



Преимущества эбастина с позиций клинической фармакологии

Д. Ю. Ивкин^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-9273-6864, dmitry.ivkin@pharminnotech.com

А. Ю. Гришина¹, ORCID: 0000-0003-2448-513X, grishina.anna@pharminnotech.com

А. Г. Петрова³, ORCID: 0000-0002-7965-8061, rudial75@gmail.com

Е. В. Москаleva³, ORCID: 0000-0003-4196-0713, mkatena@gmail.com

Н. О. Селизарова¹, ORCID: 0000-0003-4826-2416, natalia.selizarova@pharminnotech.com

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена; 191186, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, 48

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Резюме. В статье рассмотрены данные о фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности и безопасности эбастина, представлены обзоры наиболее значимых клинических исследований при лечении аллергических заболеваний (аллергический ринит, крапивница) и сравнительных исследований с другими антигистаминными препаратами, имеющимися в арсенале современного практического врача. Данные множественных доклинических и клинических исследований, представленные в отечественных и зарубежных источниках, позволяют широко продемонстрировать его эффективность и безопасность. Эбастин характеризуется как препарат с достаточно высоким профилем безопасности из-за отсутствия седативного, атропиноподобного и кардиотропного эффектов, тахифилаксии и взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также влияния на способность управления автотранспортом и сложными механизмами. Фармакокинетические свойства эбастина характеризуют препарат как высокоселективный H1-гистаминоблокатор длительного действия, который можно принимать вне зависимости от приема пищи. Высокая терапевтическая эффективность эбастина при лечении различных аллергических заболеваний и состояний подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. В том числе рассмотрена эффективность препарата при длительных курсах терапии: эбастин при приеме в течение 1 года сохраняет свою антигистаминную активность, что делает возможным назначение препарата в течение 3-12 месяцев. Антигистаминный и противовоспалительный эффекты эбастина позволяют купировать основные симптомы аллергии, а также першение в горле, приступы кашля, нарушения обоняния и шелушение кожи. Таким образом, антигистаминный препарат эбастин обладает фармакологическими характеристиками с высокой степенью соответствия требованиям к идеальному антигистаминному препарату.

Ключевые слова: аллергические заболевания, антигистаминные препараты, гистамин, эбастин, каребастин, эффективность, безопасность, антигистаминные препараты второго поколения, гиперчувствительность, аллергический ринит.

Для цитирования: Ивкин Д. Ю., Гришина А. Ю., Петрова А. Г., Москалева Е. В., Селизарова Н. О. Преимущества эбастина с позиций клинической фармакологии // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 7-16. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.001

Benefits of ebastine from the position of clinical pharmacology

Dmitry Yu. Ivkin^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-9273-6864, dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Anna Yu. Grishina¹, ORCID: 0000-0003-2448-513X, grishina.anna@pharminnotech.com

Alla G. Petrova³, ORCID: 0000-0002-7965-8061, rudial75@gmail.com

Ekaterina V. Moskaleva³, ORCID: 0000-0003-4196-0713, mkatena@gmail.com

Natalia O. Selizarova¹, ORCID: 0000-0003-4826-2416, natalia.selizarova@pharminnotech.com

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Prof. Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Herzen Russian State Pedagogical University; 48 Moika River Embankment, Saint Petersburg, 191186, Russia

³ Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russia

Abstract. The article reviews data on pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of ebastine, presents reviews of the most significant clinical trials in the treatment of allergic diseases (allergic rhinitis, urticaria) and comparative studies with other antihistamine

drugs available in the arsenal of a modern practical doctor. Data of multiple preclinical and clinical trials presented in domestic and foreign sources allow to demonstrate its effectiveness and safety widely. Ebastin is characterized as medicine with high enough safety profile due to absence of sedative, atropine-like and cardiotropic effects, absence of tachyphylaxis and interaction with other medicines, absence of influence on ability to drive motor transport and complicated mechanisms. Pharmacokinetic properties of ebastine characterize the drug as a highly selective H1-histamine-blocker of long action, which can be taken regardless of meals. High therapeutic efficacy of ebastine in treatment of various allergic diseases and conditions has been confirmed by numerous clinical studies. Including the effectiveness of the drug in long-term courses of therapy, ebastine when taken for 1 year retains its antihistamine activity, which makes it possible to prescribe the drug for 3-12 months. Antihistamine and anti-inflammatory effects of ebastine allow to stop the main symptoms of allergy, as well as throat fart, coughing fits, olfactory disorders and skin peeling. Thus, the antihistamine drug ebastine has pharmacological characteristics with a high degree of compliance with the requirements for an "ideal" antihistamine drug.

Keywords: allergic diseases, antihistamines, histamine, ebastine, karebastine, efficacy, safety, second generation antihistamines, hypersensitivity, allergic rhinitis.

For citation: Ivkin D. Yu., Grishina A. Yu., Petrova A. G., Moskaleva E. V., Selizarova N. O. Benefits of ebastine from the position of clinical pharmacology // Lechaschi Vrach. 2023; 4 (26): 7-16. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.001

Aнтигистаминные препараты широко используются в клинической практике для лечения различных проявлений аллергии. Принято считать, что представители этой группы лекарственных средств ослабляют действие гистамина за счет влияния на H1-гистаминовые рецепторы.

Гистамин обладает выраженной биологической активностью и является одним из важнейших медиаторов, принимающих участие в регуляции физиологических процессов в организме и деятельности сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, дыхательной и других систем. Вместе с тем он играет существенную роль в развитии различных патологических состояний [1].

Гистамин принадлежит к группе биогенных аминов и в организме синтезируется из незаменимой аминокислоты L-гистидина. Гранулы тканевых базофилов и тучных клеток являются основным депо гистамина. У человека наибольшее его содержание отмечается в тучных клетках легких и кожи. Гистамин высвобождается при воспалительных, аллергических и псевдоаллергических реакциях, анафилактическом и анафилактоидном шоке и других состояниях. Высвобождение гистамина из клеток может происходить за счет иммунологических и неиммунологических (неспецифических) механизмов. Иммунологический механизм лежит в основе немедленной гиперчувствительности I типа, при которой выброс гистамина происходит после сенсибилизации организма и затем взаимодействия аллергена со специфическими к нему IgE на поверхности тучных клеток. Неспецифическое высвобождение гистамина наблюдается чаще и реализуется без участия аллергенов, как правило, за счет действия гистамино-либераторов, стимулирующих дегрануляцию тучных клеток. Уровень гистамина в организме повышается при инфекционных, аллергических заболеваниях, травмах, стрессах, при введении ряда лекарственных средств (холинолитики, местные анестетики, некоторые анальгетики, антибиотики и др.), при употреблении некоторых пищевых продуктов (морепродукты, земляника, яичный белок, цитрусовые, шоколад и др.) и продуктов, богатых гистидином (соевые бобы, тунец, лосось, свинина, говядина, куриные грудки, арахис, чечевица).

В организме существует 4 типа специфических гистаминовых рецепторов, или H-рецепторов (H1, H2, H3, H4), через которые гистамин осуществляет свое действие. В патогенезе аллергических заболеваний наибольшее значение придают в основном H1-гистаминовым рецепторам, однако накоплены данные и о роли H2- и H4-рецепторов в развитии аллергических проявлений.

Активность H1-рецепторов подавляется даже в отсутствии агониста, что объясняют равновесным состоянием рецептора: одновременным существованием его спонтанно активных и неактивных форм. Равновесие может нарушаться и смещаться в сторону активации под воздействием гистамина или, напротив, в сторону неактивного состояния рецептора при воздействии H1-блокаторов. Поэтому, по сути, антигистаминные препараты являются не блокаторами, а обратными агонистами рецепторов, хотя до настоящего времени традиционно сохраняется привычная терминология.

Действие гистамина на H1-рецепторы представлено широким разнообразием клинических проявлений и оказывает влияние на развитие симптомов ранней и поздней фазы аллергического воспаления: сокращение гладкой мускулатуры, особенно бронхов и кишечника, расширение сосудов и повышение их проницаемости, чихание, гиперсекрецию слизи в верхних дыхательных путях, снижение артериального давления и нарушения сердечного ритма, появление зуда, отека кожи и слизистых.

Гистамин играет ключевую роль в формировании клинической картины таких аллергических заболеваний, как атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит, крапивница, системных анафилактических реакций, зудящих дерматозов, поэтому H1-антигистаминные средства считаются препаратами выбора при их терапии.

В настоящее время в литературе можно встретить несколько классификаций антигистаминных препаратов, при этом ни одна из них не является общепринятой.

По химическому строению антигистаминные препараты подразделяют на несколько групп (этаноламины, этиленамины, алкиламины, производные альфакарболина, хинукилидина, фенотиазина, пиперазина и пиперидина).

Наиболее популярной считается классификация, подразделяющая антигистаминные препараты на два поколения, в зависимости от времени создания и доминирующего побочного эффекта – седативного влияния на центральную нервную систему (ЦНС). Препараты первого поколения (седативные) называют также классическими, а препараты второго поколения (неседативные) – современными.

Фармакологические эффекты и терапевтические показания антигистаминных препаратов первого и второго поколений аналогичны. Однако, в отличие от первого поколения, препараты второго содержат гидрофильные фрагменты, способствующие снижению липофильности и, как следствие, плохому проникновению через гематоэнцефаличе-

ский барьер, что сводит к минимуму побочные эффекты со стороны ЦНС [2].

Использование в клинической практике антигистаминных препаратов первого поколения ограничено их побочными эффектами, связанными с фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями: выраженным седативным действием, холинергическим, адренергическим эффектами, короткой продолжительностью действия, быстрым развитием тахифилаксии. Основным (и зачастую единственным) недостатком антигистаминных препаратов второго поколения по отношению к первому является отсутствие инъекционных лекарственных форм на отечественном рынке, поэтому при необходимости парентерального введения препаратов данной группы выбор остается в пользу лекарственных средств первой генерации (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин).

Некоторые антигистаминные препараты второго поколения обладают также дополнительным противоаллергическим эффектом за счет снижения выработки цитокинов и других медиаторов mastоцитами и базофилами [1].

Другими особенностями антигистаминных препаратов второго поколения являются высокая аффинность к H1-рецепторам, отсутствие блокады других типов рецепторов, отсутствие тахифилаксии, отсутствие сухости слизистых оболочек и ухудшения отхождения мокроты, хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта и отсутствие привязки к приему пищи, быстрое начало действия, а также достаточная продолжительность основного эффекта (до 24 часов, а у эбастина – более 48 часов), которая позволяет пациенту принимать препарат в максимально комплаентном режиме – 1 раз в сутки.

В некоторых классификациях принято выделять третье поколение: к нему пытаются отнести принципиально новые средства – активные метаболиты (фексофенадин, дезлоратадин) и стереоизомеры (левоцитиризин), которые обладают высокой антигистаминной активностью, отсутствием седативного эффекта и характерного для некоторых препаратов второго поколения кардиотоксического действия. Вопрос о существовании третьего поколения дискутировался в течение нескольких лет, но, по мнению ведущих экспертов, ни одно из существующих лекарственных средств не может быть отнесено к этому поколению. Название «третье поколение» решено зарезервировать для обозначения антигистаминных препаратов, которые синтезируют в будущем и которые по основным характеристикам будут отличаться от известных соединений [3].

В 2003 г. согласительная группа по антигистаминным средствам нового поколения (consensus group on new-generation antihistamines; CONGA) разработала критерии идеального антигистаминного препарата [60]. Основные из них приведены далее в обобщенном виде [4–6]. С точки зрения экспертов, идеальный антигистаминный препарат должен обладать противоаллергическими и противоаллергическими свойствами, иметь доказанное влияние на назальную обструкцию, высокий терапевтический индекс и радикально отличаться от существующих соединений, у него должны отсутствовать кардиотоксичность, влияние на ЦНС и изофермент цитохрома P450 (CYP), он не должен вытеснять лекарства, связанные с белками, и влиять на активные транспортные механизмы, важные для абсорбции и выведения лекарств.

Понимание фармакокинетики и фармакодинамики, уверенность в предсказуемости клинических эффектов и обоснованности безопасности H1-блокаторов играют решающую

роль в выборе одного из них для решения конкретной клинической ситуации. В статье освещены особенности препарата Аллергостин® (действующее вещество – эбастин) как наиболее потенциального представителя антигистаминных препаратов второго поколения, максимально приближенного по своим характеристикам к идеальному.

Фармакокинетика

Особенности химического строения эбастина существенно выделяют его среди многих антигистаминных препаратов системного действия. Отличие эбастина в том, что он не образует стереоизомеров и попадает в организм в виде простого вещества, а не смеси рацематов [41–43]. Такое преимущество обеспечивает наибольшее сродство к H1-гистаминовым рецепторам, длительность клинических эффектов и более высокий профиль безопасности за счет минимизации нежелательных фармакологических эффектов и отсутствия токсичности [45, 46].

Эбастин имеет высокую биодоступность, после приема внутрь сразу начинает абсорбироваться в кишечнике (до 95%) и экстенсивно метаболизируется при первичном прохождении в печени в фармакологически активную субстанцию – каребастин [44, 51].

Согласно результатам исследований [22, 23, 25], прием жирной пищи статистически значимо увеличивает желудочно-кишечную абсорбцию эбастина и скорость образования каребастина. Несмотря на то, что пища повышает биодоступность эбастина, влияние на терапевтический эффект препарата отсутствует и не имеет клинического значения. T. Yamaguchi и соавт. [24] сообщили, что прием пищи не оказывал действия на фармакокинетические показатели и абсорбцию эбастина из желудочно-кишечного тракта у 6 пациентов, принимавших препарат в течение 7 дней в разовых дозах 5, 10, 20 и 40 мг. Для других препаратов второго поколения (фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин) исследования описывают стабильные фармакологические свойства при приеме пищи, однако наблюдается снижение скорости их всасывания в желудочно-кишечном тракте [27]. Прием грейпфрутового сока снижает скорость метаболизма всех представителей второго поколения H1-блокаторов.

Выраженное противоаллергическое действие эбастина начинается через 1 час после приема и сохраняется в течение 48 часов и более, причем концентрация каребастина в плазме достигает максимума через 4–6 часов после приема дозы 5–40 мг [24]. Действие активного метаболита обеспечивает антигистаминный эффект в течение 72 часов после 5-дневного курса терапии, а при длительном приеме сохраняется высокий уровень блокады периферических H1-гистаминовых рецепторов без снижения эффективности проводимой терапии, что позволяет принимать препарат в течение длительного времени [16, 17, 40].

Данные исследований фармакокинетики эбастина демонстрируют, что его прием не требует коррекции дозы в зависимости от пола и возраста [21]. При этом снижение дозы у пациентов с дисфункцией печени требуется как для эбастина, так и для других представителей второго и третьего поколения антигистаминных препаратов (цетиризин, левоцетиризин и лоратадин), у пациентов с почечной дисфункцией – для эбастина и цетиризина, фексофенадина, дезлоратадина и левоцетиризина.

Фармакокинетические свойства эбастина характеризуют препарат Аллергостин® как высокоселективный

Аллергология

H1-гистаминоблокатор длительного действия, потенциально обладающий высоким профилем безопасности и выраженной противоаллергической и противовоспалительной активностью, который можно принимать вне зависимости от приема пищи [15].

Эбастин как лекарственный препарат стал известен около 30 лет назад, на современном этапе имеет внушительную доказательную базу и применяется в более 80 странах мира. Данные множественных доклинических и клинических исследований, представленные в отечественных и зарубежных источниках, позволяют широко продемонстрировать его эффективность и безопасность. Свойства эбастина также оценивались в сравнительных исследованиях как с плацебо, так и с другими антигистаминными препаратами.

Безопасность

Эбастин в доклинических и клинических исследованиях зарекомендовал себя как лекарственное средство с благоприятным профилем безопасности. В первую очередь гарантией безопасности является отсутствие у лекарственной субстанции токсических эффектов, как общих, так и специфических (канцерогенность, мутагенность, тератогенность) [50].

Оценка хронической и субхронической токсичности проводилась в экспериментальных исследованиях на двух видах животных (крысы и собаки). Было установлено, что при применении высоких доз эбастина, кроме незначительных побочных эффектов, других признаков токсичности не наблюдалось [29].

Отсутствие канцерогенной активности у эбастина подтверждено в исследованиях с использованием дозировки 36 мг/кг/день (в 200 раз превосходит терапевтическую для человека). При этом обнаружено, что эбастин не оказывает влияния на уровень смертности, на возникновение и распространение опухолей, а также не имеет токсического действия неопухолевой природы [30].

Дополнительным доказательством безопасности эбастина являются отсутствие мутагенного потенциала и репродуктивной токсичности (тератогенность, фето- и эмбриотоксичность, снижение fertильности) даже при дозах, превышающих 100 мг/кг. Установлено, что эбастин не оказывает тератогенного эффекта в дозировках до 300 мг/кг у крыс и до 120 мг/кг у кроликов, не влияет на fertильность у крыс. Снижение массы плода у крыс было зафиксировано при дозе 300 мг/кг, а в постнатальном исследовании снижение веса потомства крыс наблюдалось при дозировке 140 мг/кг [30].

Оценка степени выраженности побочных явлений, проведенная в 14 клинических исследованиях на 5059 пациентах с аллергическим ринитом, не выявила достоверных различий в группах эбастина 10 или 20 мг и плацебо.

Безопасность длительного приема эбастина оценивалась в 6 исследованиях с участием 1286 пациентов с хронической крапивницей, из них 567 получали препарат в течение года в дозе 10 или 20 мг. Отмечено, что рекомендованные дозы хорошо переносились пациентами, а из заявленных 1924 нежелательных явлений 140 были серьезными, но только 15 из них можно было предположительно связать с приемом эбастина [29, 30].

Сравнение безопасности с препаратами первого поколения

Антигистаминные препараты второго поколения по сравнению с первым имеют преимущества в отсутствии развития

тахикилаксии (привыкания), седативного и атропиноподобного действия.

Седативный эффект H1-блокаторов первого поколения обусловлен их высокой липофильностью, что облегчает их проникновение через гематоэнцефалический барьер и проявляется сонливостью, нарушением когнитивных функций, координации, внимания, а в редких случаях психомоторным возбуждением. Наличие седативного эффекта ограничивает применение антигистаминных препаратов во время деятельности, требующей концентрации внимания, – управления транспортом, работы со сложными механизмами, обучения и др. Седативный эффект может усиливаться при сочетании с психотропными препаратами и алкоголем.

M. Tagawa и соавт. [39] в плацебо-контролируемых сравнительных исследованиях влияния 10 мг эбастина, 2 и 6 мг хлорфенамина на когнитивные функции здоровых мужчин установили отсутствие когнитивных расстройств при приеме эбастина.

Получены объективные данные о том, что прием эбастина в суточной дозе 10-30 мг не влияет на способность управлять автомобилем. Лишь в некоторых случаях, по субъективной оценке, в дозе 50 мг отмечено некоторое седативное действие по сравнению с приемом эбастина 10 мг и плацебо [27, 33-35]. В других исследованиях установлено, что эбастин не ухудшает реакцию на различные раздражители в процессе вождения, также отмечено отсутствие влияния разового приема 20 мг эбастина на выполнение квалифицированной работы и результаты субъективного тестирования [38]. Разовый прием 10 и 20 мг эбастина, в отличие от клемастина, не влияет на способность визуального сложения за целью, субъективную оценку сонливости и не вызывает общий дискомфорт [37].

Сочетание приема эбастина с алкоголем и диазепамом оценивали M. Mattila и соавт. [26]. По данным исследования, 20 мг эбастина не влияет на уровень этанола в крови, при этом отличий в фармакокинетике каребастина также не наблюдается. Этanol ухудшал выполнение большинства объективных тестов и вызывал нарушение координации, головокружение и умственную заторможенность, незначительную сонливость. Эбастин не изменял концентрацию этанола в крови и не усиливал его действие [36]. При совместном приеме эбастина и диазепама не увеличивается уровень в плазме крови и не усиливается действие этого седативного препарата, вместе с тем диазепам не влияет на фармакокинетику каребастина [26, 37].

Холинолитическая активность антигистаминных препаратов первого поколения обусловлена низкой избирательностью их действия и способностью влиять на другие рецепторы (M-холинорецепторы, α-адренорецепторы, серотониновые). H1-гистаминоблокаторы первого поколения обладают фармакологической несовместимостью с рядом антихолинергических средств, а при совместном приеме могут потенцировать антихолинергическое действие. Это касается M-холиноблокаторов (атропин, скополамин), противосудорожных препаратов, нейролептиков, трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО. Атропиноподобный эффект проявляется тахикардией, сухостью во рту и носоглотке, увеличением вязкости мокроты, задержкой мочеиспускания, запорами и расстройствами аккомодации и может вызывать у пациентов с бронхиальной астмой усиление обструкции бронхов, с глаукомой – повышенное внутриглазное давление, сadenомой предстательной железы – инфравезикальную обструкцию. Эбастин

в дозе 50 мг (в пять раз выше минимальной терапевтической) не вызывает атропиноподобных эффектов и не оказывает влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и слюноотделение [37, 47].

Снижение антигистаминной активности препаратов первого поколения (таксифилаксия) приводит к необходимости чередования лекарственных препаратов каждые 2-3 недели при длительной терапии аллергических заболеваний. Эбастин при длительных курсах приема (в течение 1 года) сохраняет свою антигистаминную активность [28, 29]. Отсутствие привыкания делает возможным назначение препарата Аллергостин® в течение длительного времени (от 3 до 12 месяцев).

Кардиотоксичность

Синдром удлинения интервала QT как фактор риска и предиктор развития желудочковых аритмий с высокой вероятностью наступления внезапной смерти представляет собой серьезную медицинскую проблему. Наиболее частой причиной удлинения интервала QT признаны лекарственные средства разных фармакологических групп, в том числе антигистаминные препараты. Опасения при применении H1-блокаторов появились в конце прошлого века, когда по данным FDA (Food and Drug Administration) в США были зарегистрированы многочисленные случаи остановки сердца при применении терфенадина и астемизола. Описаны случаи летальных исходов при комбинации приема терфенадина и астемизола с антибиотиками группы макролидов, противогрибковыми средствами (итраконазол, кетоконазол) и хинидином. Вопрос наличия кардиотропного действия у всей группы антигистаминных препаратов второго поколения или только отдельных ее представителей постоянно дискутировался в медицинских сообществах. С 2003 г. отсутствие кардиотоксичности рассматривается как один из критерии идеального антигистаминного препарата.

Безопасность эбастина и каребастина в отношении возможности влияния на электрофизиологию сердца была тщательно изучена и оценена в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в том числе плацебо-контролируемых и сравнительных, в разных возрастных группах. Было установлено, что любые изменения интервала QT/QTc, связанные с приемом эбастина, не являются клинически значимыми [47, 49].

В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях с участием более 1200 обследуемых не обнаружено клинически релевантных нарушений электрической активности сердца по данным электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях и холтеровскому мониторированию ЭКГ. Согласно результатам эбастин в суточной дозе как 10 мг, так и 20 мг не оказывает значимого влияния на удлинение скорректированного интервала QT (QTc) и не имеет статистически значимых различий в сравнении с плацебо [47, 49].

Плацебо-контролируемое сравнение приема в течение 7 дней высоких доз эбастина (60 и 100 мг/сут) и терфенадина (360 мг/сут) позволило установить отсутствие влияния эбастина (60 мг/сутки) на интервал QTc. При приеме эбастина в дозировке 100 мг/сут наблюдаемое повышение QT может расцениваться как практически нулевое по сравнению с тем, которое наблюдалось при аналогичных концентрациях терфенадина. Кроме того, приведены доказательства безопасности эбастина для сердечной деятельности при разных лекарственных взаимодействиях (между эбастином и эритромицином и кетоконазолом) [58].

В итоге Аллергостин® в суточных дозах 10 мг и 20 мг не имеет клинически значимого влияния на реполяризацию миокар-

да, что характеризует его как антигистаминный препарат с благоприятным профилем кардиобезопасности.

Сравнение безопасности с препаратами второго поколения

Во многих клинических исследованиях есть упоминание о наличии седативного эффекта при приеме цетиризина. При этом вызванная им сонливость проявляется чаще, чем у других антигистаминных препаратов второго поколения. Седативная активность, как говорилось ранее, связана со способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать на H1-рецепторы ЦНС. Экспериментально установлено, что эбастин связывается приблизительно с 10% H1-гистаминовых рецепторов головного мозга, крайне редко вызывая седативный эффект, в то время как хлорфенирамин связывается с 50%, а цетиризин – с 26%, что может быть причиной более частой сонливости при приеме цетиризина и хлорфенирамина [7, 31, 32].

J. Sánchez и соавт. [33] в проспективном рандомизированном тройном слепом многоцентровом исследовании оценили безопасность приема цетиризина (10 мг), фексофенадина (180 мг), биластина (20 мг), дезлоратадина (5 мг) и эбастина (20 мг) у 150 пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Курс лечения составил 2 месяца, с ежедневным разовым приемом антигистаминного препарата. Во всех группах не выявлены отклонения в клинических, лабораторных параметрах и электрокардиограмме. Большинство зарегистрированных нежелательных реакций расценивались как легкие. В группе, принимавшей цетиризин, зарегистрировано наибольшее число пациентов с выраженным седативным эффектом [9, 46].

В работах P. Gehanno и соавт. [40] у пациентов с сезонным аллергическим ринитом при лечении 10 мг эбастина (5,2%) описано меньшее седативное действие (сонливость, астения, головная боль) в сравнении с приемом 20 мг эбастина (9,9%) и 10 мг цетиризина (13%).

В нескольких сравнительных исследованиях левоцетирина и эбастина V. Goyal и соавт. [30, 43] отметили у пациентов с крапивницей при приеме эбастина (20 мг) и левоцетиризина (5 мг) сходный эффект в облегчении симптомов (зуд, волдыри), однако при терапии левоцетиризином было выявлено больше нежелательных явлений (головная боль, сонливость, сухость во рту, головокружение), чем при терапии эбастином в дозах 10 или 20 мг.

Резюмируя результаты имеющихся на сегодняшний день исследований, эбастин можно характеризовать как препарат с достаточно высоким профилем безопасности за счет отсутствия седативного, атропиноподобного и кардиотропного эффектов, тахифилаксии и взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также влияния на способность управления автотранспортом и сложными механизмами, что, безусловно, является преимуществом препарата Аллергостин® при выборе в качестве антигистаминного средства в разных клинических ситуациях на продолжительное время.

Эффективность

По данным исследований эбастин эффективно и быстро уменьшает кожные реакции, вызванные действием гистамина (гиперемия, папула, волдыри), обладает способностью предупреждать индуцированный гистамином бронхоспазм, купирует реакции на аллергены при внутрикожном и интраназальном введении, подавляет высвобождение медиаторов воспаления.

Аллергология

В ряде работ описан дозозависимый эффект эбастина, наблюдаемый при однократном приеме препарата в разных дозах от 1 до 30 мг, в виде уменьшения гистамин-индуцированной реакции кожи в течение 2-12 часов [13, 14].

Вместе с тем есть достоверные подтверждения длительности действия эбастина. Прием препарата в дозе 20 мг курсом 5 дней заметно снижал ($p < 0,01$) кожные реакции в виде сыпи и покраснений, при этом продолжительность эффекта сохранялась в течение 1 недели после прекращения лечения [16, 17].

Сравнительное исследование антигистаминной активности эбастина, цетиризина и лоратадина в эксперименте на трех моделях бронхоспазма у морских свинок продемонстрировало сопоставимую эффективность эбастина и цетиризина, в то время как лоратадин оказался в три раза менее активным. При этом на модели гистамин-индуцированного бронхоспазма эффекты эбастина, лоратадина и цетиризина продолжались 21, 19 и 15 часов соответственно. По данным исследования эбастин был наиболее эффективным препаратом для купирования бронхоспазма, а лоратадин и цетиризин продемонстрировали более короткую по времени антигистаминную активность [7].

Антигистаминный эффект эбастина в дозе 20 мг также был изучен в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании [8]. Оценивали влияние эбастина на размер гистамин-индуцированного волдыря по сравнению с активностью лоратадина (10 мг) и цетиризина (10 мг). Препараты и плацебо принимались 1 раз в сутки в течение 7 дней, гистамин вводился в дозе 100 мкг/мл в 0,05 мл раствора через 4, 8 и 24 часа после одной дозы препарата и после 7-дневного курса. На всех выбранных временных промежутках, кроме 4 часов, однократный прием 20 мг эбастина уменьшал размер волдыря эффективнее лоратадина и цетиризина.

Сравнение влияния дезлоратадина (5 мг) и эбастина (20 мг) на размер гистамин-индуцированного волдыря проводилось в двойном слепом рандомизированном одноцентровом плацебо-контролируемом исследовании. Замеры проводили через сутки и через 5 дней лечения [12]. Эбастин уменьшал площадь волдыря по сравнению с дезлоратадином и плацебо [9]. Исследование такого же дизайна было проведено для сравнения 10 мг эбастина с 5 мг дезлоратадина, эффективность эбастина в указанной дозировке была также выше [10].

Был отмечен дозозависимый эффект эбастина по снижению высвобождения гранулоцитарно-макрофагового колониестимулирующего фактора в назальных выделениях пациентов с аллергией на пыльцу. У пациентов с аллергией на пыльцу отмечали меньшее увеличение назальной эозинофилии после лечения 10 мг эбастина по сравнению с плацебо [19].

Сезонный аллергический ринит

Клиническая эффективность эбастина доказана при лечении сезонного аллергического ринита (SAR), в том числе в сравнении с лоратадином и цетиризином [52-54]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном сравнительном исследовании с параллельными группами (включены 703 пациента) сравнивали эффективность, безопасность и переносимость эбастина (20 мг) и лоратадина (10 мг), которые назначались один раз в день в течение 2 недель с контролем симптомов сезона аллергического ринита. Эбастин показал наибольшее снижение выраженности всех симптомов ринита по сравнению с исходным

уровнем, чем лоратадин ($p = 0,0018$) и плацебо ($p = 0,0024$), при этом разница между лоратадином и плацебо также была значимой. В целом эбастин показал хороший уровень безопасности, устойчивую эффективность после 4 недель лечения и хорошую переносимость [53].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с параллельными группами 565 пациентов с сезонным аллергическим ринитом, вызванным амброзией (в возрасте от 12 до 70 лет), участники получали эбастин (20 мг), эбастин (10 мг), лоратадин (10 мг) или плацебо один раз в день в течение 4 недель. Пациенты оценивали и фиксировали каждые 12 часов в дневнике выраженность таких симптомов, как заложенность носа, насморк, чихание, зуд и наличие глазных симптомов. Эбастин в дозе 20 мг один раз в день значительно превосходил лоратадин в дозе 10 мг один раз в день в улучшении общей оценки симптомов ринита в течение дня и при пробуждении на протяжении 4-недельного периода. Дозы эбастина 20 мг и 10 мг были эффективны и хорошо переносились при лечении сезонного аллергического ринита [54].

Круглогодичный аллергический ринит

При лечении персистирующего ринита эбастин также продемонстрировал высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость терапии пациентами [55-57].

Эффективность эбастина оценивали в контроле над симптомами персистирующего ринита, появлении побочных эффектов и переносимости препарата у 30 детей в течение 30 дней. В начале и через 10 дней после окончания лечения проводились оценка симптомов и переносимости терапии, кожные пробы, назальные и конъюнктивальные провокационные тесты. Установлено, что эбастин улучшает клиническую симптоматику при персистирующем рините, снижает кожную реактивность и чувствительность шокового органа. Никаких вторичных эффектов на ЦНС не наблюдалось, и переносимость препарата была очень хорошей [55].

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании эбастин в дозах 10 и 20 мг один раз в день проявил способность контролировать симптомы круглогодичного аллергического ринита в течение 12 недель. После 2-недельного периода наблюдения пациенты (12-63 лет) были рандомизированы для лечения эбастином в дозе 10 мг ($n = 88$) или 20 мг ($n = 102$), или плацебо ($n = 100$). Обе дозы эбастина быстро и значительно уменьшали ежедневные назальные симптомы (заложенность носа, насморк, чихание, зуд в носу) у взрослых и подростков. Дополнительные преимущества дозы 20 мг стали очевидными в долгосрочной перспективе. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, и исследуемые препараты хорошо переносились с низкой частотой нежелательных явлений, связанных с ЦНС [56].

Эффективность и переносимость эбастина (10 или 20 мг) и лоратадина (10 мг) при лечении круглогодичного аллергического ринита сравнил в своем исследовании R. J. Davies [57]. Исследование проводилось у 317 пациентов (в возрасте от 12 до 68 лет) с оценкой и сравнением в течение 4 недель между рандомизированными двойными слепыми группами выраженности симптомов круглогодичного аллергического ринита, включая «многолетний индекс» (чихание + зуд в носу + выделения) и общий «назальный индекс» («многолетний индекс» + заложенность носа). При приеме эбастина в дозе 10 или 20 мг наблюдалось значительно большее, чем при приеме 10 мг лоратадина, уменьшение всех симптомов в течение всего периода наблюдения, при этом различия

в лечении стали очевидными уже с первой недели. Лечение одинаково хорошо переносилось, серьезных нежелательных явлений не возникало.

Хроническая крапивница

M. Hurst и соавт. при наблюдении пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей отметили значительное улучшение при приеме эбастина в дозе 10 или 20 мг раз в сутки. Согласно результатам, эбастин в дозе 10 мг в день является эффективным средством с хорошей переносимостью для лечения аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы. Показана тенденция к большей эффективности эбастина в дозе 20 мг, а переносимость была аналогичной дозе 10 мг. Эбастин не вызывает клинически значимых нежелательных явлений со стороны сердца и является препаратом предпочтения для лечения пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей [20].

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании B. Kalis и соавт. изучали долгосрочную (3 месяца) эффективность эбастина в дозе 10 мг один раз в сутки при лечении хронической крапивницы по сравнению с терапевтической дозой терфенадина 60 мг два раза в сутки. При оценке эффективности исследователи отметили, что проявления хронической крапивницы уменьшились у 73% пациентов, получавших эбастин, по сравнению с 68% и 52% пациентов, получавших терфенадин или плацебо соответственно. Оценки эффективности пациентами были аналогичны оценкам исследователей. Эбастин хорошо переносился, частота и характер нежелательных явлений при применении этого препарата были аналогичны таким у пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и сухость во рту. Авторы делают вывод, что эбастин является эффективным и хорошо переносимым препаратом, и его следует рассматривать в качестве терапии первой линии хронической крапивницы [20].

Дополнительным преимуществом стало положительное влияние эбастина на когнитивные функции. В исследованиях, оценивающих уменьшение проявлений крапивницы, эбастин, фексофенадин и цетиризин у пациентов с хронической крапивницей показали значительную эффективность в виде более быстрого разрешения симптомов (уртикарные высыпания и кожный зуд) в сравнении с левоцетиризином, лоратадином и дезлоратадином. При этом эбастин показал не только выраженный терапевтический эффект, но и положительно влиял на такие когнитивные функции, как внимание, кратковременная память и мышление [11].

Инфекционный ринит

Антигистаминные препараты первого поколения являются эффективными для уменьшения симптомов простуды. По сравнению с антигистаминными средствами второго поколения препараты первого являются конкурентными антагонистами ацетилхолина, что обычно сопровождается седативным действием, которое может нарушать качество жизни больных простудой. Впервые M. Robert и соавт. в многоцентровом, параллельном, двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценили эффективность и переносимость комбинации эбастина в дозировке 10 мг и деконгестивной терапии (псевдоэфрин, 120 мг) 1 раз в сутки в течение 3-дневного курса лечения с целью облегчения симптомов простуды. В качестве критерий эффективности в данном исследовании рассматривали оценку общей эффективности, улучшение состояния паци-

ентов, эволюцию симптомов, настроенность пациента вновь принимать препарат и изменение максимальной скорости назального потока.

Комбинация эбастина в дозировке 10 мг и деконгестивной терапии имела более высокую общую эффективность, чем плацебо, снижая носовые, глазные и другие симптомы простуды и улучшая общее состояние пациентов. При этом основные различия по сравнению с плацебо были обнаружены с первого дня лечения, а именно в период, когда выраженность симптомов обычно нарушает обычную повседневную активность. Пациенты выражали удовлетворение лечением и изъявили готовность снова принимать лекарственный препарат, переносимость изучаемой комбинации препаратов была оценена как отличная: не было обнаружено статистически достоверной разницы между эбастином в дозировке 10 мг в комбинации с сосудосуживающей терапией и плацебо по частоте и выраженности нежелательных явлений. Таким образом, комбинация 10 мг эбастина с местным деконгестантом эффективна, безопасна и хорошо переносится при симптоматическом лечении пациентов с простудой (инфекционным ринитом) [48].

Бронхиальная астма

Ряд исследований посвящен эффективности эбастина при бронхиальной астме. Несмотря на то, что антигистаминные препараты не являются препаратами первой линии и основной терапией бронхиальной астмы, есть данные о наличии у них противовоспалительного эффекта.

T. Horiguchi и соавт. оценили влияние эбастина на концентрацию катионного белка эозинофилов (КБЭ) в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой [59]. В соответствии с дизайном исследования все пациенты получали эбастин в суточной дозе 10 мг в течение 4 недель. В период наблюдения у пациентов определяли концентрации КБЭ в сыворотке, количество эозинофилов в периферической крови, утреннюю максимальную объемную скорость выдоха (МОС) и пороговые значения гиперреактивности дыхательных путей. Отмечено достоверное снижение концентраций КБЭ в сыворотке и количества эозинофилов в периферической крови у пациентов с атопической астмой ($p < 0,001$), вместе с тем у пациентов с неатопической формой заболевания не было обнаружено достоверных изменений. Более того, у пациентов с атопической формой заболевания не было выявлено существенных изменений гиперреактивности, но отмечалось значительное ($p < 0,019$) увеличение МОС. Авторы пришли к выводу, что эбастин обладает не только антигистаминной активностью, но также может ингибирать воспаление в дыхательных путях за счет снижения концентраций КБЭ в сыворотке, особенно у пациентов с атопической бронхиальной астмой.

R. Wood-Baker и соавт. продемонстрировали эффективность 10 мг и 30 мг эбастина при сезонной аллергической астме в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Установлено, что трехдневный курс лечения эбастином в обеих дозах эффективно снижал бронхоконстрикцию [18].

Инсектная аллергия

Антигистаминные препараты популярны в клинической практике при аллергических реакциях на укусы насекомых благодаря эффективному уменьшению зуда, отечности, волдыря, гиперемии, крапивницы и достаточно часто рекомендуются с профилактической целью. Местные реакции развиваются по немедленному типу как в первые минуты после укуса, так и через 12–24 часа. Волдырь зачастую

Аллергология

сопровождается отеком, который в зависимости от локализации может распространяться на большие площади. Выраженный зуд приводит к появлению расчесов в месте укуса, что всегда является риском присоединения вторичной инфекции.

Профилактическая эффективность эбастина при инсектной аллергии на укусы кровососущих насекомых (комары *Aedes aegypti* и *Aedes communis*) отмечена авторами в ряде сравнительных и плацебо-контролируемых исследований со сходным дизайном. Критериями оценки являлись размер местной реакции и интенсивность зуда по визуально-аналоговой шкале, измерение которых проводилось через 15 минут, 2, 6 и 24 часа после укусов. Результаты исследований показывают, что относительно плацебо эбастин в дозах 10 и 20 мг через 15 минут значительно уменьшает размеры волдыря и зуд, при этом сохраняя эффект в течение 24 часов. Лоратадин (10 мг) оказывал меньшее влияние на размер волдыря и интенсивность зуда. Несмотря на сопоставимую с эбастином клиническую эффективность, цетиризин чаще вызывал седативный эффект, чем эбастин или лоратадин [61-63].

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности эбастина при лечении разных аллергических заболеваний и состояний, в том числе при необходимости длительных курсов терапии. Реализуя свой антигистаминный и противовоспалительный эффекты, эбастин купирует основные симптомы аллергии, а также першение в горле, приступы кашля, нарушения обоняния и шелушение кожи. Отсутствие атропиноподобного эффекта с выраженным противовоспалительным действием позволяет рассматривать Аллергостин® как перспективный препарат при лечении атопической бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом.

Заключение

Эбастин – антигистаминный препарат второго поколения, является высокоселективным агонистом H1-рецепторов. Обладает выраженными антигистаминным, антиаллергическим и противовоспалительным эффектами, превосходящими по данным некоторых исследований лоратадин и дезлоратадин и не уступающими действию других представителей своего поколения. Преимуществами препарата являются:

- длительное (более 48 часов) действие и возможность приема независимо от приемов пищи, что обеспечивает комплémentность пациента к проводимой терапии;
 - наличие двух дозировок (10 мг и 20 мг), позволяющее легко подбирать необходимую дозу при аллергических проявлениях различной степени выраженности;
 - отсутствие кардиотоксичности и других серьезных побочных эффектов, а в ряде исследований – более высокий профиль безопасности, чем у представителей своего поколения, например цетиризина и левоцетиризина;
 - отсутствие потенциально значимых седативного действия и риска лекарственных взаимодействий, что позволяет уверенно назначать его как пациентам с высокой социальной активностью, так и имеющим коморбидный фон или нуждающимся в приеме других лекарственных препаратов.
- Антигистаминный препарат эбастин обладает фармакологическими характеристиками с высокой степенью соответствия требованиям к идеальному антигистаминному препарату. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Kawauchi H., Yanai K., et al. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties // Int J Mol Sci. 2019; 20 (1): 213.
2. Paško P., Rodacki T., et al. Second generation H1 – antihistamines interaction with food and alcohol – A systematic review // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017; 93: 27-39.
3. Емельянов А. В., Кочергин Н. Г., Горячекина Л. А. К 100-летию открытия гистамина. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов // Клиническая дерматология и венерология. 2010; 8 (4): 62-70.
[Yemel'yanov A. V., Kochergin N. G., Goryachkina L. A. To the 100th anniversary of the discovery of histamine. History and modern approaches to the clinical use of antihistamines // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2010; 8 (4): 62-70]
4. Bousquet J., Bindlev-Jensen C., Canonica G. W., The ARIA/EAACI criteria for anti#histamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine // Allergy. 2004; 59 (suppl. 77): 4-16.
5. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA 2008) // Allergy. 2008; 63 (Supple 86). 9-160.
6. Bousquet J. et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis // Allergy. 2003; 58: 192.
7. Llupià J., Gras J., Llenas J. Comparative antiallergic effects of second-generation H1-antihistamines ebastine, cetirizine and loratadine in preclinical models // Arzneimittelforschung. 2003; 53 (2): 93-97.
8. Gispert J. et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges // Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol. 2002; 3 (89): 259-264.
9. A double blind, randomized, unicentric, crossover and placebo-controlled clinical trial to evaluate the inhibitory effect of ebastine 20 mg (oral lyophilisate) and desloratadine 5 mg on the histamine induced skin reaction in healthy volunteers. Almirall Prodesfarma, S.A., 2005.
10. A double blind, randomized, unicentric, crossover and placebo-controlled clinical trial to evaluate the inhibitory effect of ebastine 10 mg (oral lyophilisate) and desloratadine 5 mg on the histamine induced skin reaction in healthy volunteers. Almirall Prodesfarma, S.A., 2006.
11. Ключарова А. Р. Сравнительная оценка эффективности антигистаминных препаратов второго поколения в терапии хронической крапивницы с учетом изменений когнитивных функций пациента. Автореферат ... дисс. к.м.н. М., 2014. 23 с.
[Klyucharova A. R. Comparative evaluation of the effectiveness of second-generation antihistamines in the treatment of chronic urticaria, taking into account changes in the patient's cognitive functions. Avtoreferat ... diss. k.m. n. M., 2014. P. 23.]
12. Antonijoan R. M., Garcha-Gea C., Puntes M., Valle M., Esbri R., Fortea J., et al. A comparison of ebastine 10 mg fast-dissolving tablet with oral desloratadine and placebo in inhibiting the cutaneous reaction histamine in healthy adults // Clin Drug Investig. 2007; 27: 453-461.
13. Nelson H. S., Bucher B., Buchmeier A., Oppenheimer J., Garcia J. Suppression of the skin reaction to histamine by ebastine // Ann Allergy Asthma Immunol. 1995; 74: 442-447.
14. Vincent J., Liminana R., Meredith P. A., Reid J. L. The pharmacokinetics, antihistamine and concentration effect relationship of ebastine in healthy subjects // Br J Clin Pharmacol. 1988; 26: 497-502.
15. Van Steekelenburg J., Clement P. A., Beel M. H. Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests // Allergy. 2002; 57: 346-350.
16. Frossard N., Vital-Durand D., Mounedji N., Valleteau A. Duration of the anti-histaminic effect after discontinuation of ebastine // Allergy. 2001; 56: 553-557.

17. Frossard N., Melac M., Benabdesselam O., Pauli G. Consistency of the efficacy of cetirizine and ebastine on skin reactivity // Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 80: 61-65.
18. Wood-Baker R., Holgate S. T. Dose-response relationship of the H1-histamine antagonist, ebastine, against histamine and methacholine-induced bronchoconstriction in patients with asthma // Agents Actions. 1990; 30: 284-286.
19. Campbell A., Michel F. B., Bremard-Oury C., Crampette L., Bousquet J. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect // Drugs. 1996; 52 Suppl 1: 15-9.
20. Hurst M., Spencer C. M. Ebastine — an update of its use in allergic disorders // Drugs. 2000; 59 (4): 981-1006.
21. Van Cauwenberge P., de Belder T., Sys L. A review of the second-generation antihistamine ebastine for the treatment of allergic disorders // Expert Opin. Pharmacother. 2004; 5: 1807-1813.
22. Frank H. Jr., Gillen M., Rohatagi S. S., Lim J., George G., Ebastine Study Group. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine 20 mg once daily given with and without food in the treatment of seasonal allergic rhinitis // J Clin Pharmacol. 2002; 42: 1097-104.
23. Pentikis H. S., Huang M. Y., Dorr M. B., Heald D. L. The effect of food on the bioavailability of ebastine // Am J Ther. 1997; 4: 80-84.
24. Yamaguchi T., Hashizume T., Matsuda M., Sakashita M., Fujii T., Sekine Y., et al. Pharmacokinetics of the H1-receptor antagonist ebastine and its active metabolite carebastine in healthy subjects // Arzneimittelforschung. 1994; 44: 59-64.
25. Gervasini G., Vizcaino S., Carrillo J. A., Caballero M. J., Benitez J. The effect of CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5 and the MDR1 polymorphisms and gender on the urinary excretion of the metabolites of the H-receptor antihistamine ebastine: a pilot study // Br. J. Clin. Pharmacol. 2006; 62: 177-186.
26. Mattila M. J., Aranko K., Kuitunen T. Diazepam effects on the performance of healthy subjects are not enhanced by treatment with the antihistamine ebastine // Br J Clin Pharmacol. 1993; 35: 272-277.
27. Simons F. E., Simons K. J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress // J Allergy Clin Immunol. 2011; 128 (6): 1139-1150.
28. Ebastin. Product Monograph. 2001 Almirall Prodesfarma S.A.
29. Study M/09020/02 Almirall Prodesfarma. Data on file.
30. Roberts D. J. A preclinical overview of ebastine. Studies on the pharmacological properties of a novel histamine H1 receptor antagonist // Drugs. 1996; 52 Suppl 1: 8-14.
31. Goyal V. et al. Comparative Efficacy and Safety of Ebastine 20 mg, Ebastine 10 mg and Levocetirizine 5 mg in Acute Urticaria // J. Clin. Diagn. Res. JCDR. 2017; 3 (11): WC06-WC09.
32. Tashiro M. et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using ¹¹C-doxepin positron emission tomography // J. Clin. Pharmacol. 2004; 8 (44): 890-900.
33. Sánchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine- Induced Wheal // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2016; 3 (26): 177-184.
34. Vincent J., Sumner D. J., Reid J. L. Ebastine: the effect of a new antihistamine on psychomotor performance and autonomic responses in healthy subjects // Br J Clin Pharmacol. 1988; 26 (5): 503-508. DOI: 10.1111/j.1365-2125.
35. Berts D. J., Gispert J. The non-cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine // Clin. Exp. Allergy. 1999; (Suppl. 3): 151-155.
36. HINDMARSH, Shamsi Z. The effects of single and repeated administration of ebastine on cognition and psychomotor performance in comparison to triprolidine and placebo in healthy volunteers // Carr. Med. Res. Opin. 2001; 17: 273-281.
37. Mattila M., Kuitunen T., Plétan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of the antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects // Eur J Clin Pharmacol. 1992; 43: 179-184.
38. Brookhuis K., de Vries G., de Waard D. Acute and subchronic effects of the H1 receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose and triprolidine 10 mg on car driving performance // Br. J. Clin. Pharmacy. 1993; 36: 67-70.
39. Tagawa M., Kano M., Okamura N., et al. Differential cognitive effects of ebastine ad (+)-chlorpheniramine in healthy subjects: correlation between cognitive impairment and plasma drug concentration // Br. J. Clin. Pharmacy. 2002; 53: 296-304.
40. Gehanno P., Bremard-Oury C., Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults // Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol. 1996; 6 (76): 507-512.
41. Nachrigall. Henry B. Clinical evaluation of Diphenylpyraline // J. of Allergy. 1956; 1 (27): 75-77.
42. Puuhakka H., Rantanen T., Virolainen E. Diphenylpyraline (Lergobine) in treatment of patients suffering from allergic and vasomotor rhinitis // J. Int. Med. Res. 1977; 1 (5): 37-41.
43. Гущин И. С., Данилычева И. В. Эбастин. Обоснованный выбор // Российский аллергологический журнал. 2017; 4-5 (14): 89-97.
44. Гущин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. 252 с.
45. Чечка О. А., Бунятиян Н. Д., Тенцова А. И. Стереоспецифичность лекарственных препаратов — один из факторов эффективности и безопасности лекарственных средств // Фармация. 2012; 8: 40-43.
46. Смирнова И. Г., Гильдеева Г. Н., Кукас В. Г. Оптическая изомерия и биологическая активность лекарственных средств // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2012; 3 (53): 147-156.
47. Vincent J., Sumner D. J., Reid J. L. Ebastine: the effect of a new antihistamine on psychomotor performance and autonomic responses in healthy subjects // Br J Clin Pharmacol. 1988; 26: 503-508.
48. Robert M., Llorens M., García E., Luria X. Эффективность и переносимость эбастина в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестивной терапией для облегчения симптомов простуды (ассоциированного ринита) // 2013; 1 (11): 35-40. [Robert M., Llorens M., García E., Luria X. Efficacy and tolerability of ebastine 10 mg in combination with decongestive therapy for the relief of symptoms of the common cold (associated rhinitis) // 2013; 1 (11): 35-40.]
49. Демидова О. А., Ших Е. В., Исмагилов А. Д., Сизова Ж. М. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT // Безопасность и риск фармакотерапии. 2017; 3 (5): 117-125. EDN ZGRTVV. [Demidova O. A., Shikh Ye. V., Ismagilov A. D., Sizova Zh. M. Clinical and pharmacological aspects of the safety of the use of drugs that cause QT prolongation // Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2017; 3 (5): 117-125. EDN ZGRTVV.]
50. Гуськова Т. А. Лекарственная токсикология и безопасность лекарственных средств / IV Съезд токсикологов России: Сборник трудов, Москва, 06-08 ноября 2013 года / Под ред. Г. Г. Онищенко и Б. А. Курляндский. М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, 2013. С. 14-15. [Gus'kova T. A. Drug toxicology and drug safety / IV S'yезд toksikologov Rossii: Sbornik trudov, Moskva, 06-08 noyabrya 2013 goda / Pod red. G. G. Onishchenko i B. A. Kurlyandskiy. M.: Rossiyskiy registr potentsial'no opasnykh khimicheskikh i biologicheskikh veshchestv, 2013. P. 14-15.]

Аллергология

51. *Yakuo I., Ishii K., Seto Y., Imano K., Takeyama K., Nakamura H., Karasawa T.* Pharmacological study of ebastine, a novel histamine H₁-receptor antagonist // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1994; 103 (3): 121-35. Japanese. DOI: 10.1254/fpj.103.121. PMID: 7511558.
52. *Cohen B., Gehanno P.* Comparison of the efficacy of ebastine 10 mg and 20 mg once daily with that of cetirizine 10 mg once daily in adults with seasonal allergic rhinitis. A multicentre double-blind study // *Drugs*. 1996; 52: Suppl. 1: 26-29.
53. *De Molina M., Cadahia A., Cano L., Sanz A.* Efficacy and tolerability of ebastine at two dose levels in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Drug Investig.* 1989; 1: 40-46.
54. *Ratner P. H., Lim J. C., Georges G. C.* Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (6): 1101-1107.
55. *Benavente V., Eseverri J. L., Botey J., Marin A.* Ebastine: treatment of perennial rhinitis in the child // *Allerg Immunol (Paris)*. 1996; 28 (8): 277-281.
56. *Bousquet J., Gaudano E. M., Palma Carlos A. G., Staudinger H.* A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis // *Multicentre Study Group. Allergy*. 1999; 54 (6): 562-568.
57. *Davies R. J.* Efficacy and tolerability comparison of ebastine 10 and 20 mg with loratadine 10 mg: a double-blind, randomised study in patients with perennial allergic rhinitis // *Clin Drug Investig* 1998; 16: 413-420.
58. *Kalis B.* Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticarial in adults // *Drugs*. 1996; 52: Suppl. 1: 30-34.
59. *Horiguchi T., Tachikawa S., Kasahara J., et al.* Влияние эбастина на концентрации катионного белка эозинофилов в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой // Медицинский совет. 2013; 4 (11): 36-40.
[*Horiguchi T., Tachikawa S., Kasahara J., et al.* Effect of ebastine on serum cationic protein concentrations of eosinophils in patients with bronchial asthma // Meditsinskiy sovet. 2013; 4 (11): 36-40.]
60. *Holgate S. T., Canonica G. W., Simons F. E. R., et al.* Consensus group on new generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations // *Clin. Exp. Allergy*. 2003; 33: 1305-1324.
61. *Reunala T., Brummer-Korvenkontio H., Petman L., Palosuo T., Sarna S.* Effect of ebastine on mosquito bites // *Acta Derm Venereol*. 1997; 77 (4): 315-316. DOI: 10.2340/000155577315316. PMID: 9228228.
62. *Karppinen A., Petman L., Jekunen A., Kautiainen H., Vaalasti A., Reunala T.* Treatment of mosquito bites with ebastine: a field trial // *Acta Derm Venereol*. 2000; 80 (2): 114-116. PMID: 10877131.
63. *Karppinen A., Kautiainen H., Petman L., Burri P., Reunala T.* Comparison of cetirizine, ebastine and loratadine in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. // *Allergy*. 2002; 57 (6): 534-537.
DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.13201.x. PMID: 12028119.

Сведения об авторах:

Ивкин Дмитрий Юрьевич, к.б.н., начальник центра экспериментальной фармакологии, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; доцент кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена; 191186, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, 48; dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Гришина Анна Юрьевна, младший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; grishina.anna@pharminnotech.com

Петрова Алла Германовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; rudial75@gmail.com

Москаlevа Екатерина Владимировна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; mkatena@gmail.com

Селизарова Наталья Олеговна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; natalia.selizarova@pharminnotech.com

Information about the authors:

Dmitry Yu. Ivkin, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Center for Experimental Pharmacology, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Prof. Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia; Associate Professor of the Department of Organic Chemistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Herzen Russian State Pedagogical University; 48 Moika River Embankment, Saint Petersburg, 191186, Russia; dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Anna Yu. Grishina, Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Prof. Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia; grishina.anna@pharminnotech.com

Alla G. Petrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics at the Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russia; rudial75@gmail.com

Ekaterina V. Moskaleva, MD, Researcher of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics at the Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russia; mkatena@gmail.com

Natalia O. Selizarova, MD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Prof. Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia; natalia.selizarova@pharminnotech.com

Поступила/Received 10.03.2023

Принята в печать/Accepted 13.03.2023