

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1462>

Современные H₁-антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в центре внимания биластин

© А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, Е.В. Лешенкова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

H₁-антигистаминные препараты II поколения рекомендованы международными и национальными документами для ступенчатой терапии сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей. Они достоверно уменьшают выраженность назальных и глазных симптомов ринита, а также улучшают качество жизни пациентов.

К числу современных H₁-антигистаминных препаратов относится биластин, который является производным пиперидина. Он обладает сильным и селективным воздействием на H₁-рецепторы, быстрым началом и большой продолжительностью действия, эффективностью в отношении назальных и глазных симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита. Биластин не имеет клинически значимого печёночного метаболизма, характеризуется высоким профилем безопасности (отсутствие седативного эффекта, влияния на когнитивные функции, кардиотоксичности, взаимодействия с алкоголем и бензодиазепинами в обычных и высоких дозах). К нему не развивается тахифилаксия при длительном (до 1 года) приёме. Препарат зарегистрирован для клинического применения у взрослых и детей с 12 лет. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что биластин обладает свойствами, предъявляемыми международными руководствами к современным H₁-антигистаминным препаратам.

Ключевые слова: аллергический ринит; антигистаминные препараты II поколения; биластин

Для цитирования: Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Лешенкова Е.В. Современные H₁-антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в центре внимания биластин // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 66–76. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1462>

Modern H₁-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: focus on bilastine

© A.V. Emelyanov, G.R. Sergeeva, E.V. Leshenkova

North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The second generation of H₁-antihistamines is approved for the stepwise treatment of seasonal and perennial allergic rhinitis in adults and children by international and national guidelines. They reduce the severity of nasal and ocular symptoms of rhinitis and improve the quality of life of patients.

Bilastine, a piperidine derivative, is a novel H₁-antihistamine. It has a potent and selective effect on H₁-receptors and a rapid onset and long duration of action and substantially reduces nasal and ocular symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis. Bilastine has no clinically substantial hepatic metabolism and has a high safety profile: it has no sedative effect, does not affect cognitive functions, has no cardiotoxic effects, and does not interact with alcohol and benzodiazepines in normal and high doses. Tachyphylaxis does not develop despite long-term (up to 1 year) use.

Bilastine is registered for clinical use in adults and children aged >12 years. The results of clinical and experimental studies have demonstrated that bilastine has many of the features of modern H₁-antihistamines recommended by international guidelines.

Keywords: Rhinitis; allergic; histamine antagonists; bilastine

For citation: Emelyanov AV, Sergeeva GR, Leshenkova EV. Modern H₁-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: focus on bilastine. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):66–76. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1462>

Статья поступила 25.05.2021
Received: 25.05.2021

Принята к печати 02.06.2021
Accepted: 02.06.2021

Опубликована 10.06.2021
Published: 10.06.2021

Введение

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространённым аллергическим заболеванием, которым страдают около 500 млн человек в мире. АР может развиваться в любом возрасте, хотя чаще наблюдается у детей, подростков и молодых.

Известно, что АР существенно снижает качество жизни пациентов (работоспособность, способность к обучению и др.), способствует развитию патологии ЛОР-органов (синусита, среднего отита, евстахиита, инфекций верхних дыхательных путей и др.). В последние годы убедительно доказана его связь с бронхиальной астмой (БА). Показано, что АР и БА являются единым заболеванием объединённых дыхательных путей. АР, вероятно, представляет его начальную стадию, которая может прогрессировать и приводить к развитию астмы. Эти положения отражены в документе ВОЗ «Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)», впервые опубликованном в 2001 г. Последняя его версия была выпущена в 2020 г. [1, 2].

Классификация и механизмы развития аллергического ринита

АР — это хроническое иммуноглобулин-(Ig) E-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа, проявляющееся зудом, чиханием, ринореей и затруднением носового дыхания. Эти симптомы обратимы спонтанно или под влиянием лечения. Для постановки диагноза АР сочетание у больного всех перечисленных выше проявлений необязательно [1, 3].

В классификации АР предусмотрено выделение интермиттирующего и персистирующего, а также сезонного и круглогодичного АР. По тяжести течения различают лёгкий, средней тяжести, тяжёлый АР, по уровню контроля симптомов — контролируемый, частично контролируемый и неконтролируемый [1–3].

Согласно документу PRACTALL, контроль АР включает в себя отсутствие симптомов заболевания, нарушений сна и дневной активности, нормальные показатели назальной проходимости в течение последних 4 нед. [3].

В последние годы для оценки контроля АР была предложена более простая визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [4]. Она представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см, на которой пациент отмечает вертикальной чертой оценку влияния болезни на своё самочувствие, выраженную в баллах. ВАШ отвечает на вопрос «Насколько симптомы АР беспокоят Вас сегодня?» и может быть оценена от «0» (совсем не беспокоят) до «10» (выраженно беспокоят). ВАШ предусматривает следующие критерии оценки контроля АР: менее 2 — хорошо контролируемый, от 2 до 5 —

частично контролируемый, более 5 — неконтролируемый. Эти критерии контроля использованы в последней версии документа ARIA [2].

Клиническим проявлениям болезни предшествует период сенсибилизации, в течение которого ингаляционные аллергены (пыльца растений, клещ домашней пыли и др.), обладающие фактором проницаемости, достигают антигенпрезентирующих клеток (клеток Лангерганса и макрофагов). После расщепления аллергенов эти клетки представляют их антигенные детерминанты Т-лимфоцитам хелперам, из которых образуются Т-лимфоциты хелперы 2-го типа. Они продуцируют цитокины, отвечающие за синтез IgE плазматическими клетками (интерлейкины 4 и 13) и активацию эозинофилов (интерлейкины 3, 5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, RANTES). IgE за счёт длинного Fc-фрагмента фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов слизистых оболочек дыхательных путей. Собственно аллергическая реакция начинается со связывания ингаляционных аллергенов с реакинами, при котором каждый антиген взаимодействует с двумя молекулами антител. Это является стимулом для секреции тучными клетками преформированных (гистамина, хемотаксических факторов, химазы, триптазы, гепарина и др.) и вновь образующихся медиаторов (лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др.) аллергии. В результате возникают клинические симптомы ранней фазы (через 15–20 мин) аллергической реакции. К их числу относятся зуд, чихание, ринорея и заложенность носа. Центральная роль в их развитии принадлежит гистамину, стимулирующему H₁-гистаминовые рецепторы.

Спустя 4–6 ч после контакта с аллергеном формируется поздняя фаза реакции, в которой участвуют эозинофилы, базофилы, лимфоциты. Накопление этих клеток, обусловленное молекулами адгезии, приводит к развитию аллергического воспаления, ответственного за гиперреактивность слизистой оболочки носа в ответ на действие различных факторов внешней среды. Центральную роль в его формировании отводят эозинофилам. Их избыток в тканях обусловлен повышением продукции в костном мозге, увеличением продолжительности жизни, активацией прилипания к сосудистому эндотелию и повышением хемотаксиса [3].

В последние годы в качестве самостоятельного фенотипа предложено выделять локальный аллергический ринит. Предполагается, что он обусловлен местной продукцией IgE в слизистой оболочке полости носа. Для него характерно отсутствие признаков системной сенсибилизации (отрицательные кожные пробы, отсутствие аллерген специфических IgE в крови). В ряде случаев у детей и взрослых классический АР может сочетаться с локальным («двойной» АР) [5].

Алгоритм диагностики локального АР предусматривает использование назального провокационного теста или теста активации базофилов с аллергенами, выбор которых осуществляется на основании данных аллергологического анамнеза [5].

Лечение аллергического ринита

Целью лечения АР является достижение полного контроля над симптомами, предотвращение прогрессирования заболевания, профилактика БА и развития осложнений (медикаментозного ринита, синуситов, постназальной аспирации, среднего отита, нарушения сна, когнитивных функций и др.) [2].

При онлайн-опросе 328 взрослых в Российской Федерации с использованием шкалы ВАШ было установлено, что большинство респондентов страдали неконтролируемым АР. Их приоритетным выбором являлись H_1 -антигистаминные препараты, независимо от рекомендации врача [6].

Для лечения АР рекомендуется терапия, состоящая из четырёх ступеней. Её принцип заключается в переходе на ступень вверх (step-up) при отсутствии контроля симптомов АР и переходе на ступень вниз (step-down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР [3]. Экспертами ARIA (2020) был предложен алгоритм для выбора ступени лечения с учётом ВАШ [2].

В международных и национальных согласительных документах для лечения АР рекомендованы H_1 -антигистаминные препараты II поколения (пероральные и топические), интраназальные глюкокортикоиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, кромоны (интраназальные и глазные), анти-IgE (омализумаб), аллергенспецифическая иммунотерапия (сублингвальная и подкожная). В качестве скоромощных средств предусмотрено назначение деконгестантов, топических холинолитиков и пероральных глюкокортикоидов [1–3, 7].

Средствами первого ряда для многих пациентов являются H_1 -антигистаминные препараты II поколения, которые назначаются на 2–4 нед. Всем пациентам с АР при первичном обращении и через 2–4 нед. от начала лечения рекомендуется оценить уровень контроля для определения ступени лечения, оценки его эффективности и целесообразности изменения стартовой терапии.

Международные и национальные согласительные документы предусматривают назначение как монотерапии неседативными H_1 -антигистаминными препаратами, так и использование их в комбинации с другими средствами при лечении АР различной степени тяжести [1–3, 7].

H_1 -антигистаминные препараты используются в медицине много лет. Они были синтезированы в 1937 г. французскими учёными А. Staub и D. Vouvet. Первыми в клиническую практику были введены препараты I поколения, хорошо проникающие

через гематоэнцефалический барьер и обладающие многочисленными побочными эффектами (седативным, снотворным, влиянием на когнитивные функции, холинолитическим, действием на серотониновые рецепторы и др.). Позднее, в 80-е годы XX века появились H_1 -антигистаминные препараты II поколения, не обладающие седативным эффектом и влиянием на когнитивные функции в терапевтических дозах за счёт плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер. Это обусловлено их липофобностью, наличием электростатического заряда и удалением из центральной нервной системы (ЦНС) транспортными белками (Р-гликопротеином). При приёме внутрь препараты II поколения, как правило, связываются менее чем с 20% центральных H_1 -рецепторов [8]. Эти средства характеризуются высокой селективностью в отношении H_1 -рецепторов гистамина, в связи с чем не обладают М-холинолитической и адренолитической активностью (не вызывают сухости во рту, тахикардии, расстройства аккомодации, повышения внутриглазного давления, вязкости мокроты при бронхиальной астме). Первые представители неседативных H_1 -антигистаминных препаратов (терфенадин и астемизол) в настоящее время не используются из-за их способности удлинять интервал Q-T и вызывать угрожающие жизни нарушения сердечного ритма (желудочковые экстрасистолы по типу «пируэта» и фибрилляцию желудочков).

Основные представители H_1 -антигистаминных препаратов приведены в табл. 1.

К сожалению, несмотря на существующие национальные и международные рекомендации, H_1 -антигистаминные средства I поколения продолжают широко использоваться в лечении различных заболеваний (аллергического ринита, хронической крапивницы, бессонницы и др.) в реальной клинической практике. Вместе с тем более 10 лет назад ведущие эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии опубликовали документ, в котором суммируются данные о безопасности этих средств [9]:

- 1) существующие H_1 -антигистаминные препараты I поколения отрицательно влияют на сон (фазу быстрого движения глазных яблок), способность к обучению и работоспособность пациентов;
- 2) их приём связан с различными (дорожно-транспортными, воздушно-транспортными и водно-транспортными) происшествиями;
- 3) негативное влияние на ЦНС наблюдается при использовании даже минимальных доз препаратов I поколения: хлорфенирамин 4 мг, дифенгидрамин 25 мг, прометазин 10 мг, трипролидин 5 мг;
- 4) их эффект на ЦНС такой же, как при приёме алкоголя и седативных препаратов (бензодиазепинов и др.), и усиливается при одновременном приёме с ними;

Таблица 1. Классификация H₁-антигистаминных препаратов по химической структуре [9]**Table 1. Classification of H₁-antihistamine medications based on their chemical structure [9]**

Классы	I поколение	II поколение
Алкиламины	Хлорфенирамин, бромфенирамин, фенирамин, диметинден, трипролидин	Аквивастин
Пиперазины	Гидроксизин, оксатомид, буклизин, циклизин	Цетиризин, левоцетиризин
Пиперидины	Кетотифен, дифенилпиралин, ципрогептадин, азатадин	Терфенадин*, астемизол*, дезлоратадин, лоратадин, фексофенадин, эбастин, алкафтадин, мизоластин, рупатадин, биластин
Этаноламины	Дифенгидрамин, клемастин, карбиноксамин и др.	-
Этилендиамины	Антазолин, пириламин, хлоропирамин	-
Фенотиазины	Прометазин, меквитазин	-
Хинуклидилы	Квифенадин, сехифенадин	-
Другие	Доксепин	Азеластин, эмедастин, эпинастин, левокабастин, олопатадин

Примечание. * Препараты, не используемые в клинической практике из-за кардиотоксичности. Доксепин, обладающий анти-H₁ и анти-H₂ действием, относится к классу трициклических антидепрессантов.

Note. * Drugs not used in clinical practice due to cardiotoxicity. Doxepin, which has anti-H₁ and anti-H₂ effects, belongs to the class of tricyclic antidepressants.

- 5) приём классических H₁-антигистаминных препаратов на ночь не гарантирует отсутствие их влияния на когнитивные функции на следующий день ввиду длительного периода полувыведения, поэтому нецелесообразно комбинировать приём H₁-антигистаминных средств II (утром) и I (вечером) поколения, что часто используется в клинической практике (например, при лечении зудящих дерматозов);
- 6) существуют категории пациентов, особенно чувствительные к побочным эффектам препаратов I поколения: женщины; пожилые; лица с нарушением функции печени и почек, заболеваниями ЦНС;
- 7) толерантность к негативным психотропным эффектам, как правило, не развивается;
- 8) приём H₁-антигистаминных препаратов I поколения в высоких дозах может стать причиной смерти новорождённых и детей раннего возраста, а также суицидальных попыток у подростков и взрослых;
- 9) их высокие дозы обладают кардиотоксичными свойствами (нарушают реполяризацию миокарда желудочков).

В отличие от препаратов I поколения, эффективность и безопасность современных H₁-антигистаминных средств доказана в большом числе двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, соответствующих строгим требованиям доказательной медицины. В них осуществлялось тестирование различных доз этих препаратов, оценивались их сравнительная активность, качество

жизни пациентов, проводился также анализ эффективности и безопасности у особых групп больных (новорождённые, дети, пожилые) [10].

H₁-антигистаминные препараты II поколения характеризуются целым рядом преимуществ по сравнению с классическими средствами: отсутствием седативного, снотворного эффекта и влияния на когнитивные функции пациентов в терапевтических дозах (см выше); селективным связыванием с H₁-рецепторами; быстрым началом действия (как правило, через 0,5–1 ч после приёма) и его продолжительностью до 24 ч; возможностью приёма 1 раз в сутки; отсутствием привыкания к ним при длительном применении [10].

Показано, что H₁-антигистаминные препараты II поколения у пациентов с АР достоверно уменьшают выраженность ринореи, зуда, чихания, глазных симптомов (зуд, слезотечение, гиперемия конъюнктивы), но оказывают меньший эффект на заложенность носа. Они значительно улучшают качество жизни больных. Их терапевтическая эффективность выше, чем у кромонов, но ниже, чем у интраназальных глюкокортикоидов [1, 2]. Неседативные H₁-антигистаминные средства можно использовать в комбинации с другими препаратами для лечения АР и БА (топическими глюкокортикоидами, кромонами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и др.).

В Российской Федерации в настоящее время для лечения АР зарегистрированы пероральные (лоратадин, цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин, эбастин, рупатадин и би-

ластин) и топические (азеластин, левокабастин, олопатадин) H_1 -антигистаминные препараты II поколения. Пероральные средства выпускаются в виде таблеток, сиропа, капель и сублингвальных таблеток для быстрого рассасывания (эбастин, дезлоратадин). У этих препаратов имеются некоторые отличия. Например, цетиризин может вызывать сонливость у части пациентов; фексофенадин имеет несколько меньшую длительность действия, и в ряде случаев может потребоваться двукратный его приём в течение суток; эбастин и рупатадин интенсивно метаболизируются в печени группой ферментов, принадлежащих системе цитохрома P450, что требуется учитывать при одновременном приёме нескольких лекарственных средств.

Эффективность и безопасность биластина при аллергическом рините

Биластин относится к числу последних препаратов, зарегистрированных для лечения АР. По механизму действия он является обратным агонистом H_1 -рецепторов, т.е. стабилизирует их в неактивном состоянии [11].

В культуре клеток биластин дозозависимо подавлял экспрессию генов H_1 -рецепторов. Это предполагает возможность снижения их базального уровня в слизистой оболочке полости носа при предсезонной профилактике АР, что может приводить к уменьшению выраженности симптомов во время пика пыления растений [11].

Биластин быстро всасывается при пероральном приёме. Время достижения его максимальной концентрации в крови составляет 1,3 ч, биодоступность — 61%, связывание с белками плазмы — 84–90%. Пища уменьшает всасывание препарата примерно на 30%, в связи с чем препарат рекомендуется принимать за 1 ч до или через 2 ч после еды [12].

В исследованиях *in vitro* показано, что биластин обладает высокой селективностью в отношении H_1 -гистаминовых рецепторов и не оказывает влияния на серотониновые, мускариновые M_3 -рецепторы, адренорецепторы, H_2 - и H_3 -рецепторы [13]. Он незначительно метаболизируется в печени, в связи с чем у него нет клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами, являющимися субстратом для системы цитохрома P450 (макролидными антибиотиками, противогрибковыми препаратами и др.). Около 95% препарата выделяется в неизменном виде с мочой (33%) и калом (67%). У пациентов с нарушением функции печени и почек, а также пожилых коррекции дозы не требуется [12].

Исследования в провокационной камере с пыльцой растений показали, что биластин при приеме *per os* характеризуется быстрым (в течение часа) началом действия, продолжительность которого составляет до 24–26 ч [14]. В связи с этим при утреннем

приёме накануне пациент оказывается защищённым от симптомов заболевания утром следующего дня.

Результатами исследования, выполненного с участием 12 здоровых лиц с использованием позиционно-эмиссионной томографии, показано, что биластин при однократном приёме дозы 20 мг практически не связывается с центральными H_1 -рецепторами [8]. В отличие от H_1 -антигистаминных препаратов I поколения, он не усиливает эффекты этанола и бензодиазепинов на ЦНС [15]. В клинических исследованиях препарат в дозе до 40 мг/сут не влиял на психомоторную деятельность, способность здоровых добровольцев управлять автомобилем в стандартном тесте по вождению [16] и выполнять задания по управлению самолётом в условиях гипоксемии [17]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было показано, что биластин (20 мг), в отличие от цетиризина (10 мг), не оказывал влияния на когнитивные функции 33 здоровых людей в обычных условиях и при гипоксии на уровне 4000 м, создаваемой в специальной гипобарической камере [18]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния биластина на ЦНС как в обычных, так и экстремальных условиях. Это позволяет отнести его к числу препаратов с доказанным отсутствием седативного эффекта.

В исследовании с участием 30 здоровых добровольцев было показано, что биластин в дозах от 20 до 100 мг не оказывает влияния на продолжительность интервала Q-T на электрокардиограмме, не вызывает нарушений реполяризации желудочков и изменений сердечного ритма [19, 20].

Эффективность и безопасность биластина (20 мг/сут) по сравнению с плацебо и другими H_1 -антигистаминными препаратами при сезонном АР (САР) и круглогодичном АР (КАР) была подтверждена в 6 основных плацебоконтролируемых исследованиях (табл. 2), продолжавшихся в периоды от 2 нед. до 1 года. В качестве препаратов сравнения в них использовались цетиризин (10 мг/сут), дезлоратадин (5 мг/сут), фексофенадин (60 мг 2 раза в сутки). Первичным критерием эффективности лечения было изменение индекса назальных и неназальных симптомов.

Результаты выполненных исследований (см. табл. 2) свидетельствуют о том, что эффективность биластина соответствует таковой других современных H_1 -антигистаминных препаратов, при этом профиль его безопасности сопоставим с плацебо.

При длительном приёме (до 12 мес) клинические эффекты и спектр безопасности биластина существенно не изменяются [23, 25], что имеет большое значение при лечении КАР.

Известно, что АР оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациентов, нарушая их сон, дневную активность и вызывая сексуальную

Таблица 2. Основные исследования биластина у взрослых и детей с сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом
Table 2. Clinical trials of bilastine in patients with seasonal allergic rhinitis and perennial allergic rhinitis

Автор / год публикации	Количество пациентов и нозология	Тип исследования и длительность лечения	Результаты
Kuna P. и соавт., 2009 [21]	САР n=681	Плацебо, биластин 20 мг, цетиризин 10 мг, назначаемые перорально, 1 раз в день в течение 14 дней	Существенно лучше плацебо и сопоставимо с цетиризином в лечении симптомов САР. Меньше общее число нежелательных явлений, сонливости, усталости и связанных с препаратом нежелательных явлений по сравнению с цетиризином
Bachert C. и соавт., 2009 [22]	САР n=721	Плацебо, биластин 20 мг, дезлоратадин 5 мг, используемые перорально, 1 раз в день в течение 14 дней	Биластин более эффективен по сравнению с плацебо и сопоставим с дезлоратадином по эффективности и безопасности
Sastre J. и соавт., 2012 [23]	КАР n=650	Плацебо, биластин 20 мг, цетиризин 10 мг, назначаемые перорально, 1 раз в день в течение 14 дней. У 513 пациентов лечение продолжалось в открытой фазе в течение 1 года для оценки безопасности биластина в дозе 20 мг	Post-hoc-анализ показал, что биластин и цетиризин имели сходную эффективность и были более эффективны, чем плацебо. Биластин был безопасен и хорошо переносился в течение 1 года лечения
Okubo K. и соавт., 2017 [24]	КАР n=765	Плацебо, биластин 20 мг, используемые перорально, 1 раз в день в течение 14 дней. Фексофенадин 60 мг <i>per os</i> 2 раза в день в течение 14 дней	По эффективности биластин значительно превосходил плацебо и был сопоставим с фексофенадином. Биластин продемонстрировал быстрое начало действия, и в первый день лечения общая шкала назальных симптомов снижалась в большей степени, чем при использовании фексофенадина
Okubo K. и соавт., 2017 [25]	САР / n=58 КАР / n=64	Биластин 20 мг <i>per os</i> в течение 12 нед. (при САР и КАР) и одного года (только КАР)	Биластин был безопасным, хорошо переносимым и эффективным препаратом у пациентов с САР и КАР. Наблюдаемое улучшение сохранялось в течение 1 года у пациентов с КАР, без уменьшения эффективности препарата
Novak Z. и соавт., 2016 [26]	АР или хроническая крапивница n=509 (дети от 2 до 12 лет)	Плацебо, биластин 10 мг, назначались перорально в течение 12 нед.	Биластин имел профиль безопасности и переносимости, сопоставимый с плацебо

Примечание. САР/КАР — сезонный/круглогодичный аллергический ринит.

Note. САР/КАР — seasonal/perennial allergic rhinitis.

дисфункцию [27, 28]. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что биластин (20 мг/сут) по сравнению с плацебо существенно улучшает качество жизни больных. Его эффективность в отношении качества жизни была такой же, как у лоратадина (10 мг/сут) и дезлоратадина (5 мг/сут) [29, 30].

Исследования биластина у детей

В основные клинические исследования биластина помимо взрослых были включены 198 детей в возрасте от 12 до 18 лет, из которых 81 получал препарат в дозе 20 мг/сут, при этом 68 человек лечились им

в течение 12 мес [31]. Эффективность и безопасность биластина позволила зарегистрировать его для лечения детей этой возрастной группы.

Позднее в европейских странах препарат был одобрен для клинического применения у детей в возрасте от 6 до 11 лет (при массе тела 20 кг и более). Основанием для этого послужили результаты педиатрической программы изучения биластина, включавшей исследования его фармакокинетики и безопасности у детей этой возрастной группы.

Фармакокинетические исследования показали эквивалентность дозы 10 мг в этой возрастной группе и дозы 20 мг у взрослых и подростков [32, 33].

Безопасность биластина изучалась у 509 детей в возрасте от 2 до 11 лет, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом или хронической крапивницей [26]. Большинство участников (80%) этого исследования были в возрасте от 6 до 11 лет, они получали растворимые во рту таблетки по 10 мг или плацебо в течение 12 нед.

Результаты этого исследования показали сопоставимость частоты побочных эффектов в группах детей, лечившихся биластином в дозе 10 мг и плацебо [26].

В настоящее время в странах Европы существуют 2 формы выпуска препарата для детей в возрасте от 6 до 11 лет: растворимые во рту таблетки по 10 мг и раствор (2,5 мг/мл) [34, 35]. В Российской Федерации эти лекарственные формы не зарегистрированы.

Исследования биластина в реальной клинической практике

Исследования в реальной клинической практике позволяют более объективно оценить эффективность и безопасность препаратов, а также выявить неудовлетворённые потребности обычных больных.

В обсервационном многоцентровом исследовании (Франция) с участием 237 врачей-аллергологов и 1080 пациентов с преимущественно среднетяжёлым и тяжёлым течением АР (82%) показано, что основным критерием назначения H_1 -антигистаминных препаратов и прекращения лечения была их эффективность. Большинству пациентов (89,9%) был назначен биластин, реже — эбастин (4,8%) и дезлоратадин (1,9%). В результате 10-дневного лечения эффект был отмечен у 86,1% больных. Среди ранее получавших другую терапию 67,9% пациентов считали, что новый препарат (как правило, биластин) был более эффективным. Нежелательные явления (сонливость, усталость, головная боль, сухость во рту) отмечены у 6,1% пациентов. Для купирования симптомов АР в среднем требовалось 6 дней. Эффект действия лечения быстрее проявлялся у пациентов с сопутствующим аллергическим конъюнктивитом [36].

В проспективное обсервационное наблюдение BENEFICA [37] было включено 3089 пациентов с АР, подавляющее большинство которых получали терапию биластином в течение 2 нед. У них оценивался индекс преимуществ больного АР, состоящий из 2 частей: ожидания пациента от лечения (влияние на симптомы заболевания, воздействие на социальную жизнь, эмоциональный статус) и оценка полученных выгод от терапии. Индекс преимуществ пациента с АР у участников составил $2,7 \pm 0,8$ (при пороговом значении 1), при этом у них наблюдалось достоверное улучшение качества жизни.

В последние годы опубликована серия клинических случаев о положительном опыте использования биластина в реальной клинической практике

у пациентов в возрасте от 9 до 76 лет, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом, хронической спонтанной и индуцированной крапивницей, а также уртикарным васкулитом [38].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент Х., 38 лет, научный работник, обратился с жалобами на зуд, чихание, слизистые выделения и заложенность носа, ощущения песка в глазах и слезотечение, нарушение сна и работоспособности, которые возникли около недели назад. Шкала ВАШ 8 баллов.

При сборе анамнеза заболевания было установлено, что его длительность составляет 2 года. Впервые отметил появление вышеперечисленных симптомов весной (в апреле-мае). В первый год обратился к оториноларингологу, которым был поставлен диагноз «вазомоторный ринит» и назначен спрей, содержащий мометазона фураат. Лечение этим препаратом был вынужден прекратить из-за появления кровянистых выделений из носа.

Наследственность отягощена. У родного брата и сына диагностированы аллергический ринит и бронхиальная астма.

Аллергологический анамнез: признаки пыльцевой аллергии, наиболее вероятно сенсibilизация к пыльце берёзы.

Профессиональных вредностей нет. Вредных привычек не имеет.

При объективном обследовании отмечались отёчная слизистая оболочка носа, гиперемия конъюнктивы глаз. Дыхание в лёгких везикулярное, хрипов нет.

В клиническом анализе крови отмечалась эозинофилия (10%).

Спирография: нормальные показатели бронхиальной проходимости, проба с сальбутамолом отрицательна.

Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) 30 (норма до 25) ppb, назальный NO 1500 (норма до 1000) ppb.

На компьютерной томограмме придаточных пазух носа патологических изменений не обнаружено.

В связи с выраженными клиническими симптомами постановка кожных проб с аллергенами была невозможна. В сыворотке крови выявлена повышенная концентрация специфического IgE к пыльце берёзы.

На основании клинической картины заболевания и данных дополнительного обследования был поставлен диагноз: «Аллергический риноконъюнктивит, интермиттирующий, тяжёлое течение, неконтролируемый. Аллергия к пыльце берёзы».

В связи с плохой переносимостью интраназальных глюкокортикоидов назначен биластин в дозе 20 мг 1 раз в день.

При повторном визите через 10 дней от начала приёма препарата отмечен выраженный положительный клинический эффект (уменьшилась выраженность назальных и глазных симптомов заболевания, нормализовался сон и работоспособность), шкала ВАШ 2 балла, FeNO 25 ppb, назальный NO 1200 ppb. Пациенту было рекомендовано продолжить лечение биластином в дозе 20 мг/сут в течение 2 мес. Осенью планируется проведение предсезонно-сезонной аллерген специфической иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы.

Заключение

Таким образом, результаты выполненных контролируемых клинических исследований и данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что биластин обладает многими свойствами современного H₁-антигистаминного препарата II поколения, описанными в документе ARIA [1]: сильное и селективное воздействие на H₁-рецепторы, быстрое начало и большая продолжительность действия, эффективность в лечении САР и КАР. Биластин не имеет клинически значимого печёночного метаболизма, характеризуется высоким профилем безопасности и отсутствием развития тахифилаксии при длительном приёме.

В настоящее время биластин зарегистрирован в Российской Федерации в дозе 20 мг, назначаемой 1 раз сутки, для лечения АРУ взрослых и детей с 12 лет.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании и публикации статьи.

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. А.В. Емельянов — подготовка и написание текста статьи, редактирование статьи; Г.Р. Сергеева, Е.В. Лешенкова — подготовка и написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. A. V. Emelyanov — preparation, writing and editing of the article; G. R. Sergeeva — preparation and writing of the article; E. V. Leshenkova — preparation and writing of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work,

acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных в «Российском аллергологическом журнале».

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 108, N 5, suppl. P. 147-334. doi: 10.1067/mai.2001.118891
2. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al.; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 145, N 1. P. 70–80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
3. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 5. P. 474–494. doi: 10.1111/all.12573
4. Bousquet P.J., Combescure C., Klossek J.M., et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 123, N 6. P. 1349–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.033
5. Eguiluz-Gracia I., Testera-Montes A., Rondon C. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of local allergic rhinitis // *Allergy*. 2021. doi: 10.1111/all.14848
6. Ненашева Н.М., Шиленкова В.В. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса // *PMЖ «Медицинское обозрение»*. 2021. Т. 51, № 1. С. 25–31. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-25-31
7. Польшнер С.А. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит // *Российский Аллергологический Журнал*. 2017. Т. 14, № 2. С. 47–54. doi: 10.36691/RJA323
8. Farre M., Perez-Manna C., Papaseit E., et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H₁-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers // *Br J Clin Pharm*. 2014. Vol. 78, N 5. P. 970–980. doi: 10.1111/bcp.12421
9. Church M.K., Maurer M., Simons F.E., et al. Risk of first generation H₁-antihistamines: a GA(2)LEN position paper // *Allergy*. 2010. Vol. 65, N 4. P. 459-466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
10. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H₁-antihistamines: Celebrating a century of progress // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128, N 6. P. 1139–1150. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005
11. Mizuguchi H., Wakugawa T., Sadakata H., et al. Elucidation of inverse agonist activity of bilastine // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, N 6. P. 525. doi: 10.3390/pharmaceutics12060525

12. Church M.K., Tiongco-Recto M., Ridolo E., Novák Z. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies // *Current Medical Research and Opinion*. 2020. N 36. P. 445–454. doi: 10.1080/03007995.2019.1681134
13. Corcóstegui R., Labeaga L., Innerarity A., et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H₁ receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity // *Drugs R D*. 2005. Vol. 6, N 6. P. 371–384. doi: 10.2165/00126839-200506060-00005
14. 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. Vol. 59, N 5. P. 391–398. doi: 10.1007/s00011-009-0117-4
15. Garcia-Gea C., Martinez J., Ballester M.R., et al. Psychomotor and subjective effects of bilastine, hydroxyzine, and cetirizine, in combination with alcohol: a randomized, double-blind, crossover, and positive-controlled and placebo-controlled Phase I clinical trials // *Hum Psychopharmacol*. 2014. Vol. 29, N 2. P. 120–132. doi: 10.1002/hup.2378
16. Garcia-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonijoan R., et al. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H₁-antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments // *J Clin Psychopharmacol*. 2008. Vol. 28, N 6. P. 675–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818b2091
17. Valk P.J., Simons R., Jetten A.M., et al. Cognitive performance effects of bilastine 20 mg during 6 hours at 8000 ft cabin altitude // *Aerosp Med Hum Perform*. 2016. Vol. 87, N 7. P. 622–627. doi: 10.3357/AMHP.4522.2016
18. Reményi A., Grósz A., Szabó S.A., et al. Comparative study of the effect of bilastine and cetirizine on cognitive functions at ground level and at an altitude of 4,000 m simulated in hypobaric chamber: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study // *Expert Opinion Drug Saf*. 2018. Vol. 17, N 9. P. 859–868 doi: 10.1080/14740338.2018.1502268
19. Tyl B., Kabbaj M., Azzam S., et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough qt study (TQTS) with QTConcentration analysis // *J Clin Pharm*. 2013. Vol. 52, N 6. P. 893–903. doi: 10.1177/0091270011407191
20. Graff C., Struijk J., Kanters J.K., et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study // *Clin Drug Investig*. 2012. Vol. 32, N 5. P. 339–351. doi: 10.2165/11599270-000000000-00000
21. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., et al.; 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. Vol. 39, N 9. P. 1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x
22. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., et al.; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 1. P. 158–165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01813.x
23. Sastre J., Mullol J., Valero A., et al.; Bilastine Study Group Collaborators. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis // *Curr Med Res Opin*. 2012. Vol. 28, N 1. P. 121–130. doi: 10.1185/03007995.2011.640667
24. Okubo K., Gotoh M., Asako M., 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. Vol. 66, N 1. P. 97–105. doi: 10.1016/j.alit.2016.05.014
25. Okubo K., Gotoh M., Togawa M., et al. Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: Results of an open-label trial // *Auris Nasus Larynx*. 2017. Vol. 44, N 3. P. 294–301. doi: 10.1016/j.anl.2016.07.021
26. Novák Z., Yáñez A., Kiss I., et al.; Bilastine Paediatric Safety Study Group. Safety Kuna and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27, N 5. P. 493–498. doi: 10.1111/pai.12555
27. Camelo-Nunes I.C., Sole D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life // *J Bras Pneumol*. 2010. Vol. 36, N 1. P. 124–133. doi: 10.1590/s1806-37132010000100017
28. Kirmaz C., Aydemir O., Bayrak P., et al. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005. Vol. 95, N 6. P. 525–529. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61013-7
29. Locks R.B., Dos Santos K., da Silva J. Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine // *Clin Otolaryngol*. 2017. Vol. 42, N 2. P. 218–224. doi: 10.1111/coa.12695
30. Jauregui I., Bartra J., del Cuvillo A., et al. Bilastine and quality of life // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21, Suppl 3. P. 16–23.
31. Montoro J., Mullol J., Davila I., et al. Bilastine and the central nervous system // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21, N 3. P. 9–15.
32. Vozmediano V., Sologuren A., Lukas J.C., et al. Model informed pediatric development applied to bilastine: ontogenic pk model development, dose selection for first time in children and PK study design // *Pharm Res*. 2017. Vol. 34, N 12. P. 2720–2734. doi: 10.1007/s11095-017-2248-6
33. Vozmediano V., Lukas J.C., Encinas E., et al. Model-informed pediatric development applied to bilastine: analysis of the clinical PK data and confirmation of the dose selected for the target population // *Eur J Pharm Sci*. 2019. Vol. 128. P. 180–192. doi: 10.1016/j.ejps.2018.11.016
34. Bilastine 10 mg orodispersible tablets: summary of product characteristics; 2018 [cited 2021 May 24]. Available from: <http://www.gov.uk/pil-spc>
35. Bilastine 2.5 mg/ml oral solution: summary of product characteristics; 2018 [cited 2021 May 24]. Available from: <http://www.gov.uk/pil-spc>
36. Demoly P., Chiriac A.M., Berge B., Rostin M. Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response // *Allergy Asthma Clin Immun*. 2014. Vol. 10, N 1. P. 29. doi: 10.1186/1710-1492-10-29
37. Demoly P., Aubier M., de Blay F., et al. Evaluation of patients' expectations and benefits in the treatment of allergic rhinitis with a new tool: the patient benefit index – the benefica study // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015. Vol. 11, N 1. P. 8. doi: 10.1186/s13223-015-0073-1

38. Lynde C.W., Sussman G.B., Dion P.L., et al. Multidisciplinary real-world experience with bilastine, a second generation antihistamine // *J Drugs Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 2. P. 145–154. doi: 10.36849/JDD.2020.4835

REFERENCES

1. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl.):S.147–S.334. doi: 10.1067/mai.2001.118891
2. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al.; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
3. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRAC-TALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. doi: 10.1111/all.12573
4. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1349–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.033
5. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Rondon C. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2021. doi: 10.1111/all.14848
6. Nenasheva NM, Shilenkova VV. Control of symptoms of allergic rhinitis in adults in the Russian Federation: results of an online survey. *RMJ “Medical review”*. 2021;51(1):25–31. (In Russ). doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-25-31
7. Polner SA. Federal clinical recommendations: Allergic rhinitis. *Russian Allergological Journal*. 2017;14(2):47–54. (In Russ). doi: 10.36691/RJA323
8. Farre M, Perez-Manna C, Papaseit E, et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H₁-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharm*. 2014;78(5):970–980. doi: 10.1111/bcp.12421
9. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first generation H₁-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
10. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H₁-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1139–1150. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005
11. Mizuguchi H, Wakugawa T, Sadakata H, et al. Elucidation of inverse agonist activity of bilastine. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):525. doi: 10.3390/pharmaceutics12060525
12. Church MK, Tiongco-Recto M, Ridolo E, Novák Z. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(3):445–454. doi: 10.1080/03007995.2019.1681134
13. Corcóstegui R, Labeaga L, Innerarity A, et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H₁ receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D*. 2005;6(6):371–384. doi: 10.2165/00126839-200506060-00005
14. 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
15. Garcia-Gea C, Martinez J, Ballester MR, et al. Psychomotor and subjective effects of bilastine, hydroxyzine, and cetirizine, in combination with alcohol: a randomized, double-blind, crossover, and positive-controlled and placebo-controlled Phase I clinical trials. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(2):120–132. doi: 10.1002/hup.2378
16. García-Gea C, Martínez-Colomer J, Antonijoan R, et al. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H₁-antihistamine: 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
17. Valk PJ, Simons R, Jetten AM, et al. Cognitive performance effects of bilastine 20 mg during 6 hours at 8000 ft cabin altitude. *Aerosp Med Hum Perform*. 2016;87(7):622–627. doi: 10.3357/AMHP.4522.2016
18. Reményi A, Grósz A, Szabó SA, et al. Comparative study of the effect of bilastine and cetirizine on cognitive functions at ground level and at an altitude of 4,000 m simulated in hypobaric chamber: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Expert Opinion Drug Saf*. 2018;17(9):859–868. doi: 10.1080/14740338.2018.1502268
19. Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QTConcentration analysis. *J Clin Pharm*. 2013;52(6):893–903. doi: 10.1177/0091270011407191
20. Graff C, Struijk J, Kanters JK, et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(5):339–351. doi: 10.2165/11599270-000000000-00000
21. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al.; 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
22. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al.; Bilastine International Working Group. 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
23. Sastre J, Mollo J, Valero A, et al.; Bilastine Study Group Collaborators. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):121–130. doi: 10.1185/03007995.2011.640667
24. Okubo K, Gotoh M, Asako M, 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
25. Okubo K, Gotoh M, Togawa M, et al. Long-term safety and efficacy of bilastine following up to 12 weeks or 52 weeks of treatment in Japanese patients with allergic rhinitis: Results of an open-label trial. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(3):294–301. doi: 10.1016/j.anl.2016.07.021

26. Novák Z, Yáñez A, Kiss I, et al.; Bilastine Paediatric Safety Study Group. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):493–498. doi: 10.1111/pai.12555
27. Camelo-Nunes IC, Sole D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):124–133. doi: 10.1590/s1806-37132010000100017
28. Kirmaz C, Aydemir O, Bayrak P, et al. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(6):525–529. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61013-7
29. Locks RB, Dos Santos K, da Silva J. Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(2):218–224. doi: 10.1111/coa.12695
30. Jauregui I, Bartra J, del Cuavillo A, et al. Bilastine and quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(Suppl 3):16–23.
31. Montoro J, Molló J, Davila I, et al. Bilastine and the central nervous system. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):9–15.
32. Vozmediano V, Sologuren A, Lukas JC, et al. Model informed pediatric development applied to bilastine: ontogenic pk model development, dose selection for first time in children and PK study design. *Pharm Res.* 2017;34(12):2720–2734. doi: 10.1007/s11095-017-2248-6
33. Vozmediano V, Lukas JC, Encinas E, et al. Model-informed pediatric development applied to bilastine: analysis of the clinical PK data and confirmation of the dose selected for the target population. *Eur J Pharm Sci.* 2019;128:180–192. doi: 10.1016/j.ejps.2018.11.016
34. Bilastine 10 mg orodispersible tablets: summary of product characteristics; 2018 [cited 2021 May 24]. Available from: <http://www.gov.uk/pil-spc>
35. Bilastine 2.5 mg/ml oral solution: summary of product characteristics; 2018 [cited 2021 May 24]. Available from: <http://www.gov.uk/pil-spc>
36. Demoly P, Chiriac AM, Berge B, Rostin M. Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):29. doi: 10.1186/1710-1492-10-29
37. Demoly P, Aubier M, de Blay F, et al. Evaluation of patients' expectations and benefits in the treatment of allergic rhinitis with a new tool: the patient benefit index – the benefi-ca study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):8. doi: 10.1186/s13223-015-0073-1
38. Lynde CW, Sussman GB, Dion PL, et al. Multidisciplinary real-world experience with bilastine, a second generation antihistamine. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(2):145–154. doi: 10.36849/JDD.2020.4835

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>; eLibrary SPIN: 8036-2985; e-mail: emelav@inbox.ru

Соавторы:

Сергеева Галина Раисовна, к.м.н., доцент; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1544-4336>; eLibrary SPIN: 2474-2933; e-mail: sergeevagr@mail.ru

Лешенкова Евгения Владиславовна, к.м.н.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4616-3166>; eLibrary SPIN: 1078-6570; e-mail: leshenkova@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Alexander V. Emelyanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 41 Kirochnaya street, 191015 Saint-Petersburg, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>; eLibrary SPIN: 8036-2985; e-mail: emelav@inbox.ru

Co-authors:

Galina R. Sergeeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1544-4336>; eLibrary SPIN: 2474-2933; e-mail: sergeevagr@mail.ru

Evgeniya V. Leshenkova, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4616-3166>; eLibrary SPIN: 1078-6570; e-mail: leshenkova@mail.ru