

Эффективность и безопасность биластина в лечении круглогодичного аллергического ринита у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания

Сергей Рязанцев^{✉1}
Инна Гогунская²
Юрий Лымарь³

Лилия Романюк⁴
Богдан Биль⁵
Сергей Пухлик⁶

Вера Правдивая⁷
Владимир Лапшин⁸
Владимир Кошля⁹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины; Украина, Киев, ул. Зоологическая, д. 3

³ Консультативно-диагностический центр Деснянского района; Украина, Киев, ул. Николая Закревского, д. 81/1

⁴ Киевская городская клиническая больница №8; Украина, Киев, ул. Юрия Кондратюка, д. 8

⁵ Городская клиническая больница №9; Украина, Киев, Рижская ул., д. 1

⁶ Одесский национальный медицинский университет; Украина, Одесса, Валиховский пер., д. 2

⁷ Киевская областная клиническая больница; Украина, Киев, ул. Багговутовская, д. 1

⁸ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины; Украина, Киев, ул. Платона Майбороды, д. 8

⁹ Запорожская медицинская академия последипломного образования; Украина, Запорожье, бульвар Винтера, д. 20; многопрофильная клиническая больница №9; Украина, Запорожье, ул. Счастливая/Дудикіна, д. 1/6

Регистрационный номер исследования: BCRU/11/Bil-AR/001

Резюме

Актуальность: Биластин – новое неседативное H1-антигистаминное средство, зарегистрированное для симптоматического лечения аллергического риноконъюнктивита (АРК) и крапивницы у взрослых и детей старше 12 лет. В данной работе биластин сравнивали с дезлоратадином в лечении различных форм аллергического риноконъюнктивита, классифицированных в соответствии с рекомендациями ARIA. Материалы и методы: это международное многоцентровое открытое проспективное рандомизированное в параллельных группах исследование III фазы, в которое было включено всего 226 пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом. Диагноз аллергического риноконъюнктивита был выставлен на основе назальных и неназальных симптомов и подтвержден результатами кожного прик-теста. Пациенты были рандомизированы на получение биластина в дозе 20 мг/сут или дезлоратадина в дозе 5 мг/сут. Результаты: результаты по первичной и вторичной конечной точке показали сопоставимое снижение общей оценки симптомов (Total Symptoms Score, TSS), оценки назальных симптомов (Nasal Symptoms Score, NSS) и оценки неназальных симптомов (Non-Nasal Symptoms Score, NNSS) относительно исходного уровня к концу лечения между обеими группами лечения при нескольких лучших эффектах для биластина. Дополнительные анализы, выполненные в подгруппе пациентов со среднетяжелым/тяжелым персистирующим (Moderate-Severe Persistent, MSP) АРК, показали сопоставимые результаты для групп биластина и дезлоратадина в отношении среднего изменения TSS относительно исходного уровня к дню 28, кроме оценок чихания, по которым биластин показал более высокий ответ ($-1,60 \pm 0,60$ относительно $-1,39 \pm 0,63$), и статистически значимые различия между группами лечения в отношении площади под кривой (AUC) графиков TSS ($-26,07$ [95% ДИ: $-48,6, -3,53$] $p = 0,024$), NNS ($-10,51$ [95% ДИ: $-19,42, -1,59$] $p = 0,021$), оценок чихания ($-4,79$ [95% ДИ: $-9,06, -0,51$] $p = 0,028$) и покраснения глаз ($-5,50$ [95% ДИ: $-8,91, -2,08$] $p = 0,002$). Заключение: в целом биластин и дезлоратадин показали сопоставимый профиль эффективности при лечении АРК, однако результаты, полученные в подгруппе пациентов со среднетяжелыми/тяжелыми персистирующими симптомами, свидетельствуют о более сильном терапевтическом эффекте биластина.

Ключевые слова: аллергический ринит, биластин, дезлоратадин, зуд глаз, слезотечение

Для цитирования: Рязанцев С., Гогунская И., Лымарь Ю., Романюк Л., Биль Б., Пухлик С., Правдивая В., Лапшин В., Кошля В. Эффективность и безопасность биластина в лечении круглогодичного аллергического ринита у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. *Медицинский совет.* 2019;(20):58-67. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-58-67.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis in Patients with Moderate and Severe Forms of the Disease. Comparison of bilastine 20 mg with desloratadine 5 mg

Sergey Ryazantsev^{✉1}
Inna Gogunskaya²
Iurii Lyamar³

Liliya Romanyuk⁴
Bohdan Bil⁵
Sergiy Pukhlik⁶

Vira Pravdyva⁷
Volodymyr Lapshyn⁸
Volodymyr Koshliia⁹

- ¹ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech; 190013,
² A.I. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine;
³ Consultation and Diagnostic Centre of the Desnyansky District;
⁴ Allergology Department No. 1 -- Kiev City Clinical Hospital No. 8;
⁵ City Clinical Hospital No. 9; 1, Rizhskaya St., Kiev, Ukraine
⁶ Otolaryngology Chair, Odessa National Medical University;
⁷ Allergology and Rheumatology Department of the Municipal Institution of the Kiev Regional Clinical Hospital of the Kiev Regional Council;
⁸ State Institution Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine;
⁹ Zaporozhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine, Multidisciplinary Clinical Hospital No. 9.

Registration number of the study: BCRU/11/Bil-AR/001

Abstract

Background: Bilastine is a new non-sedating H1 antihistamine approved for the symptomatic treatment of allergic rhinoconjunctivitis (ARC) and urticaria in adults and children over 12 years of age. In this paper, bilastine was compared with desloratadine in the treatment of various forms of allergic rhinoconjunctivitis classified according to the ARIA recommendations. **Materials and Methods:** This was an international, multi-centre, open-label, prospective randomized, parallel-group, phase III study which enrolled a total of 226 patients with ARC. The diagnosis of the allergic rhinoconjunctivitis was established on the basis of nasal and non-nasal symptoms and confirmed by the skin prick test. Patients were randomized to one of the two treatment groups: bilastine 20 mg daily or desloratadine 5 mg daily. **Results:** The results for the primary and secondary endpoints showed a comparable reduction in TSS, NSS, and NNS from the baseline to the end of the treatment between the treatment groups, with slightly better effects for bilastine. Additional tests carried out in the subgroup of patients with moderate / severe persistent (MSP) ARC demonstrated comparable results for the bilastine and desloratadine groups regarding the mean change in TSS from the baseline until the 28th day, except for the sneezing score, for which bilastine showed the higher response (-1.60 ± 0.60 vs. -1.39 ± 0.63), and a statistically significant difference between the treatment groups regarding AUC for TSS (-26.07 [95% CI: $-48.6, -3.53$] $p = 0.024$), NNS (-10.51 [95% CI: $-19.42, -1.59$] $p = 0.021$), the sneezing score (-4.79 [95% CI: $-9.06, -0.51$] $p = 0.028$) and the ocular redness score (-5.50 [95% CI: $-8.91, -2.08$] $p = 0.02$). **Conclusion:** In general, bilastine and desloratadine showed a comparable efficacy profile in the treatment of ARC; however, the results obtained in the subgroup of patients with moderate / severe persistent symptoms indicate that bilastine has a stronger therapeutic effect

Key words: allergic rhinitis, bilastine, desloratadine, itchy eyes, watery eyes

For citation: Ryazantsev S., Gogunskaya I., Lyman I., Romanyuk L., Bil B., Pukhlik S., Pravdyva V., Lapshyn V., Koshlia V. The Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis in Patients with Moderate and Severe Forms of the Disease. Comparison of bilastine 20 mg with desloratadine 5 mg. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):58-67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-58-67.

Disclosure of conflict of interests: The authors have no conflict of interests subject to disclosure.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический риноконъюнктивит (АРК) – распространенное хроническое и инвалидизирующее воспалительное заболевание, которым страдает приблизительно 10–40% населения планеты и приблизительно 23–30% населения Европы [1–3]. АРК традиционно классифицируют на сезонный и круглогодичный с учетом времени воздействия аллергенов. Однако имеются исключения из обеих категорий, и в связи с этим рабочей группой инициативы «Аллергический ринит и его влияние на астму» (ARIA) была представлена новая классификация [4].

Аллергический риноконъюнктивит можно классифицировать по продолжительности симптомов на интермиттирующий (симптомы присутствуют < 4 дней в неделю или < 4 недель) или персистирующий (симптомы присутствуют > 4 дней в неделю и > 4 недель подряд), а в зависимости от тяжести симптомов и их влияния на социальную жизнь, обучение и работу – на легкий (не имеется нарушений сна, повседневной деятельности, занятий спортом или досуга, в сфере работы или обучения и симптомов, вызывающих беспокойство), среднетяжелый или тяжелый аллергический риноконъюнктивит (имеются расстройства

сна или нарушения повседневной деятельности, занятий спортом либо досуга; нарушения в сфере работы или обучения или симптомы, вызывающие беспокойство) [4].

Биластин – новое неседативное H1-антигистаминное средство второго поколения, разработанное для симптоматического лечения риноконъюнктивита [5] и крапивницы [6] у взрослых и детей в возрасте ≥ 12 лет. Биластин (BIL) высокоселективен по отношению к H1-рецепторам и обладает как антигистаминными, так и противовоспалительными свойствами *in vitro* и *in vivo* [7]. Исследования у здоровых добровольцев также показали, что биластин оказывает быстрое (30–60 мин) и продолжительное (24 ч) действие и не подвергается печеночному метаболизму [8].

Некоторые клинические исследования показывают, что биластин в дозе 20 мг 1 р/сут по меньшей мере так же эффективен, как и другие H1-антигистаминные средства второго поколения, для лечения симптомов аллергического риноконъюнктивита (цетиризин и дезлоратадин (DES)) и крапивницы (левоцетиризин) [6, 9, 10]. Биластин также имеет благоприятный профиль безопасности, заключающийся в отсутствии сердечных и антихолинергических побочных эффектов и в отсутствии влияния на психомоторную активность, что в сочетании с его

эффективностью приводит к общему улучшению качества жизни пациентов [11].

В этом исследовании мы сравнивали эффективность и безопасность биластина с дезлоратадином в лечении пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это международное многоцентровое открытое проспективное рандомизированное в параллельных группах исследование III фазы, в которое было включено всего 226 пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом на базе 9 различных центров (8 на территории Украины и 1 на территории России) в период с августа 2012 г. по январь 2013 г.

Диагноз аллергического риноконъюнктивита был выставлен на основании назальных симптомов (наличие заложенности носа, чихания, зуда в носу и ринореи) и неназальных симптомов (зуд глаз, слезотечение и покраснение глаз) и подтвержден результатами кожного прик-теста (или радиоаллергосорбентного теста), выполненного в ходе скрининга или в течение предыдущего года.

Пациенты проходили скрининговый период (7 ± 3 дня) для проведения диагностических обследований, вымывания предыдущих препаратов и оценки пригодности для участия в исследовании и способности заполнять дневник. Затем пациентов рандомизировали в одну из двух групп лечения для проведения полного 28-дневного курса лечения. Период последующего наблюдения не был предусмотрен.

Критериями включения были: возраст 12–70 лет, клинический анамнез аллергического риноконъюнктивита > 1 года, положительный кожный прик-тест на > 1 сезонный или круглогодичный аллерген, характерный для данного географического региона/области; предыдущий положительный прик-тест или положительный IgE-радиоаллергосорбентный тест в пределах последних 12 месяцев, наличие среднетяжелых/тяжелых симптомов по результатам мгновенной (непосредственная оценка во время визита пациента) оценки назальных и неназальных симптомов ≥ 36 (или пропорционально в случае отсутствия оценок) по результатам ретроспективной оценки пациентом каждые 12 часов в течение 3 дней с регистрацией в дневнике пациента до включения в исследование (день 0); вымывание лекарственных препаратов из организма на момент включения в исследование (в соответствии с конкретными биологическими жизненными циклами лекарственных препаратов), а именно системных, ингаляционных или интраназальных кортикостероидов, антигистаминных препаратов, антилейкотриеновых препаратов, кортикостероидов с замедленным высвобождением, кетотифена, препаратов аллерген-специфической иммунотерапии (десенсибилизация пациентов с помощью увеличения дозы аллергена), препаратов с седативным действием, например трициклических антидепрессантов, анксиолитиков, снотворных средств, опиоидов, нейролептиков, макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов из группы имидазолов (системного действия), H₂-антигистаминных средств, антихолинергических препаратов, препаратов

с антигистаминными свойствами (фенотиазин), натрия кромогликата (недокромилла).

Критериями невключения были: полипы носа или выраженное искривление носовой перегородки; хирургическое вмешательство на полости носа в предыдущие 6 месяцев или заболевание полости носа, которое могло помешать достижению цели исследования; острый или хронический синусит; бронхиальная астма (кроме легкой интермиттирующей астмы), применение интраназальных и системных деконгестантов (3 дня); лодоксамида (3 недели); гиперчувствительность к H₁-антигистаминным препаратам, бензимидазолам; тяжелое сопутствующее заболевание печени, почек, сердечно-сосудистой системы, аритмии, недавно перенесенный острый инфаркт миокарда, остро возникшие опухолевые заболевания; беременность или кормление грудью; неспособность соблюдать требования исследования или заполнять дневник пациента и пройти курс лечения; наркотическая зависимость или злоупотребление алкоголем в недавнем анамнезе (предыдущие 12 месяцев) и участие в другом исследовании в течение последних 30 дней.

ОЦЕНКА СИМПТОМОВ

Пациент давал ретроспективную оценку в дневнике (за последние 12 часов) и мгновенную оценку (непосредственная оценка во время визита). Общая оценка симптомов (Total Symptom Score, TSS), оценка назальных симптомов (Nasal Symptom Score, NSS), оценка неназальных симптомов (Non-Nasal Symptom Score, NNSS) и оценка отдельных симптомов давались пациентами ретроспективно, т. е. каждые 12 часов, по четырехбалльной рейтинговой шкале (от 0 = нет симптомов до 3 = тяжелые симптомы, постоянно присутствуют и нарушают повседневную деятельность или сон) и регистрировались в дневнике. На каждом визите также регистрировали общую оценку симптомов исследователями.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты были рандомизированы на получение биластина в дозе 20 мг/сут или дезлоратадина в дозе 5 мг/сут в соответствии с краткими характеристиками лекарственных средств^{1,2}.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Первичная конечная точка была определена как изменение ретроспективной TSS пациентами (каждые 12 часов по четырехбалльной рейтинговой шкале, с регистрацией в дневнике пациента) между исходным уровнем и концом лечения, при этом «исходный уровень» определен как среднее значение последних шести TSS, предоставленных пациентом до рандомизации, а «конец лечения» как среднее последних четырех TSS до конца исследования.

¹Bilastine SmPC. Approved Summary of Product Characteristics Date of revision of the text November 2010. [last accessed November 2016]. Bilastine 20 mg tablets. Marketing authorisation holder FAES FARMA.

²Desloratadine http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000313/WC500025540.pdf Last accessed 30 January 2017 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aerius-epar-product-information_en.pdf.

Вторичные конечные точки эффективности:

1. Изменение относительно исходного уровня TSS; NSS (ринорея, заложенность носа, зуд в носу и чихание); NNSS (зуд глаз, слезотечение и покраснение глаз) пациентами и оценки отдельных симптомов пациентом. По всем этим вторичным конечным точкам пациенты давали ретроспективные (т. е. по указанным симптомам за последние 12 часов) и мгновенные (т. е. непосредственная оценка имеющихся симптомов во время визита) оценки.

2. Площадь под кривой (AUC) графиков TSS, NSS, NNSS и оценок каждого из симптомов по шкале симптомов относительно исходного уровня к дню 28, на основании оценки пациентом.

3. Частота ответа: а) определяется как доля пациентов с улучшением TSS на $\geq 50\%$ относительно исходного уровня. Пациентов классифицировали как ответивших на лечение, если изменение TSS (регистрируемой пациентами) относительно усредненного исходного значения к концу лечения было отрицательным и составляло $\geq 50\%$ от усредненного исходного значения по абсолютной величине. Всех остальных пациентов классифицировали как не ответивших на лечение.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Оценка безопасности включала оценку нежелательных явлений (НЯ), ЭКГ, показателей жизненно важных функций, показателей анализов крови и мочи, связанных с безопасностью (обязательно в Российской Федерации, необязательно для украинских пациентов).

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Протокол и поправки к нему были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом для каждого участвующего учреждения, а информированное согласие получали у пациентов до включения их в исследование. Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации о проведении медицинских исследований с участием человека, и в соответствии с согласованными трехсторонними руководящими принципами ICH по Надлежащей клинической практике (ICH GCP) 1996 г. исследованию был присвоен идентификационный номер VCRU/11/Bil-AR/001.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Пациентам было назначено исследуемое лечение в соответствии со схемой рандомизации, сгенерированной запатентованной системой компании Quartesian LLC (QRandom), реализованной в SAS® V 9.1.3.

Статистические анализы были выполнены с помощью программного обеспечения SAS, версия 9.3 (или выше). Все данные были представлены по группам лечения. Категориальные данные были представлены в виде частот

и процентных долей (95% ДИ). Количественные переменные были представлены в виде числа доступных наблюдений, среднего (95% ДИ), стандартного отклонения (SD), медианы, минимума и максимума.

Анализ проводился в соответствии с принципами назначенного лечения (ITT) для популяции по протоколу (PP) ($n = 218$) в установленном порядке и популяции для оценки безопасности (Safety Population, SP) [14]. Пациенты были распределены по категориям в зависимости от степени тяжести в соответствии с рекомендациями ARIA-2010. Анализы в подгруппах были проведены у пациентов со среднетяжелым/тяжелым персистирующим (MSP) АРК ($n = 187$), которые составляли большинство пациентов, а также пациентов с наибольшим бременем симптомов АРК (назальных и неназальных).

Оценка первичной и вторичных конечных точек эффективности проводилась с использованием показателей описательных статистик как среднее \pm SD для ITT- и PP-популяций (не зарегистрировано) и для MSP-подгруппы и была представлена в виде изменений относительно исходного уровня самостоятельно регистрируемых пациентами TSS, NSS, NNSS и оценок отдельных симптомов по группам лечения. Аналогично для изменений TSS исследователями относительно исходного уровня к последнему визиту.

AUC для TSS, NSS, NNSS рассчитывали по методу трапеций: $AUC = \text{сумма} ([\text{величина параметра во временной точке } I] + [\text{величина параметра во временной точке } I + 1]) / 2 * [\text{количество дней между временными точками } I \text{ и } I + 1])$. Для расчета AUC были пригодны только оценки симптомов, произведенные во время лечения (на дату или до даты получения последней дозы). Данные по AUC для каждого параметра были представлены в виде показателей описательной статистики по группам лечения. Модель ковариационного анализа (ANCOVA) являлась адекватной с AUC в качестве исхода, лечением, центром и взаимодействием «лечение – центр» в качестве факторов и исходным значением оценки соответствующего симптома в качестве ковариаты. Если эффект взаимодействия был незначимым при уровне 0,05, модель повторно использовали без него. Модель использовали для расчета средних значений по методу наименьших квадратов для групп лечения наряду с 95% ДИ и величины средней разницы между группами лечения наряду с соответствующим 95% ДИ. Анализ AUC был выполнен для ITT- и PP-популяций (не представлено) и для MSP-подгруппы.

В отношении частоты ответа пациентов классифицировали как ответивших на лечение, если изменение TSS (регистрируемой пациентами) относительно усредненного исходного значения к концу лечения, т. е. первичная конечная точка, было отрицательным и составляло $\geq 50\%$ от усредненного исходного значения по абсолютной величине. Всех остальных пациентов классифицировали как не ответивших на лечение.

Время достижения максимального ответа определяли на основании дневника пациента как день исследования, когда TSS впервые достигла своей минимальной величины после начала лечения, если эта величина была

меньше усредненного исходного значения. В противном случае время достижения максимального ответа цензурировали по дате последней доступной оценки симптомов во время лечения. Медиану, 25%-й и 75%-й проценты времени достижения максимального ответа наряду с 95% ДИ рассчитывали по группам лечения с помощью метода Каплана – Мейера и сравнивали с помощью логрангового критерия. Эти анализы были выполнены для ИТТ-популяции (не представлено) и MSP-подгруппы.

Данные по безопасности были проанализированы с использованием показателей описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего 230 пациентов прошли скрининговое обследование; из них 8 пациентов были отсеяны по результатам скрининга, а остальные 222 пациента были рандомизированы (Safety Population, SP). Двести восемнадцать пациентов (98,2%) завершили исследование без существенных отклонений от протокола (Per Protocol, PP) (табл. 1), 187 из них (84,2%) были определены как пациенты со среднетяжелым/тяжелым персистирующим АР по классификации ARIA-2010.

Пациенты в обеих группах лечения были сопоставимы по возрасту, в диапазоне от 12 до 70 лет ($34,7 \pm 11,65$ для группы биластина (BIL) и $33,1 \pm 11,93$ для группы дезлоратадина (DES)), и полу (табл. 2).

Характеристики пациентов были однородными в обеих группах, при этом приблизительно 64% составляли

● **Таблица 1.** Исследуемая популяция от набора до включения в исследование, распределения по группам, и завершения исследования

● **Table 1.** Overall patient population from recruitment, through enrollement, allocation, and completion of study

	Биластин 20 мг	Дезлоратадин 5 мг	Общее
	(N = 112)	(N = 110)	(N = 230)
	n (%)	n (%)	n (%)
Лица, не прошедшие скрининг	–	–	–
Рандомизированные	112	110	222
Популяция для оценки безопасности	112 (100%)	110 (100%)	222 (100%)
Все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата	112 (100%)	109 (99,1%)	221 (99,5)
Группа пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом	110 (98,2%)	108 (98,2%)	218 (98,2%)
Завершившие исследование	112 (100%)	110 (100%)	222 (100%)
Завершившие досрочно	0	0	0

пациенты с круглогодичным АР, а 84% – пациенты со среднетяжелым/тяжелым персистирующим АР. У большинства пациентов (71,4% в группе биластина и 69,1% в группе дезлоратадина соответственно) обострения АР возникали часто в течение года (без точного интервала); ~91% испытывал типичные симптомы АР > 4 дней в неделю и > 4 недель подряд. Таким образом, обе группы лечения исходно были сопоставимы по диагнозу «АР» в соответствии с классификацией ARIA, что позволяет проводить достоверные сравнения эффектов лечения.

Результаты по первичной конечной точке показали существенное снижение TSS относительно исходного уровня к концу лечения в обеих группах лечения при сопоставимых результатах для обоих лекарственных средств (как в ИТТ, так и в PP-популяции) и несколько более лучших эффектах для биластина, за исключением оценки слезотечения, по которой дезлоратадин был несколько более эффективен. В ИТТ- и PP-популяциях: -9,27 [95% ДИ: -9,84, -8,71]) и -9,35 [95% ДИ: -9,91, -8,79]) для биластина (BIL) и -8,81 [95% ДИ: -9,39, -8,23]) и -8,85 [95% ДИ: -9,43, -8,26]) для дезлоратадина (DES). Средняя разница между группами лечения в ИТТ- и PP-популяциях составила -0,47 [95% ДИ: (-1,27, 0,34)] и 0,50 [95% ДИ: (-1,31, 0,30)] соответственно.

Результаты по вторичным конечным точкам подтвердили результаты первичных оценок эффективности.

Мгновенные оценки пациентами показали сопоставимое снижение в динамике для TSS; NSS в целом и оценок отдельных симптомов, при несколько более лучших

● **Таблица 2.** Демографические данные пациентов популяция для оценки безопасности

● **Table 2.** Patient demographics (safety population)

		Биластин 20 мг	Дезлоратадин 5 мг
Параметр	Категория/ статистика	(N = 112)	(N = 110)
Пол, n (%)	Мужчины	48 (42,9%)	46 (41,8%)
	Женщины	64 (57,1%)	64 (58,2%)
Возраст (г)	n	112	110
	Среднее (СО)	34,7 (11,65)	33,1 (11,93)
	Медиана (Мин; Макс)	34,0 (12; 60)	33,5 (12; 66)
Рост (см)	n	112	110
	Среднее (СО)	171,42 (9,11)	169,67 (8,36)
	Медиана (Мин; Макс)	170,0 (146,0; 193,0)	169,5 (148,0; 186,0)
Вес (кг)	n	112	110
	Среднее (СО)	70,87 (15,28)	68,48 (14,46)
	Медиана (Мин; Макс)	69,50 (40,0; 121,0)	68,00 (40,0; 135,0)

результатах для биластина; NNSS в целом и оценок отдельных симптомов.

Среднее изменение TSS относительно исходного уровня к последнему визиту во время лечения на основании оценки исследователя было больше в группе биластина (-8,2) [95% ДИ: -8,8, -7,5]) по сравнению с группой дезлоратадина (-7,8) [95% ДИ: -8,3, -7,2]). В группах биластина и дезлоратадина 93,8% и 91,6% пациентов соответственно были классифицированы как ответившие на лечение со снижением TSS как минимум на 50% относительно исходного уровня.

Значения AUC для TSS, NSS и NNSS были сопоставимы в обеих группах лечения как в ИТТ, так и в РР-популяции.

- **Таблица 3.** Выраженность симптомов, оцениваемых пациентами ретроспективно, для подгруппы с умеренной и тяжелой формой течения с учетом назначенного лечения, в ИТТ-популяции
- **Table 3.** Symptom Scores assessed by patients, reflectively for the Moderate Severe patient subgroup, ITT population

Симптомы, оцениваемые пациентами	Биластин – Дезлоратадин	
	Разность средних значений AUC, измеренная с помощью МНК* (95% ДИ)	ANCOVA (ковариационный анализ) р-значение
Общая оценка симптомов (Total Symptom Score, TSS)	-26,07 (-48,62; -3,53)	0,024
Оценка назальных симптомов (Nasal Symptom Score, NSS)	-14,98 (-31,14; 1,18)	0,069
Чихание	-4,79 (-9,06; -0,51)	0,021
Насморк	-4,53 (-9,30; 0,23)	0,062
Носовой зуд	-1,79 (-6,30; 2,73)	нз
Заложенность носа	-4,10 (-9,05; 0,85)	нз
Оценка неназальных симптомов (Non-Nasal Symptom Score, NNSS)	-10,51 (-19,42; -1,59)	0,028
Зуд в глазах	-2,83 (-6,18; 0,51)	нз
Слезотечение	-2,85 (-5,98; 0,28)	0,074
Покраснение глаз	-5,50 (-8,91; -2,08)	0,002

*МНК - метод наименьших квадратов

АНАЛИЗЫ В ПОДГРУППАХ

Были выполнены дополнительные анализы в подгруппе пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АР, которые составляли большинство исследуемой популяции пациентов и несли наиболее тяжелое бремя симптомов.

Среди пациентов со среднетяжелой/тяжелой персистирующей (MSP) формой заболевания ~71% страдал круглогодичным АР; у большинства пациентов с MSP-формой (71,3% в группе биластина и 69,9% в группе дезлоратадина соответственно) обострения АР возникали часто в течение года (без точного интервала). В популяции для оценки безопасности общий уровень приверженности лечению в обеих группах составил $\geq 80\%$.

Одномерные анализы у пациентов с MSP-формой заболевания показали сопоставимые результаты для групп биластина и дезлоратадина в отношении среднего изменения TSS относительно исходного уровня ко дню 28, кроме оценок чихания, по которым биластин показал достоверно более высокий ответ с точки зрения эффективности снижения оценок симптомов ($-1,60 \pm 0,60$ относительно $-1,39 \pm 0,63$ соответственно; $p < 0,05$).

В ходе ANCOVA-анализов разности средних значений AUC, рассчитанной по методу наименьших квадратов (МНК) на основе ретроспективных оценок пациентов, были обнаружены статистически значимые различия между группами лечения в отношении TSS ($-26,07$ [95% ДИ: $-48,6, -3,53$] $p = 0,024$), NNSS ($-10,51$ [95% ДИ: $-19,42, -1,59$] $p = 0,028$), оценок чихания ($-4,79$ [95% ДИ: $-9,06, -0,51$] $p = 0,021$) и покраснения глаз ($-5,50$ [95% ДИ: $-8,91, -2,08$] $p = 0,002$), свидетельствующие о более сильном терапевтическом эффекте биластина (табл. 3). Более того, были отмечены тенденции к статистической значимости для разности в оценках назальных симптомов, оценках ринореи, слезотечения (табл. 3). Эти тенденции, отмеченные в ИТТ-популяции, также были подтверждены результатами анализов в РР-популяции (данные не представлены).

В ходе одномерных анализов мгновенные оценки, сообщаемые пациентами с MSP-формой заболевания, показали схожую динамику без статистически значимых различий между группами лечения, даже при том, что была установлена тенденция к более высокому показателю дельта для назальных симптомов в группе биластина, как это показано в таблице 4.

Разница в рассчитанных по МНК средних значениях мгновенных оценок, сообщаемых пациентами, была статистически значимой для TSS ($-16,89$ [95% ДИ: $-32,31, -1,47$] $p = 0,032$), NNSS ($-8,08$ [95% ДИ: $-13,98, -2,18$] $p = 0,008$), оценок слезотечения ($-2,36$ [95% ДИ: $-4,50, -0,21$] $p = 0,031$) и покраснения глаз ($-3,96$ [95% ДИ: $-6,61, -1,30$] $p = 0,004$), что свидетельствует о более сильном терапевтическом эффекте биластина (табл. 4). Аналогично не представленные анализы по ИТТ- и РР-популяциям показывают схожую динамику, но в то же время не являются статистически значимыми; оба лекарственных средства демонстрировали сопоставимые результаты, при этом биластин показал несколько лучшие результаты по TSS и NSS.

Аналогичные анализы эффективности, выполненные на основе TSS, NSS и NNS, выставленных исследователями, показывают схожую динамику, но в то же время не являются статистически значимыми; среднее изменение TSS относительно исходного уровня к последней визиту во время лечения на основании оценки исследователя было больше в группе биластина, в MSP-подгруппе ($-9,5 \pm 3,1$) и в ИТТ-популяции ($-8,2 \pm 3,5$) по сравнению с группой дезлоратадина ($-9,4 \pm 3,1$ и $-7,8 \pm 3,1$ соответственно).

В общей сложности 187 пациентов со среднетяжелой/тяжелой формой заболевания, 88 пациентов (93,6%) в группе биластина и 86 пациентов (93,5%) в группе дезлоратадина

● **Таблица 4.** Выраженность симптомов, оцениваемых пациентами мгновенно, для подгруппы с умеренной тяжестью течения с учетом назначенного лечения, в ИТТ-популяции

● **Table 4.** Symptom Scores assessed by patients, instantaneously for the Moderate Severe patient subgroup, ИТТ population

Симптомы, оцениваемые пациентами мгновенно	Биластин – Дезлоратадин	
	Разность средних значений AUC, измеренная с помощью МНК* (95% ДИ)	ANCOVA (ковариационный анализ) p-значение
Общая оценка симптомов (Total Symptom Score, TSS)	-16,89 (-32,31; -1,47)	0,032
Оценка назальных симптомов (Nasal Symptom Score, NSS)	-8,41 (-20,44; 3,62)	нз
Чихание	-1,74 (-5,56; 2,09)	нз
Насморк	-2,09 (-5,86; 2,28)	нз
Носовой зуд	-1,51 (-5,31; 2,28)	нз
Заложенность носа	-3,09 (-7,58; 1,40)	ns
Оценка неназальных симптомов (Non-Nasal Symptom Score, NNSS)	-8,08 (-13,98; -2,18)	0,008
Зуд в глазах	-1,99 (-4,94; 0,96)	нз
Слезотечение	-2,36 (-4,50; -0,21)	0,031
Покраснение глаз	-3,96 (-6,61; -1,30)	0,004

*МНК - метод наименьших квадратов

были классифицированы как ответившие на лечение со снижением TSS как минимум на 50% относительно исходного уровня. Разность между группами лечения составила 0,1%, что свидетельствует о сопоставимых эффектах лечения.

Среднее время достижения максимального ответа было сопоставимым в группе биластина (16,9 дня [95% ДИ: 15,3, 18,5]) и в группе дезлоратадина (18,2 дня [95% ДИ: 16,8, 19,6]). Статистически значимого различия между двумя группами лечения выявлено не было (p-значение = 0,988) (табл. 5).

В ходе исследования смертей, серьезных нежелательных явлений (СНЯ), подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакций (ПНСНР) или нежелательных явлений, вызванных лечением (НЯВЛ), приведших к отмене исследуемого препарата, зарегистрировано не было.

И биластин, и дезлоратадин были признаны безопасными и хорошо переносимыми. В целом обе группы лечения имели сопоставимый профиль нежелательных явлений (НЯ), при этом большинство НЯВЛ относились к легкой степени тяжести и наблюдались в общей сложности у 37 пациентов (19,8%), 16 пациентов (17,0%) в группе биластина и 21 пациента (22,6%) в группе дезлоратадина. У двух пациентов (<1%) в группе дезлоратадина возникли умеренно выраженные НЯВЛ назофарингита и головной боли. У одного пациента (1,0%) в группе дезлоратадина возникли умеренно выраженные НЯВЛ головной боли.

Приблизительно 7% пациентов (~6% пациентов в группе биластина и ~8% пациентов в группе дезлоратадина) сообщили о НЯВЛ, связанных с лечением. Все, кроме одного НЯВЛ, считали возможно связанными с исследуемым препаратом. Единственное вероятно связанное НЯВЛ легкой жажды было зарегистрировано в группе дезлоратадина.

Ни одно из значений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или показателей ЭКГ не было признано клинически значимым или не было зарегистрировано как НЯВЛ.

Таким образом, данное исследование показало несколько лучшие результаты для биластина по сравнению с дезлоратадином при симптоматическом лечении АР при отсутствии каких-либо седативных или кардиотоксических эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аллергический риноконъюнктивит – это сочетанное проявление характерных симптомов аллергического ринита (зуд в носу, ринорея, чихание, заложенность носа) и аллергического конъюнктивита (покраснение глаз, зуд глаз, слезотечение и жжение). Несмотря на то что глазные симптомы очень распространены среди людей с аллергическим ринитом и, по всей видимости, развиваются по общему, лежащему в их основе патофизиологическому пути, в последние годы аллергический ринит и аллергический конъюнктивит были признаны как две отдельные патологии с их особым бременем симптомов и потребностью в специфическом лечении [4, 15–17].

- **Таблица 5.** Время до максимального ответа (среднее время)
- **Table 5.** Time to maximum response (means for Survival Time).

Лечение	Среднее значение*			
	Расчетное	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Дезлоратадин	18,181	0,731	16,784	19,578
Биластин	16,920	0,828	15,297	18,543
Общее	17,531	0,550	16,454	18,608
* В случае цензурирования данных оценка ограничивалась наибольшим временем				
Логранковый критерий (критерий Мантелла – Кокса)	Общее сравнение			нз
	Хи-квадрат	Число степеней свободы	Статистическая значимость	

Наше исследование было посвящено изучению эффективности и безопасности неседативного антигистаминного средства второго поколения биластин в общем лечении аллергического риноконъюнктивита и дополнительно оценивало эффекты лечения в отношении отдельных симптомов, назальных и неназальных, в популяции, которая главным образом состояла из пациентов со среднетяжелым и тяжелым аллергическим риноконъюнктивитом (более чем у 80% которых проявились среднетяжелые/тяжелые назальные симптомы и свыше 60% которых также страдали от легких/среднетяжелых глазных симптомов; приблизительно 85% круглогодичных и круглогодичных с сезонными обострениями). В целом 187 из общего числа пациентов (84,2%) страдали среднетяжелой/тяжелой персистирующей формой согласно классификации ARIA-2010: 94 пациента (83,9%) в группе биластина и 93 (84,5%) в группе дезлоратадина соответственно.

Вместе с тем и биластин, и дезлоратадин показали существенное снижение TSS, NSS, NNSS и оценок всех отдельных симптомов относительно исходного уровня к концу лечения, что подтверждает сопоставимую эффективность, о которой сообщалось в предыдущем исследовании по сезонному аллергическому риниту, проведенном Бачертом (Bachert) [12], но при этом наше исследование свидетельствует о несколько (однако статистически незначимо) лучшей эффективности биластина.

Статистически значимо лучшая эффективность биластина по сравнению с дезлоратадином в отношении TSS, NSS, NNSS и оценок отдельных симптомов была отмечена в ходе анализов в подгруппах популяции пациентов со среднетяжелой/тяжелой персистирующей формой заболевания. Интересно, что биластин также показал лучшую эффективность в отношении покраснения глаз и слезотечения. Данные параметры обычно трудно сравнивать, в то время как они представляют важный компонент при оценке состояния здоровья. Они оцениваются пациентом на основе субъективного восприятия их пациентом и реализации зрительной функции [18]. Действительно, основываясь на оценках

качества жизни при аллергическом рините (RQoL), глазные симптомы представляют собой одни из самых тягостных симптомов для пациента – наряду с заложенностью носа – и фактически сложнее поддаются контролю, поскольку они в меньшей степени отвечают на современные методы лечения [18–20].

Как кратко подытожил Бартра (Bartra) в недавнем обзоре, с увеличением степени воздействия аллергенов происходит снижение аллергического порога, что приводит к усилению воспалительной реакции слизистой носа; это должно в последующем усиливать назо-окулярный рефлекс, приводящий к вовлечению в патологический процесс конъюнктивальных симптомов, которые в конечном итоге запускают местный ответ, вторичный к активации тучных клеток [18].

Результаты по вторичным конечным точкам подтверждают результаты первичных оценок эффективности. Среднее изменение TSS относительно исходного уровня к последнему визиту во время лечения на основании оценки исследователя было больше в группе биластина по сравнению с группой дезлоратадина как в подгруппе пациентов со среднетяжелой/тяжелой персистирующей формой заболевания, так и в ИТТ-популяции, но при этом не было статистически значимым. Статистически значимо лучшая результативность биластина в отношении уменьшения симптомов чихания была продемонстрирована у пациентов со среднетяжелым/тяжелым персистирующим АР.

В группах биластина и дезлоратадина 93,8 и 91,6% пациентов соответственно были классифицированы как ответившие на лечение со снижением TSS как минимум на 50% относительно исходного уровня.

Рассчитанные по методу наименьших квадратов средние значения AUC для TSS, NSS и NNSS в обеих группах лечения были сопоставимыми при неизменно меньших значениях AUC для TSS и NSS для биластина, что свидетельствует о более сильном терапевтическом эффекте в отношении назальных симптомов.

Что касается профиля безопасности, BIL хорошо переносился и не оказывал седативных или кардиотоксических эффектов, что подтверждают данные, ранее представленные в литературе [18, 21–23]. Биластин и дезлоратадин были признаны безопасными и хорошо переносимыми, и обе группы лечения имели сопоставимый профиль НЯ, при этом большинство НЯВЛ относились к легкой степени тяжести. Ни одно из значений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или показателей ЭКГ не было признано клинически значимым или не было зарегистрировано как НЯВЛ. Среди проблем по безопасности лекарственно-индуцированная сонливость и вялость были еще одним оцениваемым аспектом. Учитывая, что сонливость и вялость являются прямым следствием аллергического заболевания, которое и без того влияет на качество и количество сна [24, 25], необходимо избегать

дополнительного седативного эффекта, вызываемого антигистаминными препаратами. Результаты нашего исследования подтверждают отсутствие седативных эффектов у биластина, что согласуется с предыдущими публикациями по эффективности H1-антигистаминных средств второго поколения. Однако, что касается конкретно значимых результатов для биластина при лечении среднетяжелого/тяжелого персистирующего АР, требующего длительного лечения, такие результаты приобретают особенно важное значение. Многие пациенты, страдающие персистирующим АР, также страдают несколькими сопутствующими заболеваниями; поэтому профиль безопасности при длительном лечении с отсутствием эффектов в отношении центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и с незначительным метаболизмом имеет ключевое значение [21]. Такие аспекты безопасности, несомненно, отражаются на особенностях качества жизни и функционирования пациентов. Отсутствие седативных эффектов остается важным определяющим фактором (также в эру антигистаминных препаратов второго поколения) при выборе вариантов лечения, особенно для пациентов трудоспособного возраста, выполняющих профессиональные обязанности, связанные с потенциально опасными условиями, или для пациентов, нуждающихся в более высоких дозах антигистаминных препаратов [26].

Выводы

Результаты настоящего исследования подтвердили несколько лучший – однако статистически незначимо – профиль эффективности и безопасности биластина по сравнению с таковым для дезлоратадина в общей популяции. Интересен тот факт, что анализ в подгруппах пациентов со среднетяжелым/тяжелым персистирующим аллергическим ринитом показал лучшую результативность

биластина при лечении аллергического риноконъюнктивита в отношении снижения как общей оценки симптомов, так и оценки неназальных (глазных) симптомов, обосновывая тем самым его применение для лечения популяции пациентов со среднетяжелой/тяжелой персистирующей симптоматикой и с глазными симптомами. 

Вклад авторов:

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку плана исследования, критическую оценку результатов и подготовку рукописи.

Благодарности:

Настоящее исследование финансировалось компанией «Берлин-Хеми АГ» («Менарини Групп»). Спонсор предоставил финансовую поддержку для проведения статистических анализов (Medi Service, Италия) и подготовки проекта рукописи (Pencil and Papers, Италия), но не принимал участия в проведении анализов или интерпретации результатов, а также подготовке статьи.

Contribution of the authors

All the authors contributed equally to the development of the study plan, critical evaluation of the results and preparation of the manuscript.

Acknowledgments

This study was funded by Berlin-Chemie AG (Menarini Group). The sponsor provided financial support for statistical analyses (Medi Service, Italy) and the preparation of the draft manuscript (Pencil and Papers, Italy), but did not participate either in the tests and the interpretation of the results, or in the preparation of the article. 

Поступила / Received 30.10.2019
Отрецензирована / Review 05.11.2019
Принята в печать / Accepted 06.11.2019

— Список литературы / References

- Bousquet J., Van C.P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):147–334. doi: 10.1067/mai.2001.118891.
- Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;(24):758–764. doi: 10.1183/09031936.04.00013904.
- Bachert C., van Cauwenberge P., Olbrecht J., van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006;61(6):693–698. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01054.x.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- Sastre J., Mullol J., Valero A., Valiente R. 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.
- Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E., Medina I., Wesel F., Uhl P., et al for The Bilastine International Working. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010;(65):516–528. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02217.x.
- Corcóstegui R., Labeaga L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs RD*. 2005;(6):371–84. doi: 10.2165/00126839-200506060-00005.
- Corcóstegui R., Labeaga L., Innerarity A., Berisa A., Orjales A. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs RD*. 2006;(7):219–231. doi: 10.2165/00126839-200607040-00002.
- Kuna P., Bachert C., Nowacki Z., van Cauwenberge P., Agache I., Fouquert L., et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;(39):1338–1347. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
- Bachert C., Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal

- allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Investig.* 2010;30(2):109-22. doi: 10.2165/11530930-000000000-00000.
11. Jáuregui I., García-Lirio E., Soriano A.M., Gamboa P.M., Antépara I. An overview of the novel H1-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;(8):33–41. doi: 10.1586/eci.11.87.
 12. Gupta S. Intention to treat concept: a review. *Perspect Clin Res.* 2011;(3):109-12. doi: 10.4103/2229-3485.83221.
 13. Bielory L. Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10(2):122-134. doi: 10.1007/s11882-010-0087-1.
 14. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F., Motala C., Ortega Martell J.A., Platts-Mills T.A., Ring J., Thien F., Van Cauwenberge P., Williams H.C., Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;(113):832-836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
 15. Mims J.W. Epidemiology of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(Suppl 2): 18-20. doi: 10.1002/alr.21385.
 16. Bartra J., Mullol J., Montoro J., Jáuregui I., del Cuvillos A., Dávila I., et al: Effect of Bilastine Upon the Ocular Symptoms of Allergic Rhinoconjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(Suppl. 3):24-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22185047>.
 17. Juniper E.F., Guyatt G.H., Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;(93):413-423. doi: 10.1016/0091-6749(94)90349-2.
 18. Juniper E.F., Rohrbaugh T., Meltzer E.O. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;(111):484-490. doi: 10.1067/mai.2003.137.
 19. Dávila I., del Cuvillo A., Mullol J., Jáuregui I., Bartra J., Ferrer M., et al. Use of Second Generation H1 Antihistamines in Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23(Suppl. 1):1-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672890>.
 20. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;(16):1999-2005. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/2722>.
 21. Carter N.J. Bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Drugs.* 2012;(72):1257-1269. doi: 10.2165/11209310-000000000-00000.
 22. Mullol J., Maurer M., Bousquet. Sleep and allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(6):415-419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123431>.
 23. Colas C., Galera H., Añibarro B., Soler R. Disease severity impairs sleep quality in allergic rhinitis (The SOMNIAAR study). *Cli Exp Allergy.* 2012;42(7):1080-1087. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03935.x.
 24. Jáuregui I., Ferrer M., Montoro J., Dávila I., Bartra J., del Cuvillo A., Mullol J., Sastre J., Valero A. Antihistamines in Drivers, Aircrew and Occupations of Risk. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;(3):27–34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672892>.

Информация об авторе:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе с регионами, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru

Information about the author:

Sergey V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research Coordination Relationships with Regional Authorities, Federal State Budget Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 9 Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013, Russia; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru