

Актуальная антигистаминная терапия

Д.В. Шабанов^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-2342-8678, e-mail: dr.shabanov@gmail.com

Ю.Е. Лутковская², ORCID: 0000-0001-8167-9681, e-mail: lutkovskaya_je@mail.ru

¹ Институт иммунологии; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Значимость вопросов аллергических заболеваний не вызывает сомнения. Трудно найти человека, не перенесшего хоть какой-нибудь симптом аллергии, не у всех развиваются заболевания, но с симптомами аллергии сталкивается большинство. Распространенность различных аллергических заболеваний увеличивается ежегодно, в настоящее время достигает 30% населения и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, достигнет 50% в ближайшие несколько десятилетий. Наиболее распространенными нозологиями являются аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, крапивница, однако существует и много других состояний гиперчувствительности. В данной статье затронуты вопросы воспалительных реакций в целом и аллергического воспаления в частности, рассмотрены основные аспекты патогенеза аллергического ринита и крапивницы, вопросы медикаментозной терапии этих заболеваний.

Большинство людей уверены, что от аллергии можно принимать противоаллергические препараты, и чаще всего имеются в виду антигистаминные лекарственные препараты. К сожалению, понимания особенностей терапии антигистаминными препаратами не хватает даже некоторым медицинским специалистам, до сих пор некоторые уверены в существовании трех или четырех поколений антигистаминных лекарств, а пациенты используют лекарства не по назначению врачей, а по рекомендации знакомых или просто провизоров аптек. Нерациональное использование антигистаминных препаратов приводит к снижению эффективности, и нередко происходит дискредитирование конкретных лекарств и группы препаратов в целом. В настоящей статье продемонстрированы результаты различных европейских и азиатских исследований по эффективности и безопасности антигистаминных препаратов, в частности биластина, а также собственный опыт использования антигистаминных препаратов в практике.

Ключевые слова: аллергия, аллергическое воспаление, гиперчувствительность, гистамин, аллергический ринит, крапивница, антигистаминные препараты, биластин

Для цитирования: Шабанов Д.В., Лутковская Ю.Е. Актуальная антигистаминная терапия. *Медицинский совет.* 2020;(16):26–35. doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-26-35.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Actual antihistamine therapy

Dmitry V. Shabanov^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-2342-8678, e-mail: dr.shabanov@gmail.com

Julia E. Lutkovskaya², ORCID: 0000-0001-8167-9681, e-mail: lutkovskaya_je@mail.ru

¹ National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

The significance of the issues of allergic diseases is not in doubt. It is difficult to find a person who has not suffered at least some Allergy symptom, not everyone develops diseases, but most people face Allergy symptoms. The prevalence of various allergic diseases is increasing every year, currently reaching 30% of the population, and the world health organization predicts it will reach 50% in the next few decades. The most common nosologies are allergic rhinitis, bronchial asthma, atopic dermatitis, urticaria, but there are many other conditions of hypersensitivity. This article addresses the issues of inflammatory reactions in General and specifically allergic inflammation, discusses the main aspects of the pathogenesis of allergic rhinitis and urticaria, and questions of drug therapy for these diseases.

Most people are sure that they can take anti-allergic medications for allergies, and most often they are referring to antihistamines. Unfortunately, even some medical specialists lack an understanding of the specifics of antihistamine therapy. Some people still believe that there are three or four generations of antihistamines, and patients use drugs not as prescribed by doctors, but on the recommendation of friends or pharmacists. Irrational use of antihistamines leads to a decrease in effectiveness, and it is not uncommon to discredit specific drugs and groups of drugs in General. This article demonstrates the results of various European and Asian studies on the effectiveness and safety of antihistamines and bilastin in particular, as well as their own experience of using antihistamines in practice.

Keywords: allergy, allergic inflammation, hypersensitivity, histamine, allergic rhinitis, urticaria, antihistamines, bilastin

For citation: Shabanov D.V., Lutkovskaya Ju.E. Actual Antihistamine Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(16):26–35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-16-26-35.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания (АЗ) – актуальная проблема современной медицины. Распространенность АЗ постоянно увеличивается во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, в Европе и США симптомы аллергии регистрируются у 40–50% населения, причем в некоторых экологически неблагоприятных районах их распространенность достигает 60% [1]. При этом распространенность АЗ в странах Европы достигает 30% среди городского и сельского населения [2, 3]. По данным Института иммунологии ФМБА России, распространенность АЗ в разных регионах России составляет 19–40% среди взрослого населения и свыше 27% среди детей и подростков [4].

Анализируя эпидемиологические данные, важность проблемы аллергии не вызывает сомнения, однако стоит отметить, что в основе лежит воспалительный процесс.

ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление – это патологический процесс, возникающий в ответ на действие разнообразных факторов экзогенной или эндогенной природы. Этиологические факторы воспаления могут иметь как инфекционный, так и неинфекционный характер, также индукторами воспаления являются механические, физические и химические воздействия. Морфологически, независимо от причин, воспалительная реакция характеризуется развитием стандартного комплекса сосудистых и тканевых изменений. Классически это гиперемия, гипертермия, отек, боль

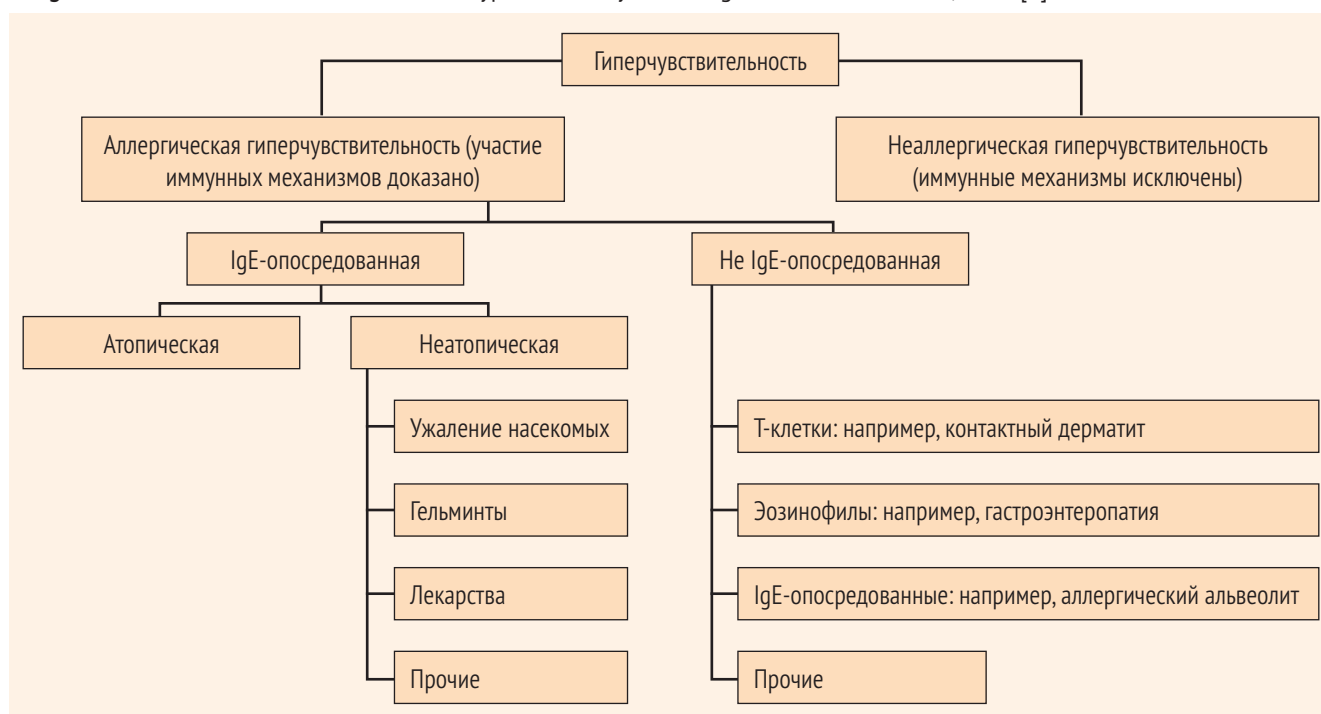
и иногда нарушение функции пораженной области. Ни один из перечисленных симптомов не является специфичным для какого-либо заболевания. Проблема воспаления достаточно объемна, и в рамках настоящей статьи будет затронуты лишь аспекты аллергического воспаления. Но важно, что клинические симптомы различных видов воспалительных реакций весьма сходны, это значит, что в патогенезе их развития принимают участие одни и те же клетки и медиаторы.

Аллергическое воспаление – это иммунопатологический процесс, обусловленный гиперреактивностью иммунной системы при взаимодействии с различными экзогенными или эндогенными антигенами.

Современная классификация и номенклатура аллергических заболеваний разработана группой ученых по заданию Европейской академии аллергии и клинической иммунологии [5] и позднее доработана при участии Всемирной организации аллергии (WAO) [6]. По предложению экспертов важным критерием аллергических состояний принято считать состояние гиперчувствительности, т. е. объективно воспроизводимые проявления и симптомы, развивающиеся при воздействии определенных факторов окружающей среды в дозах, не вызывающих этих проявлений у нормальных индивидуумов. Понятие гиперчувствительности объединяет все виды проявлений гиперреактивности организма, в т. ч. опосредованной синтезом IgE-антител (*пс.*) [7].

Из всех видов гиперчувствительности наиболее значимы IgE-опосредованные аллергические реакции и заболевания. IgE-опосредованная гиперчувствительность (гиперчувствительность немедленного типа – ГНТ) – это

- **Рисунок.** Номенклатура и классификация гиперчувствительности по S. Johansson et al., 2001 [5]
- **Figure.** Nomenclature and classification of hypersensitivity according to S. Johansson et al., 2001 [5]



процесс, протекающий с активацией эффекторных клеток (базофилов и тучных клеток) и последующим повреждением тканей в несколько стадий: контакт клетки с антигеном; синтез IgE; фиксация IgE на поверхности эффекторных клеток; повторный контакт с тем же антигеном; связывание антигена с IgE на поверхности эффекторных клеток; высвобождение медиаторов из эффекторных клеток; действие медиаторов на органы и ткани: вазодилатация/вазоконстрикция, повышение проницаемости, секреция ферментов, цитолиз, усиление хемотаксиса.

Наиболее известным медиатором аллергического воспаления является гистамин. Гистамин – важнейший биогенный амин с молекулярной массой 111 D, являющийся физиологическим регулятором деятельности многих клеток и систем организма, в т. ч. иммунной. Гистамин является не только важным нейромедиатором, но и медиатором реакций гиперчувствительности. Он образуется в организме при декарбоксилировании аминокислоты гистидина, катализируемого гистидиндекарбоксилазой. Накапливается в гранулах тучных клеток и базофилов в виде комплекса с гепарином. Свободный гистамин быстро деактивируется окислением (30%), катализируемым диаминооксидазой, либо метилируется (70%) гистамин-N-метилтрансферазой. Конечные метаболиты гистамина – имидазолилуксусная кислота и N-метилгистамин выводятся с мочой [8].

В обычном состоянии гистамин находится в организме преимущественно в связанной, неактивной форме. Однако при различных патологических процессах (анафилактический шок, аллергические реакции, крапивница, ожоги, обморожения), а также при воздействии на организм некоторых химических веществ эффекторные клетки выделяют гистамин, и он переходит в свободную активную форму. Либераторами гиста-

мина являются многие лекарственные вещества (морфин, йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты, никотиновая кислота и другие лекарственные средства) и некоторые продукты питания (цитрусовые, шоколад, клубника, помидоры, моллюски и другие продукты), нередко в пищевых продуктах содержится непосредственно гистамин или его аналоги (бананы, вино, квашенная капуста).

Свободный гистамин обладает высокой активностью, он вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение артериального давления; застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок; вызывает отек окружающих тканей и сгущение крови. В связи с рефлекторным возбуждением мозгового вещества надпочечников выделяется адреналин, суживаются артериолы и учащаются сердечные сокращения. Гистамин вызывает усиление секреции желудочного сока.

Спектр биологических эффектов гистамина достаточно широк, что обусловлено наличием не менее четырех типов гистаминовых рецепторов: H1; H2; H3; H4. В табл. представлены основные эффекты при стимуляции различных рецепторов. Гистаминовые рецепторы представляют собой трансмембранные белки, имеющие семь трансмембранных доменов, внеклеточный N-конец и внутриклеточный C-конец. Гистаминовые рецепторы сопряжены с G-белком, связывают гистамин в качестве основного эндогенного лиганда.

Гистамину отводится ведущая роль в развитии симптомов при аллергических заболеваниях. При аллергических реакциях, опосредуемых через IgE, из тучных клеток в ткани поступает большое количество гистамина, вызывающего возникновение вышеперечисленных эффектов посредством воздействия на H1-рецепторы [11].

● **Таблица.** Характеристика различных гистаминовых рецепторов [9, 10]

● **Table.** Characterization of various histamine receptors [9, 10]

	Локализация	Эффекты стимуляции	Роль в аллергическом воспалении и регуляции иммунной системы
H1	Представлены широко, включая гладкие мышцы бронхов и пищеварительной системы, сердце, сосуды, головной мозг	Сокращение гладких мышц, повышение сосудистой проницаемости, кожный зуд. Снижение атриовентрикулярной проводимости. Ирритация афферентных волокон блуждающего нерва. Стимуляция кашлевых рецепторов. Усиление гипотензии. Гиперемия. Усиление головной боли. Стимуляция тахикардии	Повышение высвобождения гистамина и других медиаторов, повышение экспрессии адгезивных молекул, хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, активация антиген-презентирующих клеток, ко-стимуляция В-лимфоцитов, индукция Th1-иммунитета, повышение продукции ИНФ-гамма, торможение гуморального иммунитета и продукции IgE
H2	Представлены широко, включая слизистую желудка, матки, головной мозг	Усиление сосудистой проницаемости. Стимуляция желудочной секреции. Повышение сократимости миокарда. Расслабление гладких мышц бронхов. Усиление секреции слизи. Усиление гипотензии. Стимуляция тахикардии. Усиление головной боли	Торможение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, индукция ИЛ-10, торможение продукции ИЛ12, высвобождение гистамина из базофилов, активация гуморального и подавление клеточного иммунитета, торможение Th2-клеток и цитокинов, непрямая роль в развитии аллергии, аутоиммунных реакций, опухолевых заболеваний, реакциях отторжения трансплантата
H3	Преимущественно гистаминергические нейроны	Предупреждение избыточной вазоконстрикции, зуд (без участия тучных клеток)	Возможная роль в развитии нейрогенного воспаления, провоспалительная активность, повышение антиген-презентирующей активности
H4	Преимущественно костный мозг и клетки периферической крови	Дифференцировка миелобластов и промиелоцитов	Повышение концентрации цитозольного кальция, хемотаксиса эозинофилов, продукции ИЛ-16

Наиболее часто встречающимися АЗ являются аллергический ринит (АР), atopическая бронхиальная астма и atopический дерматит. Крапивницу принято считать аллергодерматозом, который представляет собой полиэтиологический симптомокомплекс, в то же время истинная аллергическая крапивница встречается нечасто.

Ниже рассмотрим аспекты течения и лечения АР и крапивницы как наиболее часто встречающиеся в практике аллергических заболеваний, а также значимость антигистаминных препаратов в составе комплексной терапии.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение 1 ч и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенности (обструкция) носа, выделений из носа (ринорея), чиханья, зуда в полости носа. АР часто сочетается с другими АЗ, такими как аллергический конъюнктивит, АтД, БА. АР рассматривается как фактор риска развития БА. Неконтролируемый АР среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами БА [12, 13].

Основными симптомами АР являются зуд, чиханье и водянистые выделения из носа, которые развиваются в результате реакции гиперчувствительности немедленного типа, заключающейся в IgE-зависимой активации тучных клеток в слизистой оболочке полости носа под действием аллергенов. Эти симптомы могут утомлять и раздражать, негативно влиять на качество жизни больного.

Попадая в организм, аллерген фрагментируется в антиген-презентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются этими клетками Th2-клеткам. Th2-клетки, в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд лимфокинов, в частности интерлейкины IL-4, -5, -6, -10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганды для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE. Образовавшиеся аллерген-специфические IgE фиксируются на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах FcεRI, расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани, базофилах, а также низкоаффинных FcεRII, экспрессирующихся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и Т-лимфоцитов. Таким образом, завершается процесс сенсибилизации организма к конкретному аллергену.

При повторном поступлении аллерген связывается с IgE, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов, следствием которых является секреция медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D2, сульфидопептидные лейкотриены C4, D4, E4), фактор активации тромбоцитов, активация плазменных кининов. Медиаторы оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов, что приводит к блокаде полости носа.

Повышенная секреция сопровождается появлением слизистых выделений из носа. Стимуляция афферентных нервных волокон вызывает зуд и чиханье. Кроме того, афферентная стимуляция, особенно под влиянием гистамина, может усилить аксонный рефлекс с местным высвобождением нейропептидов (субстанция Р, тахикинины), которые, в свою очередь, вызывают дальнейшую дегрануляцию тучных клеток.

В течение нескольких минут после контакта с аллергеном появляются зуд, чиханье и ринорея. В зависимости от дозы аллергена и индивидуальной чувствительности к нему у части больных через 6–12 ч развиваются проявления поздней фазы аллергической реакции [14]. Последняя характеризуется еще большей гиперреактивностью слизистой оболочки носа, которая может быть специфической (по отношению к определенному аллергену) или неспецифической (повышенная чувствительность к раздражающим стимулам, таким как табачный дым или бытовые аэрозоли). Исследование смывов из полости носа подтвердило наличие повышенного числа медиаторов гиперчувствительности как в раннюю, так и в позднюю фазу аллергической реакции. В смывах было обнаружено увеличение числа эозинофилов, особенно в позднюю фазу, а также базофилов.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Терапия АР, как и любого аллергоза, подразделяется на три основных направления: элиминационные мероприятия, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) и медикаментозная симптоматическая терапия.

Задача элиминационной терапии состоит в устранении аллергенов (пыльцевых, пылевых и т. д.) и в контроле за состоянием окружающей среды.

Аллерген-специфическая терапия является патогенетическим способом лечения. Результаты многочисленных исследований убедительно доказали эффективность аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами пыльцы трав, деревьев, клещей домашней пыли и др. Однако для проведения данного вида лечения необходимо выполнение ряда важных условий, таких как доподлинное выявление причинного аллергена, точное установление IgE-опосредованной природы воспаления, хорошей комплаентности пациента.

Симптоматическая медикаментозная терапия АР наиболее распространена и имеет важное значение. Появившиеся в середине прошлого столетия антигистаминные препараты остаются основной группой фармакологических препаратов при лечении АР.

Новое поколение антигистаминных препаратов представлено разнообразными агентами: цетиризин, астемизол, азеластин, акривастин, лоратадин, эбастин, биластин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин. Современные международные рекомендации выделяют антигистаминные препараты второго поколения в качестве лечения первой линии для АР [15]. Они так же активны, как и антигистаминные препараты 1-го поколения, но у них практически нет седативного действия, снижен

антихолинергический и антисеротониновый эффект. Препараты данной группы предпочтительны у пациентов с тенденцией к синуситам, т. к. не вызывают чрезмерного снижения назальной секреции. Одной из последних современных разработок фармацевтического рынка является оригинальный антигистаминный препарат второго поколения биластин.

КРАПИВНИЦА

Крапивница – группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотеков. Единой общепринятой классификации крапивницы не существует. Один из вариантов классифицировать крапивницу – по течению заболевания. Различают острую и хроническую персистирующую крапивницу, для которой характерно постоянное «обновление» уртикарной сыпи, и хроническую рецидивирующую, протекающую в виде обострений, чередующихся со светлыми промежутками, длящимися несколько дней.

Острая крапивница развивается вследствие аллергической реакции на пищевые продукты (орехи, яйца, рыба, морепродукты) или медикаменты (пенициллин, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты). У детей острая крапивница может быть связана с вирусной инфекцией. Для нее характерны острое начало, появление зудящих волдырей. Волдыри имеют бледно-розовую окраску, округлую или удлиненную форму, склонны к слиянию и образованию обширных очагов с неровными полициклическими краями. Они могут появляться на любом участке тела, включая слизистые оболочки полости рта. У отдельных больных, особенно при развитии гигантской крапивницы, нарушается общее состояние (озноб, недомогание, повышение температуры тела), возможны боли в суставах – это т. н. крапивная лихорадка. При острой крапивнице волдыри существуют несколько часов и исчезают бесследно, а общая длительность острой крапивницы составляет несколько дней. В 90% случаев она спонтанно исчезает в течение 4–6 нед. [16].

Хроническая крапивница у большинства больных является идиопатической, т. е. причина заболевания остается неизвестной, поражает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. Продолжительность заболевания у взрослых достигает 6–12 нед. у 52,8%, 3–6 мес. – у 18,5%, 7–12 мес. – у 9,4%, от 1 года до 5 лет – у 8,7%, более 5 лет – у 11,3%. Взрослые болеют чаще детей, женщины – чаще мужчин [17; 18, с. 249–254].

Патогенез крапивницы является сложным, и в различных типах крапивницы может быть задействован ряд основных механизмов. К ним относятся аутоантитела к рецепторам IgE, хронические инфекции и неаллергическая непереносимость пищи [19]. Нередки случаи псевдоаллергической реактивности. Существует несколько механизмов реализации псевдоаллергических реакций: механизм прямой активации комплемента, прямого высвобождения медиаторов, повреждения фермента, реакция Яриша – Герксгеймера, нейропсихогенный механизм. В качестве лабораторного теста при подозрении на

псевдоаллергическую реакцию используют клеточные тесты антигенной стимуляции. Для подтверждения диагноза назначают также провокационную диету, богатую биогенными аминами [16].

Однако в конечном счете симптомы крапивницы возникают в результате высвобождения медиаторов тучных клеток и базофилов, в частности гистамина, вызывающего повышенную проницаемость капилляров и расширение сосудов, что приводит к образованию волдырей, характерных для крапивницы [20]. Экспериментально значение гистамина в патогенезе крапивницы подтверждается при внутрикожном введении гистамина, когда формируется кожная реакция, аналогичная высыпаниям, наблюдаемым при крапивнице. Хорошая клиническая эффективность антигистаминных препаратов у больных крапивницей также свидетельствует о патогенетической значимости гистамина. Наиболее часто встречаются идиопатические формы крапивницы: исследования, проведенные в Европе, показывают, что у половины пациентов с идиопатической крапивницей обнаруживаются аутоантитела против высокоаффинного рецептора FcεRI или против самого IgE, а их взаимодействие вызывает дегрануляцию тучных клеток [21].

ЛЕЧЕНИЕ КРАПИВНИЦЫ

Так же как и при лечении АР, при лечении крапивницы новые антигистаминные препараты 2-го поколения рассматриваются как препараты первой линии. Эти лекарственные средства (лоратадин, цетиризин, эбастин, биластин, фексофенадин, дезлоратадин) имеют значительные преимущества по сравнению с антигистаминными препаратами первого поколения, т. к. они, в отличие от последних, не оказывают нежелательного воздействия на центральную нервную систему. Поскольку новые антигистаминные препараты не обладают множеством побочных эффектов, характерных для препаратов 1-го поколения, они могут применяться в более высоких дозах, что чрезвычайно важно при хронических формах течения крапивницы.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ/БИЛАСТИН

Биластин является обратным агонистом H1-рецептора, и с молекулярной точки зрения представляет собой 2-[4-(2-(4-(1-(2-этоксипропил)-1H-бензимидазол-2-ил) пиперидин-1-ил) этил) фенил]-2-метилпропионатовую кислоту. Относится к производным пиперидина и структурно не является производным от других доступных в настоящее время антигистаминных препаратов. Биластин проявляет сильную и специфическую H1-антигистаминную активность [22]. Сродство к рецептору H1 в 3 и 6 раз выше, чем у цетиризина и фексофенадина соответственно [23].

Данные *in vitro* показали, что биластин также оказывает противовоспалительное действие, ингибируя высвобождение гистамина, IL-4 и фактора некроза опухоли (TNF) альфа из тучных клеток человека и гранулоцитов [24].

Биластин не подвергается значительному метаболизму в печени, и приблизительно 95% препарата из организма выводится в неизмененном виде: с фекалиями около 67% и с мочой примерно 33%. Биластин является субстратом для Р-гликопротеина, который ограничивает его прохождение через гематоэнцефалический барьер [25].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИЛАСТИНА ПРИ АР

Эффективность биластина доказана как при сезонном, так и при круглогодичном АР. Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сбалансированное четырехпериодное перекрестное исследование II фазы с участием пациентов, страдающих САР, чтобы сравнить эффективность применения биластина, цетиризина и фексофенадина в качестве симптоматической терапии [26, 27]. Исследование проводилось у взрослых пациентов с подтвержденной аллергией на пыльцу травы, вне сезона пыления, в период ремиссии. В течение первых четырех часов после введения препаратов все лечение было значительно более эффективным, чем плацебо. Все исследуемые препараты показали хорошую эффективность, однако биластин, в отличие от других антигистаминных препаратов, продолжал свое действие и через 26 ч после приема.

Эффективность биластина у пациентов с САР также оценивалась в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с одинаковым дизайном, в которых оценивались параметры эффективности и безопасности, включая оценку качества жизни, сравнивая биластин 20 мг один раз в день с плацебо, дезлоратадином 5 мг и цетиризином 10 мг в течение двух недель [28, 29]. В этих двух исследованиях приняли участие 1 404 пациента в возрасте от 12 до 70 лет с диагностированным САР и сенсibilизацией к аллергенам пыльцы. В обоих исследованиях показатель первичного исхода оценки назальных симптомов был значительно снижен в группе биластина, дезлоратадина и цетиризина, чем в группе плацебо. Кроме того, биластин улучшил качество жизни, измеренное с помощью «Опросника качества жизни риноконъюнктивита» (RQLQ), в той же степени, что и дезлоратадин. При лечении АР эффективность биластина была задокументирована в нескольких крупных контролируемых клинических исследованиях [30]. J. Bousquet et al. в 2012 г. проанализировали доступную литературу и обнаружили, что биластин по 20 мг один раз в день уменьшал все носовые и глазные симптомы АР и улучшал качество жизни, что является важным результатом при лечении аллергических заболеваний. Таким образом, авторы пришли к выводу, что биластин соответствует современным критериям EAACI/WAO ARIA для лекарств, используемых при лечении АР [31]. Что касается безопасности и переносимости, профиль биластина очень похож на плацебо во всех фазах клинических испытаний. В отличие от большинства антигистаминных препаратов биластин не усиливает депрессивное действие лоразепама на ЦНС и, в отличие от других антигистаминных препаратов второго поколения, влияние алкоголя на ЦНС [32].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИЛАСТИНА ПРИ КРАПИВНИЦЕ

Рассмотрим открытое многоцентровое исследование III фазы, чтобы оценить долгосрочную безопасность и эффективность биластина для пациентов с хронической спонтанной крапивницей или зудом, связанным с кожными заболеваниями. Пациенты в возрасте 18–74 лет получали биластин 20 мг 1 раз в сутки в течение до 52 нед. В исследование было включено 118 пациентов, 122 из которых (61,6%) завершили 52-недельный период лечения. Нежелательные явления были зарегистрированы у 64,5%, а связанные с биластином нежелательные явления – у 2,5% пациентов в течение 52-недельного периода лечения. Все нежелательные явления были от легкой до средней степени тяжести. Нежелательные явления, связанные с нервной системой, возникли у 10 пациентов (5,1%), в т.ч. у 7 пациентов (3,6%) с головной болью. У двоих из этих пациентов (1,0%) сонливость была связана с биластином. В заключение отметим, что длительное лечение биластином 20 мг один раз в день в течение 52 нед. безопасно и хорошо переносится пациентами. Биластин улучшал симптомы состояний на ранней стадии лечения, и его эффективность сохранялась на протяжении всего лечения [33].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность и безопасность биластина 20 мг и левоцетиризина 5 мг для лечения хронической идиопатической крапивницы у 525 взрослых пациентов [34]. Показатель общих симптомов прогрессивно снижался при всех курсах лечения по сравнению с исходным уровнем в течение 28-дневного периода лечения, со значительными различиями, отмеченными между группами, получавшими антигистаминные препараты, и группой плацебо начиная со второго дня и далее в течение всего периода лечения.

Холодовая крапивница – довольно редкая форма индуцибельной крапивницы, характеризующаяся зудящими волдырями и/или ангионевротическим отеком из-за активации кожных тучных клеток и высвобождения провоспалительных медиаторов после воздействия холода [35]. Уменьшение симптомов у многих пациентов с холодовой крапивницей требует высоких доз антигистаминных препаратов, до четырех раз превышающих рекомендованную суточную дозу [36]. K. Krause et al. в рандомизированном перекрестном двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании оценивали эффекты стандартной дозы 20 мг и повышения дозировки до 40 и 80 мг биластина на уменьшение кожных симптомов и высвобождения медиатора воспаления после холодовой провокации [37]. В этом исследовании пациенты, страдающие холодовой крапивницей, подтвержденной специальным провокационным тестом, получали плацебо, 20, 40 или 80 мг биластина ежедневно в течение 7 дней. Биластин был эффективен уже в обычных дозах: у пациентов, получавших 20 мг, критический температурный порог (ССТ, самая высокая температура, вызывающая положительный ответ на волдыри) значительно отличался от плацебо (среднее значение ССТ составляло 6 °C в груп-

пе биластина и 18 °C в группе плацебо; $p < 0,0001$), а также различным было количество пациентов, у которых симптомы исчезли ($p = 0,044$). Повышение дозировки было полезным, поскольку медиана СТТ для биластина 80 мг была значительно ниже, чем у 20 мг ($p = 0,003$) и 40 мг ($p = 0,04$). Более того, медиаторы воспаления были значительно уменьшены при приеме 80 мг биластина.

Биластин продемонстрировал эффективность, аналогичную левоцетиризину, у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, и его можно безопасно применять в дозах, в четыре раза превышающих стандартную дозу (80 мг один раз в сутки). В международных рекомендациях доза, в четыре раза превышающая стандартную, указывается как приемлемый вариант лечения крапивницы второй линии. Биластин обычно хорошо переносится как в стандартных, так и в сверхтерапевтических дозах, имеет меньший седативный потенциал, чем другие антигистаминные препараты второго поколения, и не имеет кардиотоксичности [38].

I. Jauregui et al. пришли к выводу, что ежедневное лечение биластином в дозе 20 мг было эффективным для купирования симптомов и улучшения качества жизни пациентов с хронической крапивницей [39]. Баланс эффективности и безопасности биластина особенно полезен, когда для контроля симптомов необходимы дозы выше стандартных. Это особенно важно, когда дозы намного выше, как это часто бывает у пациентов с крапивницей, когда вводятся дозы антигистаминных препаратов, которые в четыре раза превышают стандартную, а безопасность пациента является ключевым требованием при выборе конкретного антигистаминного препарата [40].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Для иллюстрации практического использования биластина в клинической практике ниже представлены два клинических случая.

Пример 1

В 2019 г. в аллергологический кабинет обратилась пациентка М. 32 лет с жалобами на периодические высыпания на коже живота, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся зудом. Они сохранялись от нескольких часов до 3–4 дней. Данное состояние ее беспокоит в течение 1,5–2 лет, в последние несколько месяцев частота обострений значительно увеличилась. Из анамнеза, со слов пациентки, хронических заболеваний нет. Аллергические заболевания отрицает. Наследственность не отягощена. Несколько раз обращалась к терапевтам и дерматологам. По ее словам, врачи диагностировали крапивницу, рекомендовали различные антигистаминные препараты, некоторые советовали ГКС-терапию короткими курсами. Антигистаминные препараты пациентка принимала по 3–7 дней с положительным, но не продолжительным эффектом. Последнее время отмечает отсутствие эффектов от лечения. Также при осмотре пациентки обращает внимание эмоциональная лабильность и негативное отношение к медикаментозному лечению.

Ранее проходила обследование, в анализах без значимых отклонений, уровень общего IgE 67 МЕ/мл (N до 100 МЕ/мл), в клиническом анализе крови без отклонений. После осмотра врачом-дерматовенерологом пациентка была направлена к аллергологу.

Аллергологом проведено лабораторное тестирование-скрининг на основные пыльцевые и бытовые аллергены, в результате PhadiaTop — отрицательно. Уровень сывороточной триптазы и с-реактивный протеин в пределах нормы. Выявлено незначительное увеличение эозинофильного катионного протеина при нормальном уровне эозинофилов в периферической крови.

Выставлен предварительный клинический диагноз «идиопатическая крапивница».

Проведена подробная беседа, разъяснены особенности течения заболевания и основные провоцирующие факторы. Рекомендовано дообследование у эндокринолога по поводу эмоциональной лабильности, при необходимости — обращение к клиническому психологу. Разъяснена необходимость воздерживаться от употребления продуктов с гистаминлиберирующими свойствами.

Ввиду настороженного отношения пациентки к антигистаминным препаратам, с ней проведена разъяснительная беседа об особенностях и механизмах действия этих лекарств. Назначен оригинальный препарат биластин (Никсар) в дозе 20 мг ежедневно в течение месяца.

При контроле через 14 дней пациентка выполняет рекомендации, соблюдает назначенную терапию, негативные эффекты от лекарственных препаратов не отмечает.

На очередном повторном приеме через 3 мес. пациентка отмечает улучшение состояния, рецидивы крапивницы сократились, в течение 2 мес. не возникали. Основной причиной явились стрессовые ситуации на фоне эмоциональной лабильности вследствие небольших нейроэндокринных нарушений.

Таким образом, препарат Никсар в дозировке 20 мг показал хорошую эффективность и отсутствие нежелательных эффектов.

Пример 2

Во втором случае пациент К., мужчина 38 лет. С его слов, более десяти лет страдает различными респираторными симптомами. Вначале пациент отмечал сезонность, однако около 2–3 лет симптомы ринита, конъюнктивита и подкашливание стали беспокоить намного чаще и не связаны с временем года. По представленным данным обследования у пациента выявлена полисенсibilизация к пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам. Ранее наблюдался в аллергологическом кабинете медицинского центра. Пациенту проводилась аллерген-специфическая иммунотерапия с пыльцевыми аллергенами, на фоне лечения отмечалось значительное улучшение, однако полностью симптомы не прекращались. Мужчина регулярно использовал препараты для купирования симптомов, в основном сосудосуживающие, иногда местные глюкокортикостероиды и редко антигистаминные препараты. Постепенно он перестал наблюдаться у врачей, и к настоящему времени более года не обращался за медицинской помощью.

Ввиду усиления симптомов вновь обратился за помощью в клинику. Был осмотрен врачами: терапевтом, оториноларингологом, пульмонологом. Проведено обследование для исключения острых бактериальных и вирусных инфекций. Проведено исследование функции внешнего дыхания, по результатам которой obstructивных и рестриктивных нарушений не выявлено. После осмотра лора подтвержден ринит (на цитогамме преимущественно эозинофильные клетки), также диагностирован постназальный синдром. Учитывая данные анамнеза, жалобы и результаты обследования, пациент передан под наблюдение аллерголога. На приеме основные жалобы пациента: выраженная ринорея и слезотечение, першение в горле, кашель. При повторном аллергологическом обследовании у пациента отмечена поливалентная сенсibilизация, однако в наибольших концентрациях выявлены специфические иммуноглобулины класса Е к бытовым аллергенам.

Клинический диагноз «круглогодичный аллергический ринит, среднетяжелого течения. Поливалентная сенсibilизация».

Учитывая характер заболевания, пациенту объяснена необходимость соблюдения гипоаллергенного быта, выданы подробные письменные рекомендации по соблюдению гипоаллергенного быта. Предложено проведение АСИТ с бытовыми аллергенами. Для купирования симптомов назначена комплексная медикаментозная терапия, включающая топические ГКС и системные антигистаминные препараты. Однако пациент высказал серьезные опасения по поводу использования антигистаминных лекарств ввиду своей профессии. Мужчина работает водителем и не может их использовать, т. к., по инструкции, они могут влиять на активность и внимательность. При более подробном расспросе пациента выяснилось, что ранее он принимал различные препараты, в т. ч. и антигистаминные первого поколения. Ему объяснили, что на данный момент на рынке представлено большое количество различных антигистаминных лекарств, что все они имеют различия и их использование весьма индивидуально. Предложено проведение курса антигистаминными препаратами 2-го поколения, а именно препаратом

биластин (Никсар) в дозе 20 мг ежедневно перед сном в течение 14 дней. Для демонстрации безопасности лечения биластином у водителей пациенту показаны результаты европейского исследования, в котором пациенты на длительной терапии проходили симуляционный экзамен по вождению автомобиля на высоких скоростях (до 250 км/ч). В результате биластин не оказал отрицательного влияния на способность поддерживать заданную траекторию и скорость, а также на уровень внимания и реактивности даже в экстремальных условиях вождения [41].

Таким образом, после разъяснения особенностей назначенной терапии, персонифицированного подхода пациент согласился принимать назначенное лечение. При последующих контрольных визитах нежелательные эффекты не фиксировались. Соблюдение принципов гипоаллергенного быта, максимальное купирование респираторных симптомов позволили начать данному пациенту проведение специфической иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор лекарственной терапии должен проводиться с учетом потребностей и возможностей пациента, а также на основании доказательной базы конкретного препарата. Диагностика и лечение АР и крапивницы любого генеза с использованием современных препаратов позволяют добиваться быстрого купирования симптомов, улучшать качество жизни пациентов, что значительно уменьшает риск развития осложнений. Оригинальный неседативный, длительно действующий антигистаминный препарат биластин (Никсар) обладает высокой степенью аффинности к H1-рецепторам. На основании данных ряда исследований показано, что биластин (Никсар) характеризуется высокой эффективностью купирования симптомов гиперреактивности при различных патологических состояниях, хорошо переносится пациентами и улучшает качество их жизни.



Поступила / Received 16.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2020

Принята в печать / Accepted 02.10.2020

Список литературы

1. Yuksele H., Dinc G., Sakar A., Yilmaz O., Yorgancioglu A., Celik P. et al. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18(1):31–35. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol18issue1/vol18issue01-5.htm>.
2. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2 Suppl):S1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
3. Orhan F., Karakas T., Cakir M., Aksoy A., Baki A., Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban Schoolchildren in the eastern Sea region of Turkey. *J Clin Exp Allergy*. 2009;39(7):1027–1035. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03263.x.
4. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *Российский аллергологический журнал*. 2008;5(6):3–14. doi: 10.36691/RJA1111.
5. Johansson S.G.O., Hourihane J.O'B., Busquet J., Brujinzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahela T. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–824. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x.
6. Johansson S.G.O., Bieber N., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
7. Shabanov D.V., Martynov A.I., Fedoskova T.G., Fedoseeva V.N., Grishina T.I. Modern aspects of hypersensitivity to stinging insects. *Biology Bulletin Reviews*. 2016;6(4):355–363. doi: 10.1134/S207908641604006X.
8. Черешнев В.А., Шмагель К.В. *Иммунология*. М.: Магистр-Пресс; 2013. 448 с.
9. Емельянов А.В. Клиническое применение H1-антигистаминных препаратов. *Медицинский Совет*. 2016;4(4):74–81. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-74-81.
10. Simons F.E.R., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1139–1150.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
11. Кукес В.Г. *Клиническая фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1056 с.
12. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.). *Аллергология: федеральные клинические рекомендации*. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014. 126 с. Режим доступа: http://nrci.ru/docs/allerg_klinrek.pdf.
13. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines-2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.

14. Rossenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(1):10–15. doi: 10.2500/aap.2007.28.2977.
15. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
16. Кубанова А.А. (ред.). *Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии.* М.: ГЭОТАР-Мед; 2003. 1248 с.
17. Greenberger P.A. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):1–6. doi: 10.1186/1939-4551-7-31.
18. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (ред.). *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний.* М.: МЕДпресс-информ; 2008. 736 с.
19. Zuberbier T., Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):196–205. doi: 10.2340/00015555-0240.
20. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. EAACI/GA2LEN guideline definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2006;61:316–320.
21. Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy.* 2002;57(Suppl 75):19–24. doi: 10.1034/j.1398-9995.57.s75.4.x.
22. Radolo 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.
23. Corcóstegui R., Labega L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs in R & D.* 2006;7(4):219–231. doi: 10.2165/00126839-200607040-00002.
24. Alvarez-Mon M., San Antonio E., Lucero M., Sanz E., Ledo F., De la Hera A. Bilastine, a novel antihistamine that preferentially inhibits histamine and interleukin-4 release from human mast cells and granulocytes. *Allergy.* 2009;64(Suppl 90):555.
25. Lucero M.L., Gonzalo A., Ganza A., Leal N., Soengas I., Iloja E. et al. Interactions of bilastine, a new oral H (1) antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol.* 2012;35(Suppl. 1):8–17. doi: 10.3109/01480545.2012.682653.
26. Stubner P., Ziegelmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna challenge chamber (VCC). *Curr Med Res Opin.* 2004;20(6):891–902. doi: 10.1185/030079904125003700.
27. Horak F., Ziegelmayer P., Ziegelmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna challenge chamber. *Inflamm Res.* 2010;59(5):391–398. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4.
28. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009;64(1):158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x.
29. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquet L. et al. 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, parallelgroup study. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(9):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
30. Kowal K., DuBuske L. Bilastine as a potential treatment in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(4):312–316. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4049.
31. Bousquet J., Ansótegui I., Canonica G.W., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Bachert C. et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):131–139. doi: 10.1185/03007995.2011.648263.
32. 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>.
33. Yagami A., Furue M., Togawa M., Saito A., Hide M. One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. *J Dermatol.* 2017;44(4):375–385. doi: 10.1111/1346-8138.13644.
34. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E., Medina I., Wesel F., Uhl P. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy.* 2010;65(4):516–518. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02217.x.
35. Siebenhaar F., Weller K., Mlynec A., Magerl M., Altrichter S., Vieira Dos Santos R. et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(3):241–245. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x.
36. Magerl M., Pisarevskaja D., Staubach P., Martus P., Church M.K., Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H (1)-antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1095–1099. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x.
37. Krause K., Spohr A., Zuberbier T., Church M.K., Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy.* 2013;68(7):921–928. doi: 10.1111/all.12171.
38. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepagaran N., Tantilipikorn P., Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:585–597. doi: 10.2147/TCRM.S105189.
39. Jáuregui I., Ferrer M., Bartra J., del Cuvillo A., Dávila I., Montoro J. et al. Bilastine for the treatment of urticaria. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(11):1537–1544. doi: 10.1517/14656566.2013.800044.
40. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher than standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(1):9–18. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04185.x.
41. Demonte A., Guanti M.B., Liberati S., Biffi A., Fernando F., Fainello M., Pepe P. Bilastine safety in drivers who need antihistamines: new evidence from high-speed simulator driving test on allergic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(3):820–828. doi: 10.26355/eurev_201802_14318.

References

1. Yukse H., Dinc G., Sakar A., Yilmaz O., Yorgancioglu A., Celik P. et al. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(1):31–35. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol18issue1/vol18issue01-5.htm>.
2. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.J., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 Suppl):S1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
3. Orhan F., Karakas T., Cakir M., Aksoy A., Baki A., Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban Schoolchildren in the eastern Sea region of Turkey. *J Clin Exp Allergy.* 2009;39(7):1027–1035. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03263.x.
4. Bogova A.V., Ilina N.I., Luss L.V. Trends in the epidemiological research of allergic diseases prevalence in Russia for the past 10 years. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy.* 2008;5(6):3–14. (In Russ.) doi: 10.36691/RIA1111.
5. Johansson S.G.O., Hourihane J.O'B., Busquet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813–824. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x.
6. Johansson S.G.O., Bieber N., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
7. Shabanov D.V., Martynov A.I., Fedoskova T.G., Fedoseeva V.N., Grishina T.I. Modern aspects of hypersensitivity to stinging insects. *Biology Bulletin Reviews.* 2016;6(4):355–363. doi: 10.1134/S207908641604006X.
8. Chereshev V.A., Shmagel K.V. *Immunology. Textbook for universities.* Moscow: Magistr-Press; 2013. 448 p. (In Russ.)
9. Emelyanov A.V. Clinical use of H1-antihistamines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;4(74):74–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-74-81.
10. Simons F.E.R., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1139–1150.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
11. Kukes V.G. *Clinical pharmacology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1056 p. (In Russ.)
12. Khaitov R.M., Ilina N.I. (eds.). *Allergology: Federal Clinical Guidelines.* Moscow: Farmarus Print Media; 2014. 126 p. (In Russ.) Available at: http://nrcii.ru/docs/allerg_klinrek.pdf.
13. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines-2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
14. Rossenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(1):10–15. doi: 10.2500/aap.2007.28.2977.
15. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
16. Kubanovoy A.A. (ed.). *Therapeutic guide to dermatology and allergology.* Moscow: GEOTAR-Med; 2003. 1248 p. (In Russ.)
17. Greenberger P.A. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):1–6. doi: 10.1186/1939-4551-7-31.
18. Katsambas A.D., Lotti T.M. (eds.). *European Handbook of Dermatological Treatments.* 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2003. 804 p.

19. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):196–205. doi: 10.2340/00015555-0240.
20. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. EAACI/GA2LEN guideline definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2006;61:316–320.
21. Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy*. 2002;57(Suppl 75):19–24. doi: 10.1034/j.1398-9995.57.s75.4.x.
22. Radolo 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.
23. Corcóstegui R., Labeaga L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs in R & D*. 2006;7(4):219–231. doi: 10.2165/00126839-200607040-00002.
24. Alvarez-Mon M., San Antonio E., Lucero M., Sanz E., Ledo F., De la Herra A. Bilastine, a novel antihistamine that preferentially inhibits histamine and interleukin-4 release from human mast cells and granulocytes. *Allergy*. 2009;64(Suppl 90):S55.
25. Lucero M.L., Gonzalo A., Ganza A., Leal N., Soengas I., Iloja E. et al. Interactions of bilastine, a new oral H (1) antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(Suppl. 1):8–17. doi: 10.3109/01480545.2012.682653.
26. Stubner P., Zieglmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna challenge chamber (VCC). *Curr Med Res Opin*. 2004;20(6):891–902. doi: 10.1185/030079904125003700.
27. Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna challenge chamber. *Inflamm Res*. 2010;59(5):391–398. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4.
28. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., Ivan P., Dimitrov V., Gorina M.M. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64:158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x.
29. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquet L. et al. 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.
30. Kowal K., DuBuske L. Bilastine as a potential treatment in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(4):312–316. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4049.
31. Bousquet J., Ansótegui I., Canonica G.W., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Bachert C. et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):131–139. doi: 10.1185/03007995.2011.648263.
32. 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>.
33. Yagami A., Furue M., Togawa M., Saito A., Hide M. One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. *J Dermatol*. 2017;44(4):375–385. doi: 10.1111/1346-8138.13644.
34. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E., Medina I., Wesel F., Uhl P. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010;65(4):516–518. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02217.x.
35. Siebenhaar F., Weller K., Mlynsek A., Magerl M., Altrichter S., Vieira Dos Santos R. et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(3):241–245. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x.
36. Magerl M., Pisarevskaja D., Staubach P., Martus P., Church M.K., Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H (1)-antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1095–1099. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x.
37. Krause K., Spohr A., Zuberbier T., Church M.K., Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*. 2013;68(7):921–928. doi: 10.1111/all.12171.
38. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N., Tantilipikorn P., Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:585–597. doi: 10.2147/TCRM.S105189.
39. Jáuregui I., Ferrer M., Bartra J., del Cuvillo A., Dávila I., Montoro J. et al. Bilastine for the treatment of urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(11):1537–1544. doi: 10.1517/14656566.2013.800044.
40. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher than standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(1):9–18. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04185.x.
41. Demonte A., Guanti M.B., Liberati S., Biffi A., Fernando F., Fainello M., Pepe P. Bilastine safety in drivers who need antihistamines: new evidence from high-speed simulator driving test on allergic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(3):820–828. doi: 10.26355/eurrev_201802_14318.

Информация об авторах:

Шабанов Дмитрий Владимирович, врач аллерголог-иммунолог, врач клинической лабораторной диагностики, научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов аллергии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; сотрудник кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: dr.shabanov@gmail.com

Лутковская Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: lutkovskaya_je@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry V. Shabanov, Allergist-Immunologist, Clinical Laboratory Diagnostic Specialist, Research associate at the Laboratory of molecular mechanisms of Allergy, Federal State Budgetary Institute “National Research Center – Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; senior laboratory assistant of the Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: dr.shabanov@gmail.com

Julia E. Lutkovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Allergist Immunologist, assistant of the Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: lutkovskaya_je@mail.ru