся при повторном контакте с аллергеном в сенсibilизированном организме, является гистамин, поэтому антигистаминные лекарственные средства – это препараты первой линии на любой ступени терапии АР. В нашем клиническом случае, с учетом жалоб, анамнеза, клинических проявлений, результатов лабораторных (специфических, неспецифических) и инструментальных методов, пациентка нуждается в лечении соответствующей первой ступени терапии, основанной на контроле симптомов. Эффективность АГП 2-го поколения в купировании таких симптомов, как зуд, чихание и ринорея, обусловлена гистамин-опосредованным развитием ранней фазы аллергической реакции, приводящей, в свою очередь, к запуску поздней фазы и хроническому течению аллергического воспаления в назальной слизистой. Выбор оптимального АГП II зависит от многих факторов. Биластин можно рассматривать как препарат, наиболее полно отвечающий требованиям экспертов ARIA к АГП: селективная блокада H1-рецепторов, высокий антиаллергический эффект, быстрое наступление клинического эффекта, продолжительность действия 24 часа, отсутствие тахифилаксии и хорошая переносимость. Результаты проведенных исследований и их анализ показывают, что биластин является предпочтительным выбором для монотерапии аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, терапия, антигистаминные препараты, биластин, клиническое наблюдение

Для цитирования: Себекина О.В., Передкова Е.В., Ненашева Н.М. Аллергический ринит: есть ли проблемы? Случай из клинической практики. *Медицинский совет*. 2020;(4):74–83. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-74-83.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Allergic rhinitis: are there any problems? Case from clinical practice

Oksana V. Sebekina , ORCID: 0000-0002-3508-9602, e-mail: sebekin1@mail.ru

Elena V. Peredkova, ORCID: 0000-0002-3951-3810

Natalia M. Nenasheva, ORCID: 0000-0002-3162-2510

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is found in the practice of doctors of various specialties, but making the correct diagnosis and prescribing adequate therapy can take many months and sometimes years. Currently, the problem of AR remains relevant, due to the extreme prevalence of AR, late diagnosis, underestimation of the possible risks of disease progression, complications, and the addition of such a formidable pathology as bronchial asthma. The path of the patient presented in the clinical case is quite typical for many patients with AR and concomitant pathology of nose. A young patient with allergic rhinitis received conservative treatment, and was later operated, but the effect was incomplete and short-lived. Only after 4 years, the patient was first examined by an allergist. Symptoms of AR indicate that the patient has an atopical status that promotes the involvement of various organs and systems in the inflammatory process.

To verify the diagnosis and clarify the entire spectrum of “guilty” allergens, a specific allergological examination was carried out, which included skin testing and determination of specific IgE antibodies. The main participants in allergic inflammation are mast cells, eosinophils, lymphocytes, epithelial and endothelial cells. The effect of mediators on vascular endothelial cells and neuroreceptors of the nasal mucosa leads to the formation of allergic inflammation and the onset of clinical symptoms of AR. One of the main mediators released upon repeated contact with an allergen in a sensitized body is histamine, therefore antihistamines are first-line drugs at any stage of AR therapy. In our clinical case, taking into account complaints, medical history, clinical manifestations, results of laboratory (specific, nonspecific) and instrumental methods, the patient needs treatment of the corresponding first stage of therapy based on symptom control. The effectiveness of 2nd generation H1-antihistamines in the management of symptoms such as pruritus, sneezing, and rhinorrhea is due to histamine-mediated development of the early phase of the allergic reaction, which in turn leads to the onset of the late phase and the chronic co Bilastine can be considered as the drug that most fully meets the requirements of ARIA experts for 2nd generation H1-antihistamines: selective blockade of H1 receptors, high antiallergic effect, rapid onset of clinical effect, duration of action 24 hours, lack of tachyphylaxis and good tolerance. The results of the studies and their analysis show that bilastine is the preferred choice for monotherapy of allergic rhinitis. Use of allergic inflammation in the nasal mucosa.

Keywords: allergic rhinitis, therapy, antihistamines, bilastine, clinical observation

For citation: Nenashva N.M., Peredkova E.V., Sebekina O.V. Allergic rhinitis: are there any problems? Case from clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):74–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-74-83.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

АР является самым распространенным в мире аллергическим заболеванием – им страдает свыше 40% популяции. Средний возраст дебюта заболевания составляет 10 лет, а наибольшее число заболевших регистрируется в возрасте между 13 и 19 годами [1]. Время от начала симптомов ринита до осмотра и верификации диагноза аллергологом составляет в среднем 5–8 лет. Часто пациент лечится самостоятельно, длительно и бесконтрольно используя сосудосуживающие средства, антигистаминные препараты I поколения (АГП I), обладающие нежелательными побочными эффектами: седативным, антихолинергическим, в ряде случаев кардиотоксическим, нарушением когнитивных функций. АР не только влияет на качество жизни пациентов, но и является предвестником и предрасполагающим фактором развития более тяжелых заболеваний: бронхиальной астмы, полипоза носа, экссудативного отита, хронического синусита. Несмотря на накопленные знания об этой патологии, ее роль явно недооценивается. АР встречается в практике врачей разных специальностей. Нередко АР скрывается за другой патологией ЛОР-органов, поэтому выявление причины болезни затягивается на годы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В настоящей статье нами представлен клинический случай. Молодая пациентка с аллергическим ринитом (АР) получала консервативное лечение, а позже была оперирована ЛОР-врачом, но эффект был неполным и непродолжительным. Только через 4 года пациентка была впервые обследована аллергологом.

Пациентка Д., 21 год, с жалобами на небольшую заложенность носа, больше слева, водянистые выделения из носа, приступы чихания в утренние часы, периодический зуд век. При усилении заложенности носа отмечает головные боли.

Из анамнеза: В марте 2017 г. после переохлаждения пациентка перенесла острый левосторонний гнойный

в/челюстной синусит, который потребовал госпитализации и назначение антибактериальной терапии, санационных процедур. Выписана с выздоровлением. Через месяц пациентка стала отмечать появление заложенности носа в ночные, часто и в утренние часы; утреннюю ринорею. Осмотрена ЛОР-врачом поликлиники, на КТ околоносовых пазух: перегородка носа S-образно искривлена влево с образованием костного шипа. В сентябре 2016 г. выполнена риносептопластика с положительным эффектом, носовое дыхание восстановлено. Однако в декабре вновь появилась заложенность носа, ринорея, приступы чихания. Длительно использовала сосудосуживающие препараты. В марте 2019 г. при КТ ОНП выявлена гипертрофия слизистой оболочки верхнечелюстных пазух. При микроскопическом исследовании назального отделяемого выявлены эозинофилы в значительном количестве. Продолжала наблюдение и лечение ЛОР-врачом по поводу хронического риносинусита, принимала виброцил, а при усилении заложенности носа – сосудосуживающие средства, курсы физиопроцедур (лазеротерапия, электрофорез). Постепенно нарастала заложенность носа, вновь появилась ринорея в утренние часы, приступы чихания, пациентка стала отмечать головные боли и появление зуда век. В ноябре 2019 г. пациентка осмотрена аллергологом, обратившим внимание на наличие кошки в доме, большого количества книг, ковров. При физикальном обследовании обращало на себя внимание затруднение носового дыхания больше слева, слизистое отделяемое из полости носа. По органам без особенностей. Симптомы АР свидетельствуют о наличии у пациентки atopического статуса, способствующего вовлечению в воспалительный процесс различных органов и систем. Для верификации диагноза и уточнения всего спектра «виновных» аллергенов проведено специфическое аллергологическое обследование, которое включало кожное тестирование и определение специфических IgE-антител (*рис. 1*). Кожные тесты с аллергеном из клещей домашней пыли дали сомнительный результат, с шерстью кошки – отрицательный.

- **Рисунок 1.** Результаты скарификационных тестов
- **Figure 1.** Results of the scarification tests



Клинические проявления ринита ограничили возможность проведения назального провокационного теста. В клиническом анализе крови эозинофилия – 8%. Общий IgE – 104 МЕ/мл.

Результаты аллергочипа ISAC (ImmunoCAP) выявили специфические IgE к nDerp1 (клещ домашней пыли птерониссинус), 5, 2 ISU-E и rFel d1 (кошка) 1,7 ISU-E.

Стандартные единицы ISAC (ISU-E)
 <0,3 – необнаруживаемый уровень
 0,3–0,9 – низкий уровень

1–14,9 – средний/высокий уровень
 ≥15 – очень высокий уровень

Окончательный диагноз: аллергический круглогодичный персистирующий ринит легкого течения. Аллергический конъюнктивит. Сенсibilизация к клещу домашней пыли, шерсти кошки.

Известно, что гистамин, воздействуя преимущественно через H1-рецепторы, является важнейшим медиатором аллергической симптоматики. Активированные специфическим аллергеном тучные клетки секретируют его в виде готового медиатора на ранней стадии иммунного ответа. H1-антигистаминные препараты, стабилизирующие рецептор в его неактивной форме, являются общепринятым способом лечения многих аллергических состояний и включены в национальные и международные рекомендации по ведению пациентов с аллергическим ринитом как препараты первого выбора в случае легких/умеренных симптомов АР (рис. 2).

АР является классическим IgE-обусловленным аллергическим заболеванием первого типа, развивающимся в результате воздействия аллергенов на слизистую оболочку носа. Когда специфические IgE-антитела, связанные с высокоаффинными рецепторами тучных клеток или базофилов, связывают аллерген, тучная клетка активируется и высвобождает активные медиаторы, такие как гистамин, цистеиниловые лейкотриены, тромбоцит-активирующий фактор. Именно эти медиаторы вызывают развитие аллергической реакции немедленного типа. К симптомам носовой триады относятся пароксизмальное и повторяющееся чихание, ринорея и заложенность носа. Кроме того, у большинства пациентов, особенно с сезонным АР, развиваются симптомы аллергического конъюнктивита [2].

- **Рисунок 2.** Ступенчатая терапия АР, основанная на контроле симптомов (адаптировано из [6])
- **Figure 2.** Step-down AR therapy based on symptom control (adapted from [6])

Иммунотерапия			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные интраназальные кромоны антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> интраназальные ГКС (предпочтительно) оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Комбинация интраназальных ГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> оральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотреть терапию омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР) Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
<ul style="list-style-type: none"> Деконгестанты (интраназальные/оральные) Антихолинэргики 			Оральные ГКС
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать (step/up) терапию			

КЛАССИФИКАЦИЯ

АР классифицируется по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания. Различают следующие формы аллергического ринита:

- Сезонный аллергический ринит (САР) возникает при сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и др.

- Круглогодичный аллергический ринит (КАР) развивается у пациентов с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевым продуктам и некоторым лекарственным средствам при постоянном их приеме, профессиональным аллергенам.

Классификация международных согласительных документов по АР (ЕААСI/ВАО, АRIA 2008, 2010), которой в настоящее время отдается предпочтение, предлагает разделять АР:

- по характеру течения: выделяют интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году), персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 недель в году).

- по тяжести течения: легкая степень тяжести АР (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средняя/тяжелая степень тяжести АР (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом). Качество жизни существенно ухудшается; тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения).

- по стадии течения АР подразделяется на стадию обострения и стадию ремиссии [3].

Алгоритм дифференциальной диагностики АР включает оценку данных анамнеза, клинико-лабораторного, специфического аллергологического обследования, сопутствующей патологии. Для выявления причинно-значимого аллергена проводят специальные тесты: кожные пробы, определение специфического IgE в крови, назальный провокационный тест. К дополнительным лабораторным методам относят исследования гемограммы, цитологии назального секрета. Выполняют переднюю риноманометрию, в ряде случаев – компьютерную томографию, рентгенографию придаточных пазух носа, эндоскопию.

Резюмируя данные специфического и неспецифического обследования пациентки:

- при микроскопическом исследовании назального отделяемого выявлены эозинофилы в значительном количестве,
- в клиническом анализе крови обнаружена эозинофилия 8%,

- при КТ ОНП выявлена гиперплазия слизистой оболочки верхнечелюстных пазух,

- кожные тесты с аллергеном из клещей домашней пыли дали сомнительный результат, с шерстью кошки – отрицательный, но:

- результаты аллергочипа ISAC (ImmunoCAP) выявили специфические IgE к nDerp1 (клещ домашней пыли птеронисснус) и rFel d1 (кошка) в среднем/высоком уровне,

- общий IgE 104 МЕ/мл

свидетельствуют об аллергическом воспалении в назальной слизистой, обусловленной сенсibilизацией к бытовому и эпидермальным аллергенам.

ЛЕЧЕНИЕ АР

Цель лечения – полный контроль над симптомами АР, предотвращение прогрессирования симптомов ринита, присоединение бронхиальной астмы и развитие осложнений (медикаментозного ринита, синуситов, постназального затечного синдрома, среднего отита, нарушения сна).

Для лечения АР современная доказательная медицина предлагает несколько методов:

- элиминацию причинно-значимого аллергена;
- фармакотерапию;
- иммунотерапию аллергенами;
- образовательные программы для пациентов.

Элиминационные мероприятия

Степень тяжести и течение АР во многом определяют концентрацией аллергенов в окружающем воздухе, поэтому элиминация аллергенов способствует не только уменьшению выраженности симптомов АР, но и потребности в медикаментозном лечении. К сожалению, в большинстве случаев полное исключение контакта с аллергеном окружающей среды невозможно. Тем не менее все возможные меры по уменьшению контакта с аллергеном должны быть предприняты как первый шаг в лечении АР. Особое внимание следует уделять элиминационным мероприятиям в тех случаях, когда существуют серьезные ограничения для фармакотерапии (беременность, ранний возраст, наличие сопутствующей патологии).

Общеизвестные элиминационные мероприятия включают проведение ежедневной влажной уборки, исключение контакта с домашними животными (в случае сенсibilизации к ним), переезд на время цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону, использование специальных фильтров.

При пыльцевой сенсibilизации необходимым бывает исключение из рациона перекрестно-реагирующих продуктов растительного происхождения.

К числу элиминационных приемов при бытовой сенсibilизации относится ирригационная терапия, включающая различные методы и способы промывания носа и орошения буферными и солевыми растворами. Применение ирригационных процедур сохраняет свои позиции, несмотря на совершенствование медикаментозных методов лечения [4, 5]. При АР применяют носовое орошение, назальный душ. Солевые растворы, применяемые для процедур, способствуют уменьшению экспозиции аллергенов на слизистой носовой полости, разжижают слизь и нормализуют ее продукцию бокаловидными клетками, улучшают кровообращение слизистой оболочки, могут уменьшать потребность в использовании ЛС. Полезным

бывает использование средств, препятствующих проникновению аллергена в слизистую оболочку, таких как назальные фильтры или препараты, образующие на слизистой оболочке носа барьерную микропленку.

Пациентке рекомендовано орошение слизистой и промывание полости носа раствором Аквалор норм.

Кроме того, нашей пациентке, имеющей сенсibilизацию и к бытовым, и к эпидермальным аллергенам, рекомендовано:

- исключить контакт с кошкой и провести тщательную влажную уборку квартиры,
- упаковывать матрас, подушки и одеяла в специальные чехлы,
- постельное белье стирать в горячей (не ниже 60 °С) воде не реже 1 раза в неделю,
- поддерживать в квартире влажность на уровне 35–50%, температуру не выше 22 °С,
- заменить ковровые покрытия, являющиеся сильными «пылесборниками», на линолеум, деревянные покрытия, паркет,
- удалить из комнаты все «вещи-пылесборники» – места концентрации клещей. Это относится прежде всего к коврам, мягким детским игрушкам, шкафам для хранения одежды и книг, гардинам из толстого полотна. На окнах должны быть жалюзи или легко стирающиеся хлопчатобумажные шторы. Все предметы в комнате должны быть моющимися,
- влажную уборку следует проводить 1–2 раза в неделю,
- в основных жилых помещениях (в первую очередь спальне) использовать воздухоочиститель с трехступенчатым HEPA-фильтром.

Образовательные программы

Доказано, что обучение пациентов способствует изменению течения заболевания, достижению контроля симптомов, улучшению приверженности терапии и повышению качества жизни.

Аллерголог информировал пациентку о природе заболевания, причинах и механизмах его развития, симптомах и доступных методах лечения и профилактики.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В национальных клинических рекомендациях по АР и документе ВОЗ ARIA (2001–2010 гг.) рекомендуется принцип ступенчатой терапии в зависимости от формы и степени тяжести АР. При легком течении АР назначают монотерапию неседативными антигистаминными препаратами (АГП) 2-го поколения или антигистаминными препаратами местного действия, или препаратами кромогликата, или антилейкотриеновыми препаратами. При среднетяжелом течении АР, а также отсутствии эффекта на первой ступени лечения назначаются топические (назальные) глюкокортикоиды. Для лечения аллергического конъюнктивита их сочетают с местнодействующими антигистаминными препаратами или кромонами. При тяжелом течении или неэффективности второй ступени лечения ринита используют комбинацию назальных топиче-

ских стероидов и неседативных пероральных антигистаминных препаратов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов. При отсутствии эффекта рекомендуют увеличить дозу назальных глюкокортикоидов до максимальной разрешенной, при необходимости назначить короткий курс деконгестантов (7–10 дней) [6] (рис. 2).

В нашем клиническом случае, с учетом жалоб, анамнеза, клинических проявлений, результатов лабораторных (специфических, неспецифических) и инструментальных методов, пациентка нуждается в лечении соответствующим первой ступени терапии, основанной на контроле симптомов. Результаты ряда исследований, выполненных в разных регионах мира, показали, что пациенты с АР чаще (> 50%) получают системные АГП, предпочитая их остальным группам препаратов для лечения АР [7, 8].

Препаратом выбора в нашем клиническом случае стал биластин 20 мг/сут.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ТЕРАПИИ АР

Характеристика антигистаминных препаратов

АГП в клинической практике применяются давно. Те, которые впервые появились на фармацевтическом рынке, называются АГП первого поколения (АГП I) и характеризуются рядом нежелательных побочных эффектов (выраженное седативное/снотворное действие, низкая специфичность к H1-гистаминовым рецепторам и значительные антихолинергические эффекты), что существенно ограничивает их применение в настоящее время. АГП второго поколения (АГП II) применяются с 1980-х гг. Для преодоления нежелательных побочных эффектов (НПЭ) при создании АГП II были предприняты существенные фармакологические модификации молекул [9]. Ввиду многообразия и доступности АГП II сегодня, АГП I не рекомендуются при аллергических заболеваниях. Исключение составляют редкие случаи атопического дерматита, сопровождающегося выраженным нарушением сна из-за ночного зуда, или ситуации, когда требуется парентеральное введение АГП. Вместе с тем наличие множества АГП II диктует необходимость понимания фармакологических характеристик отдельных лекарственных средств, что крайне важно для эффективного и более безопасного использования АГП II в клинической практике.

Появление неседативных H1-антагонистов II поколения, в большинстве своем производных классических антигистаминных препаратов, существенно изменило фармакотерапевтические подходы к лечению аллергических заболеваний [10, 11]. Их структурные и фармакокинетические характеристики способствуют снижению вероятности побочных эффектов, а следовательно, обуславливают лучшую переносимость больными [12–14]. Указанные препараты обладают более высокой селективностью в отношении H1-гистаминовых рецепторов, особенно в сравнении с холинергическими рецепторами. Они более липофобны, поэтому в меньшей степени проникают через ГЭБ и оказывают слабый седативный эффект. В терапевтических дозах не влияют на память,

внимание, скорость реакций, координацию движений, действуют в течение 24 ч [10, 15].

Седативные свойства АГП (сонливость, снижение работоспособности и т.д.) обусловлены угнетением функций центральных гистаминовых нейронов. Высвобожденный гистамин в качестве нейротрансмиттера активирует функцию коры головного мозга либо непосредственно через рецепторы H1 и H2, либо путем возбуждения ацетилхолиновых нейронов и норадреналиновых нейронов в стволе мозга, ацетилхолиновых нейронов и глутаминовых нейронов в гипоталамусе. Активация функции коры головного мозга нейронами гистамина тесно связана с поддержанием состояния возбуждения, усилением когнитивных функций и подавлением аппетита [16]. Для реализации седативных свойств АГП должны проникать в мозг и связываться с H1-рецепторами. Таким образом, занятость H1-рецептора мозга (H1RO, H1-receptor occupancy) была исследована как показатель седативного потенциала АГП [17]. Для измерения этого индекса используются [¹¹C] доксепин и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Была показана корреляция между возникновением седативных эффектов и H1RO, измеренной с помощью ПЭТ [16, 17].

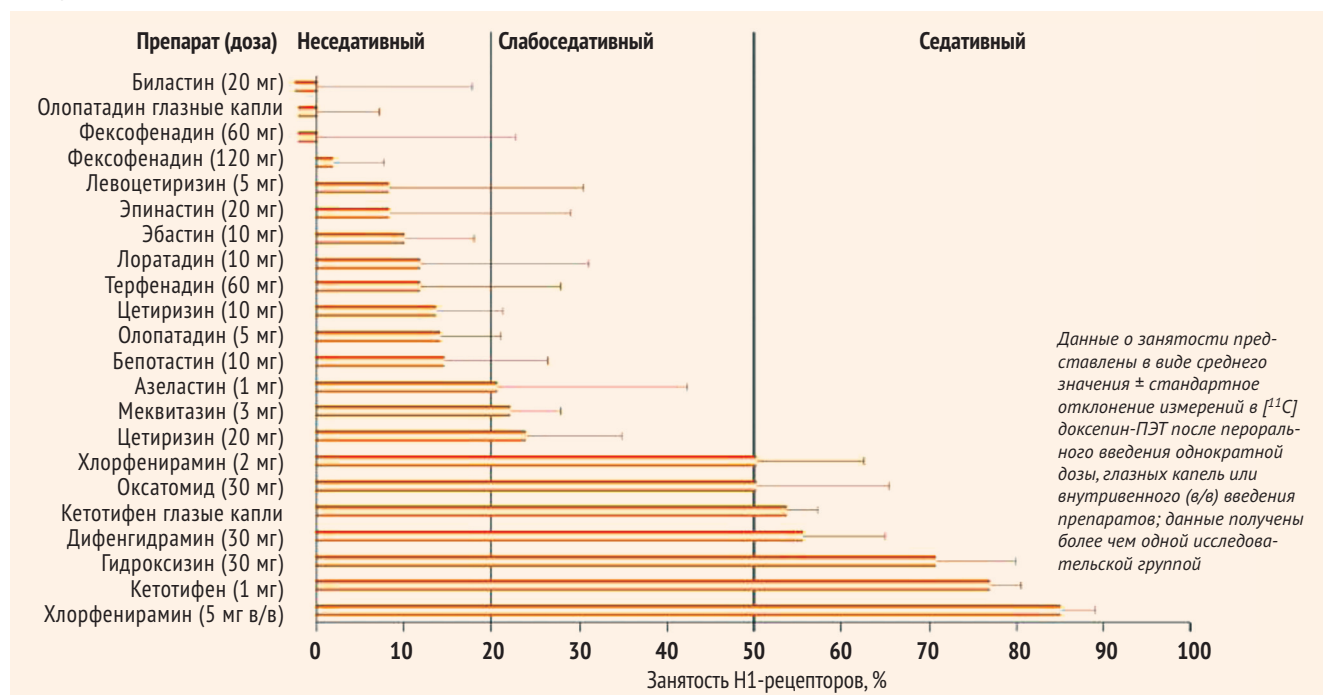
К. Yanaи и соавт. измерили H1RO многих АГП I и АГП II и предложили классифицировать их по уровню H1RO [18]. Важность H1RO, как показателя неседативных свойств АГП, отмечалась также экспертами Британского общества аллергии и клинической иммунологии на заседании Консенсусной группы по новому поколению антигистаминных препаратов (CONGA) [19]. На основании показателя H1RO после однократного перорального приема АГП подразделяются на три группы: неседативные (< 20%), слабо

седативные (20–50%) и седативные (≥ 50%) (рис. 3) [18]. Согласно результатам измерений нескольких исследовательских групп, неседативная группа АГП II включает: биластин (20 мг), фексофенадин (60–120 мг), левоцетиризин (5 мг), эпинастин (20 мг), эбастин (10 мг), лоратадин (10 мг), терфенадин (60 мг), цетиризин (10 мг), олопатадин (5 мг) и бепотастин (10 мг) (рис. 3) [18]. Химическая структура АГП II, принадлежащих к неседативной группе, характеризуется наличием гидрофильных функциональных групп, то есть карбоксильной группы (-COOH) и/или аминогруппы (-NH), способных препятствовать проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (рис. 3).

Среди неседативных АГП II показатель оккупации H1-рецепторов головного мозга биластина и фексофенадина практически равен нулю. То есть эти препараты можно позиционировать как «не проникающие в головной мозг», что обусловлено еще и достаточно большим молекулярным весом. Кроме того, как и большинство неседативных АГП, эти препараты являются субстратами Р-гликопротеина, и их проникновение через ГЭБ ограничено [16]. Следует отметить, что биластин обладает умеренной аффинностью к H1-рецептору, тогда как аффинность фексофенадина относительно невелика. Проявлять активность, сходную с таковой у биластина, фексофенадин может только в более высокой дозе. По данному показателю биластин в 3 раза превосходит цетиризин и в 5 раз – фексофенадин.

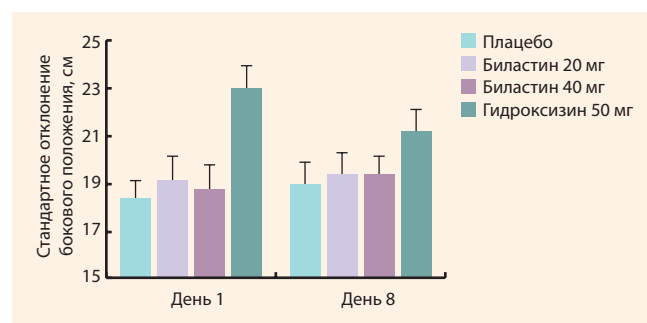
Реальное влияние биластина на способность управлять автомобилем оценивали в тесте по вождению на дороге в двойном слепом четырехстороннем перекрестном исследовании с участием 22 здоровых добровольцев. Они получали (случайным образом) рекомендуемую

- **Рисунок 3.** Связь различных АГП с H1-рецепторами головного мозга и классификация АГП на основании показателя H1RO
- **Figure 3.** Relationship between different antihistamines and H1 receptors and classification of antihistamines based on H1RO



дозу биластина (20 мг) или его удвоенную дозу (40 мг) один раз в день, гидроксизин 50 мг (активный контроль или плацебо восемь дней подряд [20]. Первичную переменную эффективности, SDLP (стандартное отклонение бокового положения), в тесте дорожного слежения, оценивали в первый и восьмой дни периода лечения каждым препаратом. Существенных различий между биластином 20 мг или 40 мг и плацебо в отношении значений SDLP в первый и восьмой дни не установлено (рис. 4) [20]. И наоборот, несмотря на снижение степени нарушения вождения к восьмому дню лечения, SDLP был значительно увеличен при использовании гидроксизина по сравнению с плацебо в оба дня оценки. Продемонстрировано отсутствие толерантности с течением времени к седативным эффектам препарата. Важно, что на способность управлять автомобилем после однократных и многократных доз биластин не влиял, что говорит о его безопасности в дозах до 40 мг для водителей. Исследователи пришли к выводу, что, согласно имеющимся данным, биластин характеризуется оптимальным соотношением «польза – риск», удовлетворяет условиям обеспечения безопасности водителей, которые нуждаются в приеме АГП, и, следовательно, может считаться у них препаратом выбора среди антигистаминных средств [20].

- **Рисунок 4.** Влияние биластина на управление автомобилем в условиях реальной жизни [20]
- **Figure 4.** Effect of bilastine on the ability to drive in the real-life settings [20]



В двойном слепом пятистороннем перекрестном рандомизированном исследовании анализировали психомоторные характеристики с помощью множественных объективных тестов (оценки двигательной активности, восприятия, внимания и ассоциативной интеграции) у 20 здоровых субъектов с использованием биластина (20, 40 или 80 мг), гидроксизина (25 мг) и плацебо один раз в день в течение семи дней [21]. Значимые психомоторные нарушения отмечались на фоне приема гидроксизина и лишь 80 мг биластина, тогда как биластин в дозах 20 и 40 мг не влиял на психомоторные реакции [21].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БИЛАСТИНА

Биластин (Никсар) – новый селективный H1-антигистаминный препарат, принадлежащий к произво-

дным пиперидина. Имеет некоторые отличия от других представителей своего класса, заслуживающие внимания клиницистов. Помимо эффектов, связанных с блокадой H1-рецепторов, антигистаминные препараты II поколения обладают другими благоприятными эффектами, связанными с противовоспалительной активностью. В исследованиях *in vitro* было показано, что биластин ингибирует спонтанное и гистамин-индуцированное высвобождение провоспалительных цитокинов интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли [22].

При токсикологическом изучении биластина на протяжении почти 2 лет было установлено, что препарат в дозе 2 г/кг/сут по влиянию на выживаемость сопоставим с плацебо и не обладает канцерогенным потенциалом. В исследованиях *in vivo* биластин снижал гистамин-индуцированное увеличение проницаемости капилляров так же эффективно, как цетиризин, и значительно эффективнее фексофенадина.

У здоровых добровольцев биластин в широком диапазоне доз эффективно подавлял гистамин-индуцированное образование волдыря сопоставимо с цетиризином 10 мг. В то же время биластин в дозах 20 и 50 мг действовал значительно быстрее цетиризина [23].

Как уже отмечалось, биластин в силу наличия карбоксильной группы проявляет высокую специфичность к H1-рецепторам, имеет короткое время до максимальной концентрации в плазме ($t_{max} = 1,3$ ч) и длительный период полувыведения ($t_{1/2} = 14,5$ ч). Биластин характеризуется большим объемом распределения в тканях [22]. Средний период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) существенно не изменялся при однократном приеме от 10 до 100 мг биластина [22]. При регулярном ежедневном приеме $T_{1/2}$ увеличивался. Не установлено значимых влияний возраста или пола на изучавшиеся параметры. В исследовании фармакокинетики препарата у больных почечной недостаточностью было показано, что почечный и плазменный клиренс биластина после приема одной дозы 20 мг напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации [24]. Однако даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью концентрация биластина в плазме через 24 ч после приема составляла < 5% от C_{max} , указывая на то, что аккумуляция биластина у данной категории больных маловероятна, поэтому коррекция дозы не нужна [24].

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что биластин не оказывает значимого ингибирующего или индуцирующего влияния на различные изоферменты CYP, включая CYP1A3, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4 и др., что и объясняет отсутствие кардиотоксичности у данного препарата. Минимальный метаболизм биластина посредством CYP был также подтвержден *in vivo* и у здоровых добровольцев. В частности, было установлено, что после приема однократной дозы 20 мг она выводится полностью в неизменном виде (67% со стулом и 33% с мочой) [25].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИЛАСТИНА

Эффективность и хорошая переносимость биластина доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов не только с сезонным [23, 26], но и круглогодичным АР. У больных КАР биластин оказался так же эффективен, как цетиризин и фексофенадин [27].

В двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом биластин сравнивался с цетиризином и дезлоратадином. Курс лечения составлял 14 дней. Результаты лечения показали, что общий счет назальных симптомов – чихания, ринореи, зуда и заложенности и неназальных симптомов – повышенного слезоотделения, покраснения глаз, зуда в глазах и нёбе значительно уменьшался при приеме биластина. Дезлоратадин и цетиризин обеспечивали такую же эффективность, однако биластин отличался лучшим профилем безопасности со стороны нервной системы по сравнению с цетиризином. Кроме того, биластин значительно уменьшал субъективный дискомфорт, связанный с риноконъюнктивитом, и достоверно улучшал качество жизни пациентов ($p < 0,001$) [23, 26]. Таким образом, как отмечалось выше, биластин в обычной дозе (20 мг) является эффективным АГП II в достижении и поддержании контроля симптомов АР у взрослых пациентов. При этом он демонстрирует хорошую переносимость и безопасность.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БИЛАСТИНА

Оценка безопасности биластина у здоровых добровольцев, получавших препарат на протяжении 14 дней, свидетельствует о его хорошей переносимости в дозах 20–100 мг/сут, при этом частота неблагоприятных событий не отличается от таковой при приеме плацебо. В исследованиях с участием пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом были получены такие же результаты. По сравнению с цетиризином 10 мг биластин 20 мг переносится лучше и реже вызывает сонливость [23].

В отличие от большинства антагонистов H1-рецепторов биластин не повышает депрессивное влияние лоразепама на центральную нервную систему и в противоположность другим антигистаминным препаратам II поколения, таким как цетиризин, не усиливает депрессивные эффекты алкоголя [2]. Кроме того, биластин

не оказывает негативного влияния на способность к вождению автомобиля как после однократного приема, так и при более продолжительном лечении в дозах до 40 мг/сут [2].

В период наблюдения за пациенткой в течение 2,5 месяцев (декабрь – февраль) после проведения элиминационных мероприятий, полного исключения контакта с кошкой, регулярного проведения ирригационных процедур, систематического приема биластина в дозе 20 мг/сут достигнут значимый клинический эффект. Исчезли приступы чихания и зуд век, уменьшилась ринорея и заложенность носа, перестали беспокоить головные боли. В настоящее время потребности в применении сосудосуживающих капель не возникает. Лечение биластином в дозе 20 мг планируется продолжить, рассматривается вопрос о проведении пациентке аллерген-специфической терапии аллергеном клеща домашней пыли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении АР необходимо применять весь комплекс лечебно-профилактических мероприятий, согласно национальным клиническим рекомендациям и международным согласительным документам, с использованием современных противоаллергических препаратов с доказанной безопасностью и эффективностью. В комплексном лечении АР используют препараты, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы, поскольку в патогенезе заболевания ведущую роль играет гистамин. Современная стратегия лечения АР базируется на понимании патогенетических особенностей развития аллергического воспаления. Эффективность АГП 2-го поколения в купировании таких симптомов, как зуд, чихание и ринорея, обусловлена гистамин-опосредованным развитием ранней фазы аллергической реакции, приводящей, в свою очередь, к запуску поздней фазы и хроническому течению аллергического воспаления в назальной слизистой. Выбор оптимального АГП II зависит от многих факторов. Результаты проведенных исследований и их анализ показывают, что биластин является предпочтительным выбором для монотерапии АР вследствие его высокой эффективности и безопасности, пригодности для особых групп пациентов и отсутствия седативного эффекта.



Поступила / Received 20.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2020

Принята в печать / Accepted 10.04.2020

Список литературы

- Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J., Stang P.E., Campbell U.B., Yeh W.S. et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in American survey. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(3):244–254. doi: 10.2500/aap.2009.30.3230.
- Ненашева Н.М. Первая линия терапии аллергических заболеваний: как выбрать правильный препарат. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(37):6–13. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/pervaya liniya_terapii_allergicheskikh_zabolevaniy_kak_vybrat_pravilnyy_preparat.html.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит. Клинические рекомендации.* 2019. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
- Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных. *Российский аллергологический журнал.* 2006;3(1):74–78. Режим доступа: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2016/10/article-201.pdf>.
- Федосеев Г.Б., Лаврова О.В., Петрова М.А. и др. Клинико-диагностические и организационные подходы к ведению беременных, страдающих

- бронхиальной астмой, как основа первичной профилактики аллергических заболеваний у детей. *Российский аллергологический журнал*. 2006;3(1):21–29.
- Papadopoulos N, Bernstein J.A., Demoly P, Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–490. doi: 10.1111/all.12573.
 - Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., Zaky Helal M., Gómez R.M., Compalati E., Zernotti M.E. et al.; ISMAR Study Group. The International Survey on the Management of Allergic Rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):10. doi: 10.1186/s40413-015-0057-0.
 - Wang D.Y., Ghoshal A.G., Bin Abdul Muttalif A.R., Lin H.C., Thanaviratnanich S., Bagga S. et al. Quality of life and economic burden of respiratory disease in Asia-Pacific – Asia-Pacific Burden of Respiratory Diseases Study. *Value Health Reg. Issues*. 2016;9:72–77. doi: 10.1016/j.vhri.2015.11.004.
 - Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A., Nakamura T., Iida T., Leurs R., Tashiro M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther*. 2017;178:148–156. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.004.
 - Терехова Е.П. Современные методы лечения сезонной аллергии: роль антигистаминных препаратов. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(1):14–25. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sovremennyye_metody_lecheniya_sezonnoy_allergii_rol_antigistaminnykh_preparatov.html.
 - Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy*. 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
 - Гущин И.С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина. *Российский аллергологический журнал*. 2006;(4):33–44. Режим доступа: <http://rusalljournal.ru/sc/pdf/4-2006.pdf>.
 - Курбачева О.М., Ильина Н.И., Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В., Капустина А.С., Жестков А.В., Светлова Г.Н. Современные антигистаминные препараты в лечении персистирующего аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2008;10(3):104–106. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20251767>.
 - Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. *Curr Med Chem*. 2008;15(21):2173–2191. doi: 10.2174/092986708785747625.
 - Попов Т.А., Думитреску Д., Бочварова А., Боскан С., Димитров В., Черч М.К. Сравнение результатов действия препаратов левоцетиризина и дезлоратадина на гистамин-индуцированную кожную реакцию в виде аллергической папулы и гиперемии in vivo. *Российский аллергологический журнал*. 2008;5(2):73–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15186208>.
 - Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1). pii: E213. doi: 10.3390/ijms20010213.
 - Yanai K., Ryu J.H., Watanabe T., Iwata R., Ido T., Sawai Y., Ito K., Itoh M. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br J Pharmacol*. 1995;116(1):1649–1655. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb16386.x.
 - Yanai K., Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther*. 2007;113(1):1–15. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.06.008.
 - Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E., Tagliabata M., Tharp M., Timmerman H., Yanai K.; Consensus Group on New-Generation Antihistamines. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1305–1324. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01769.x.
 - García-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonijoan R.M., Valiente R., Barbanj M.J. Comparison oral dose administrations of peripheral and of bilastine, central effects a new of single H1-antihistamine: and repeated a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):675–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818b2091.
 - Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K., Farré M., Redondo E., Valiente R., Labeaga L. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):89–98. doi: 10.1517/14740338.2016.1112786.
 - Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(14):1999–2005. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/2722>.
 - Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquet L. et al. The Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
 - Lasseter K.C., Sologuren A., La Noce A., Dilzer S.C. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. *Clin Drug Investig*. 2013;33(9):665–673. doi: 10.1007/s40261-013-0110-0.
 - Ridolo E., Montagni M., Bonzano L., Incorvaia C., Canonica G.W. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):1. doi: 10.1186/s12948-015-0008-x.
 - Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M., van de Heyning P., Loureiro A. Comparison of the efficacy and safety of bilastine patients 20 mg vs desloratadine 5 mg seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64(1):158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x.
 - Okubo K., Gotoh M., Asako M., Nomura Y., Togawa M., Saito A. et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergol Int*. 2017;66(1):97–105. doi: 10.1016/j.alit.2016.05.014.

References

- Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J., Stang P.E., Campbell U.B., Yeh W.S. et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in American survey. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(3):244–254. doi: 10.2500/aap.2009.30.3230.
- Nenasheva N.M. The First Line of Allergic Diseases Therapy: How to Select the Right Drug. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2019;15(37):6–13. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/pervaya liniya_terapii_allergicheskikh_zabolevaniy_kak_vybrat_privilnyy_preparat.html.
- Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Ilina N.I. et al. *Allergic rhinitis. Clinical guidelines*. 2019. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
- Lopatin A.S. Diagnosis and treatment of rhinitis and rhinosinusitis in pregnancy. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2006;3(1):74–78. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2016/10/article-201.pdf>.
- Fedoseev G.B., Lavrova O.V., Petrova M.A. et al. Clinical, diagnostic and administrative approaches to the management of pregnant women with bronchial asthma as the basis for the primary prevention of allergic diseases in children. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2006;3(1):21–29. (In Russ.)
- Papadopoulos N., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–490. doi: 10.1111/all.12573.
- Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., Zaky Helal M., Gómez R.M., Compalati E., Zernotti M.E. et al.; ISMAR Study Group. The International Survey on the Management of Allergic Rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):10. doi: 10.1186/s40413-015-0057-0.
- Wang D.Y., Ghoshal A.G., Bin Abdul Muttalif A.R., Lin H.C., Thanaviratnanich S., Bagga S. et al. Quality of life and economic burden of respiratory disease in Asia-Pacific – Asia-Pacific Burden of Respiratory Diseases Study. *Value Health Reg. Issues*. 2016;9:72–77. doi: 10.1016/j.vhri.2015.11.004.
- Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A., Nakamura T., Iida T., Leurs R., Tashiro M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther*. 2017;178:148–156. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.004.
- Terekhova Ye.P. Current Approaches for Treating Seasonal Allergy: a Role for Antihistamines. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2017;(1):14–25. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sovremennyye_metody_lecheniya_sezonnoy_allergii_rol_antigistaminnykh_preparatov.html.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy*. 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.

12. Gushchin I.S. Diversity of cetirizine antiallergic action. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2006;(4):33–44. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/sc/pdf/4-2006.pdf>.
13. Kurbacheva O.M., Ilina N.I., Sidorenko I.V., Zakharzhevskaya T.V., Kapustina A.S., Zhestkov A.V., Svetlova G.N. Modern antihistamines for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2008;10(3):104–106. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20251767>.
14. Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. *Curr Med Chem*. 2008;15(21):2173–2191. doi: 10.2174/092986708785747625.
15. Popov T.A., Dumitrascu D., Bachvarova A., Bocsan C., Dimitrov V., Church M.K. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2008;5(2):73–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11586208>.
16. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1). pii: E213. doi: 10.3390/ijms20010213.
17. Yanai K., Ryu J.H., Watanabe T., Iwata R., Ido T., Sawai Y., Ito K., Itoh M. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br J Pharmacol*. 1995;116(1):1649–1655. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb16386.x.
18. Yanai K., Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther*. 2007;113(1):1–15. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.06.008.
19. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E., Tagliatela M., Tharp M., Timmerman H., Yanai K.; Consensus Group on New-Generation Antihistamines. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1305–1324. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01769.x.
20. Garcia-Gea C., Martinez-Colomer J., Antonijoo R.M., Valiente R., Barbanof M.J. Comparison oral dose administrations of peripheral and of bilastine, central effects a new of single H1-antihistamine: and repeated a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):675–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818b2091.
21. Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K., Farré M., Redondo E., Valiente R., Labeaga L. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):89–98. doi: 10.1517/14740338.2016.1112786.
22. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(14):1999–2005. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/2722>.
23. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquet L. et al. The Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
24. Lasseter K.C., Sologuren A., La Noce A., Dilzer S.C. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. *Clin Drug Investig*. 2013;33(9):665–673. doi: 10.1007/s40261-013-0110-0.
25. Ridolo E., Montagni M., Bonzano L., Incorvaia C., Canonica G.W. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):1. doi: 10.1186/s12948-015-0008-x.
26. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M., van de Heyning P., Loureiro A. Comparison of the efficacy and safety of bilastine patients 20 mg vs desloratadine 5 mg seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64(1):158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x.
27. Okubo K., Gotoh M., Asako M., Nomura Y., Togawa M., Saito A. et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergol Int*. 2017;66(1):97–105. doi: 10.1016/j.allit.2016.05.014.

Информация об авторах:

Себекина Оксана Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры аллергологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: sebekin1@mail.ru

Передкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Ненашева Наталия Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Information about the authors:

Oksana V. Sebekina, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sebekin1@mail.ru

Elena V. Peredkova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Natalia M. Nenasheva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia