

Эбастин в лечении аллергического ринита и крапивницы: 30 лет клинических исследований и практический опыт

Састре Х.

Отделение аллергии, Фонд Хименеса Диаса, Мадрид. Сеть центров биомедицинских исследований заболеваний органов дыхания (CIBERES), Медицинский факультет Университета Карлоса III, Автономный университет Мадрида, Мадрид, Испания

J Investig Allergol Clin Immunol 2020; Vol. 30(3)

doi: 10.18176/jiaci.0401

Резюме

Гистамин, действующий преимущественно через H_1 -рецептор, является важным медиатором симптомов аллергии. H_1 -антигистаминные препараты, которые стабилизируют рецептор в его неактивной форме, являются препаратами выбора при некоторых хронических аллергических состояниях. Эбастин является хорошо зарекомендовавшим себя пероральным H_1 -антигистаминным препаратом второго поколения, который принимают один раз в день в дозе 10-20 мг и производится как в виде стандартной таблетки, так и в виде быстрорастворимой таблетки, которая распадается во рту. В многочисленных клинических испытаниях было подтверждено, что эбастин облегчает симптомы у пациентов с аллергическим ринитом или крапивницей. Помимо антигистаминного действия, препарат оказывает модулирующее действие на аллергический воспалительный процесс, что потенциально объясняет его благоприятное действие на заложенность носа у некоторых пациентов. Эбастин обычно хорошо переносится в рекомендуемых дозах и является одним из антигистаминных препаратов с наименьшим риском в отношении неблагоприятных когнитивных/психомоторных эффектов, что подтверждается десятилетиями фармаконадзора. Новые данные многолетних наблюдений подтверждают его эффективность и переносимость в течение до 1 года лечения больных хронической крапивницей.

Ключевые слова: Аллергический ринит. Крапивница. Эбастин. Антигистаминные препараты. Антагонисты H_1 -рецепторов.

Введение

Аллергические заболевания, такие как аллергический ринит и крапивница, являются распространенной проблемой во всем мире [1,2]. Предполагаемая распространенность подтвержденного аллергического ринита в Европе составляет в пределах от 17% до 28,5% [1,3]. Распространенность заболевания увеличивается в других странах с ранее низкой и средней распространенностью, таких как Китай и другие страны [1,4-6]. Распространенность крапивницы оценивается на уровне 0,5-5% [2,7-9]. В поперечном обследовании населения распространенность всех типов крапивницы в течение жизни по оценкам составляла примерно 9%, и это считалось нижним пределом из-за использованных расчетов распространенности с запасом [8].

Как аллергический ринит, так и крапивница оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни и повседневную деятельность [7,10-14], и, в частности, аллергический ринит связан с высокой экономической нагрузкой для общества в условиях неявки на работу и выхода на работу нездоровыми [15,16].

Гистамин, действующий преимущественно через H_1 -рецептор, является важным медиатором симптомов аллергии [17]. Он высвобождается в виде предварительно сформированного медиатора из активированных тучных клеток на ранней стадии иммунного ответа [18]. H_1 -антигистаминные препараты, которые стабилизируют рецептор в его неактивной форме, являются препаратами выбора при аллергических состояниях [17] и включены в международные рекомендации по лечению аллергического ринита [1,19] и крапивницы [20]. Эбастин представляет собой хорошо зарекомендовавший себя H_1 -антигистаминный препарат второго поколения [21], который продается на рынке в Европе и во всем мире уже почти 30 лет. Самый последний комплексный обзор эбастина был опубликован 10 лет назад [21]. Этот обзор обобщает данные о применении эбастина для лечения аллергического ринита и крапивницы и включает новую информацию, которая стала доступной за последнее десятилетие.

Таблица 1. Фармакодинамические свойства эбастина**Антигистаминная активность**

Эбастин в дозе ≥ 10 мг снижал реакцию в виде кожной сыпи, вызванной гистамином, по сравнению с плацебо у здоровых взрослых и взрослых с аллергическим ринитом ($P < 0,05$) [22-29].

После однократного приема эбастина в дозе 1–30 мг пик реакции ингибирования волдырей наблюдался через 2–12 ч после внутрикожного введения гистамина (дозозависимый эффект); через 24 часа волдыри уменьшились на 50% при приеме эбастина в дозе 10 мг по сравнению с плацебо [27,28].

Ингибирующее действие эбастина на яркую кожную аллергическую реакцию исчезало через 5 дней после прекращения применения [30].

Эбастин в дозе 10 мг так же эффективен, как цетиризин в дозе 10 мг, фексофенадин в дозе 120 мг, лоратадин в дозе 10 мг и мизоластин в дозе 10 мг при ингибировании кожной сыпи, вызванной гистамином [25,29]. Эбастин в дозе 20 мг более эффективен ($P < 0,05$), чем цетиризин, лоратадин и фексофенадин через 24 часа после приема [22, 25, 26]. Результаты реакции после кожной провокационной пробы с гистамином в целом соответствуют результатам реакции в виде кожной сыпи [22, 26, 31].

Быстрорастворимые таблетки эбастина в дозе 10 мг и 20 мг более эффективны, чем дезлоратадин в дозе 5 мг, при ингибировании вызванной гистамином кожной сыпи через 24 часа после приема ($P < 0,001$) [23,24].

Эбастин в дозе 10 и 30 мг уменьшал вызванный гистамином бронхоспазм по сравнению с плацебо у пациентов с астмой; отсутствует зависимость реакции от дозы [32].

Противоаллергическое действие

У пациентов с аллергией на животных/растения сыпь и воспалительные реакции на кожный аллерген значительно уменьшались ($P < 0,01$) при применении эбастина в дозе 20 мг по сравнению с плацебо через 6, 24 и 48 часов после 1 недели лечения [30].

У пациентов с аллергией на пыльцу трав эбастин в дозе 10 мг значительно уменьшал диаметр вызванных пыльцой сыпи по сравнению с плацебо ($P = 0,013$) и в той же степени, что и цетиризин в дозе 10 мг, фексофенадин в дозе 120 мг, лоратадин в дозе 10 мг и мизоластин в дозе 10 мг [29].

Все антигистаминные препараты уменьшали заложенность носа и чихание (но не ринорею) по сравнению с плацебо через 4 часа после назального провокационного теста с пыльцой ($P < 0,05$) [29].

У пациентов с аллергией на пыльцу трав среднее количество пылевых зерен, необходимое для индукции аллергической реакции после назального провокационного теста, было выше у получавших эбастин 10 или 20 мг по сравнению с плацебо ($P < 0,05$) [33].

Влияние на другие медиаторы воспаления

В клетках назального полипа *in vitro* эбастин ингибировал индуцированное анти-IgE высвобождение простагландина D_2 (PGD₂) и лейкотриенов C₄/D₄ (LTC₄/D₄) ($P < 0,05$). Он также ингибировал высвобождение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-8 [33]. Каребастин оказывал меньшее действие, чем эбастин.

У пациентов с аллергией на пыльцу трав эбастин в дозе 10 и 20 мг снижал высвобождение GM-CSF (но не PGD₂, LTC₄/D₄ или других цитокинов) в назальном секрете дозозависимым образом [33].

У пациентов с аллергией на пыльцу трав наблюдалось меньшее увеличение назальной эозинофилии после лечения эбестином в дозе 10 мг по сравнению с плацебо ($P = 0,004$); действие соответствовало таковому при применении цетиризина, фексофенадина, лоратадина и мизоластина [29].

У пациентов с бронхиальной астмой эбастин в дозе 10 мг снижал количество эозинофилов в периферической крови ($P < 0,0253$) и уровень эозинофильного катионного белка в сыворотке крови ($P < 0,0014$) у пациентов с атопией, но не у пациентов без атопии [34].

У пациентов с персистирующим аллергическим ринитом эбастин повышал выработку интерферона- γ мононуклеарными клетками периферической крови в ответ на стимуляцию травами ($P < 0,0001$) или клещом домашней пыли *Dermatophagoides farinae* ($P = 0,0015$) [35].

Эбастин продемонстрировал мощную антиангиогенную активность в исследованиях *in vitro* (эндотелиальные клетки пупочной вены человека и клетки легочной артерии человека) ($P \leq 0,03$) и *in vivo* (хорион-аллантаисная мембрана куриного эмбриона) ($P < 0,001$) [36].

Фармакологические свойства

Эбастин представляет собой H₁-антигистаминный препарат второго поколения. Он имеет структуру на основе оксипиперидина и метаболизируется до каребастина, его активного метаболита, после приема внутрь.

Фармакодинамический профиль

С тех пор, как 30 лет назад был впервые представлен эбастин, его фармакодинамическая активность широко демонстрировалась с помощью кожных провокационных тестов с гистамином, тестов на вызванный гистамином бронхоспазм, кожных и назальных провокационных тестов и измерения медиаторов воспаления. Результаты обобщены в Таблице 1 [22-36]. Ключевые моменты следующие: эбастин ингибирует кожную реакцию на гистамин дозозависимым образом; и эбастин в дозе 20 мг уменьшал вызванные гистамином волдыри в большей степени, чем цетиризин в дозе 10 мг, фексофенадин в дозе 120 мг и лоратадин в дозе 10 мг. Кроме того, количество пыльцы, необходимое для индукции назальной аллергической реакции, было выше при приеме эбастина, а действие препарата продолжалось не менее 48 часов (Таблица 1).

Эбастин также оказывает влияние на негистаминные медиаторы воспаления (Таблица 1). Со момента последнего обзора было опубликовано два соответствующих исследования [21]. У людей с аллергией часто наблюдается дефицит интерферона- γ , и было показано, что эбастин увеличивает выработку интерферона- γ мононуклеарными клетками периферической крови в ответ на стимуляцию травами ($P < 0,0001$) или клещом домашней пыли *Dermatophagoides farinae* ($P = 0,0015$) у пациентов с персистирующим аллергическим ринитом [35]. Этот эффект был в значительной степени связан с уменьшением симптомов аллергии, что измерялось общей оценкой назальных симптомов ($P = 0,0038$) и общими симптомами, о которых сообщали пациенты, по визуальной аналоговой шкале ($P = 0,004$). Ангиогенез, связанный с повышенной экспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), участвует в воспалении и ремоделировании дыхательных путей при аллергическом рините и астме, а эбастин обладает мощной антиангиогенной активностью в испытаниях *in vitro* и *in vivo* [36]. Каребастин, активный метаболит эбастина, ингибировал VEGF-индуцированный ангиогенный ответ в анализе хорион-аллантаисной мембраны куриного эмбриона ($P < 0,001$), при этом действие опосредовано преимущественно H₁-рецептор-зависимым механизмом и, хотя и в меньшей степени, механизмом, независимый от H₁-рецепторов [36].

Фармакокинетический профиль

Фармакокинетический профиль эбастина/каребастина представлен в Таблице 2 [21, 28, 37–52]. Эбастин принимают один раз в сутки. После приема внутрь эбастин подвергается быстрому и интенсивному метаболизму при первом прохождении до каребастина, его активного метаболита [28,48]. Фармакокинетика каребастина зависит от дозы [28,48]. Пиковые концентрации каребастина в плазме достигаются через 4-6 часов после приема, а равновесные уровни достигаются в течение 4 дней (Таблица 2). Фармакокинетическая биоэквивалентность между быстрорастворимой таблетированной формой эбастина (которая распадается во рту) и стандартной таблетированной формой (которая проглатывается) была установлена [53].

Одновременное применение с препаратами, метаболизирующимися CYP3A4, такими как кетоконазол и эритромицин, приводит к повышению концентрации эбастина/каребастина в плазме крови [37]. С момента предыдущего обзора сообщалось о фармакокинетическом взаимодействии между рифампицином (рифампином) и эбастин: одновременное применение приводило к снижению биодоступности эбастина при приеме внутрь с уменьшением площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для каребастина ($P < 0,001$). [49].

Таблица 2. Фармакокинетические свойства каребастина [21, 28, 37-52]^a

Показатель	Результат
Максимальная концентрация в плазме крови	Однократная доза: 10 мг, 80-115 нг/мл; 20 мг, 157-243 нг/мл Множественная доза: 10 мг, 130-162 нг/мл; 20 мг, 273-396 нг/мл
Время достижения максимальной концентрации в плазме	Однократная доза: 10 мг, 2,6-5,7 ч; 20 мг, 1-5 ч Множественная доза: 10 мг, 5,1 ч; 20 мг, 4,5-5 ч
Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени	Однократная доза: 10 мг, 1755-3189 нг/мл/ч; 20 мг, 5721 нг/мл/ч Множественная доза: 10 мг, 2742 нг/мл/ч; 20 мг, 4200-5608 нг/мл/ч
Время достижения равновесной концентрации	Приблизительно 4 дня

Влияние пищи	Эбастин можно принимать независимо от приема пищи
Связывание с белками плазмы	>95%
Кажущийся объем распределения	90-143 л (однократная доза 10 мг)
Метаболизм	с помощью ферментов цитохрома P450, включая CYP3A4, CYP2J2, CYP4F
Выведение с мочой	Составляет 66% от введенной дозы; в основном в виде конъюгированных метаболитов
Клиренс	4,8 л/ч (однократная доза 10 мг)
Период полувыведения	Однократная доза: 10 мг, 10,3-19 ч; 20 мг, 15 ч Многократная доза: 10 мг, 19 ч; 20 мг, 15-24,5 ч
Влияние возраста и пола	Возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику каребастина, а изменения дозы не требуются у пожилых пациентов
Печеночная и почечная недостаточность	Печеночная и почечная недостаточность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику каребастина. Коррекция дозы не требуется при почечной недостаточности или легкой и умеренной печеночной недостаточности. Максимальная доза при тяжелой печеночной недостаточности составляет 10 мг, поскольку это была самая высокая доза, оцениваемая в этой подгруппе
Лекарственное взаимодействие	Фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, метаболизируемыми CYP3A4, например, при одновременном применении с кетоконазолом, итраконазолом или эритромицином приводит к повышению концентрации эбастина/каребастина в плазме Фармакокинетическое взаимодействие с рифампицином (рифампицином), приводящее к снижению плазменных концентраций каребастина Отсутствуют значимые взаимодействия с циметидином, диазепамом или алкоголем.

^aКонкретные значения указаны для взрослых, принимающих стандартную таблетированную форму эбастина.

Клиническая эффективность

Прием внутрь эбастина один раз в сутки показан для симптоматического лечения аллергического ринита/риноконъюнктивита (взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет) и крапивницы (взрослые).

Аллергический ринит

Большинство клинических исследований эбастина при аллергическом рините проводились до введения классификации ARIA на основе интермиттирующих или персистирующих симптомов, и поэтому использовали более раннюю терминологию сезонного и круглогодичного аллергического ринита. В исследованиях, как правило, участвовали взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет, и аллергический ринит обычно диагностировали на основании истории болезни и положительного результата инъекционной кожной пробы или результата анализа на IgE. Наиболее часто используемым первичным параметром эффективности было изменение общей оценки симптомов относительно исходного значения; однако в некоторых исследованиях использовали общую оценку улучшения симптомов/эффективности врачом или пациентом.

Результаты контролируемых исследований эбастина у взрослых/подростков с сезонным аллергическим ринитом или круглогодичным аллергическим ринитом обобщены в Таблицах 3 [54-61] и 4 [62-65] соответственно. Эбастин был значительно эффективнее плацебо в облегчении симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита [54-57, 58-63].

Результаты сравнений с другими антигистаминными препаратами показывают, что эбастин в дозе 10 мг был по крайней мере столь же эффективен, как цетиризин в дозе 10 мг и лоратадин в дозе 10 мг в отношении облегчения симптомов аллергического ринита, и что эбастин в дозе 20 мг в целом был более эффективен, чем лоратадин в дозе 10 мг [58-61, 64,65]. Метаанализ 4 исследований по сезонному аллергическому риниту подтвердил, что эбастин в дозе 20 мг превосходил лоратадин в дозе 10 мг, о чем свидетельствует среднее изменение относительно исходного значения общей средней суточной ретроспективной оценки общих симптомов в течение первых 2 недель лечения (-3,61) [-35,4%] против -3,05 [-29,0%], $P < 0,001$ [66].

В то время как большинство назальных симптомов в первую очередь связаны с действием гистамина, назальная обструкция связана с несколькими химическими медиаторами [67-69], а

пероральные H₁-антигистаминные препараты, как правило, менее эффективны при заложенности носа, чем при других назальных симптомах [1]. В трех исследованиях, в которых оценивали среднее изменение относительно исходного значения ретроспективной и одномоментной оценки симптомов заложенности носа (всего 6 баллов в 3 исследованиях), было обнаружено, что эбастин в дозе 20 мг был более эффективным, чем плацебо, по 6 из 6 баллов, а эбастин в дозе 10 мг - по 4 из 6 баллов, тогда как лоратадин в дозе 10 мг был более эффективен, чем плацебо, только по 1 из 6 баллов [70]. Небольшое несравнительное исследование у пациентов с персистирующим аллергическим ринитом (n = 20), в ходе которого специально оценивали назальные симптомы, было обнаружено, что эбастин в дозе 20 мг значительно улучшал назальную проводимость по оценке риноманометрии на 59% по сравнению с исходным значением (P=0,0001) и изменил ответ на тест с заложенностью носа (P = 0,0003) [71].

Таблица 3. Рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования по оценке эффективности эбастина у взрослых и подростков с сезонным аллергическим ринитом^a

Клиническое исследование (продолжительность)	Кол-во	Препарат	Результаты
[54] (4 недели)	40	Эбастин 10-40 мг (подбор дозы) Плацебо	Эбастин более эффективен, чем плацебо, для облегчения назальных симптомов (P <0,05), но не глазных симптомов. Общая эффективность эбастина оценивалась как хорошая/очень хорошая большим количеством пациентов и врачей, чем плацебо (пациенты 84% против 40%; врачи: 79% против 35%; общий P <0,01).
[55] (2 недели)	116	Эбастин 10 мг Плацебо	Эбастин в дозе 10 мг более эффективен, чем плацебо, для облегчения назальных симптомов, таких как ринорея (P = 0,003) и чихание (P = 0,008) (но не заложенность носа) и глазные симптомы, такие как слезы и раздражение конъюнктивы (значения p не указаны). Эбастин в дозе 10 мг более эффективен, чем плацебо, на основании общей оценки эффективности врачом «хорошо/отлично» (56 % против 46 %, P = 0,008).
[56] (1 неделя)	201	Эбастин 10 мг Эбастин 20 мг Плацебо	Эбастин в дозе 10 и 20 мг более эффективен (P <0,05), чем плацебо, для облегчения назальных симптомов (кроме обструкции) и глазных симптомов (кроме слезотечения при приеме эбастина 20 мг). Эбастин в дозе 10 и 20 мг более эффективен, чем плацебо, на основании общей оценки эффективности пациента (P <0,05) и врача (P <0,01). Больше количество пациентов и врачей оценили эбастин в дозах 10 и 20 мг как «эффективный» (то есть умеренная/хорошая/отличная эффективность), чем плацебо (пациенты 61% против 66% против плацебо 36%; врачи: 72% против 64% против плацебо 33%). Нет существенных различий между эбистином 10 и 20 мг.
[57] (3 недели)	396	Эбастин 10 мг (утро) Эбастин 10 мг (вечер) Эбастин 20 мг (утро) Эбастин 20 мг (вечер) Плацебо	Эбастин в дозе 10 мг (утром) и 20 мг (утром или вечером) [но не 10 мг (вечером)] более эффективен, чем плацебо, в улучшении общей оценки симптомов и облегчении отдельных носовых и глазных симптомов (P<0,05). Среднее изменение общей оценки симптомов относительно исходного значения составило -3,5 и -3,2 для эбастина в дозе 10 мг (утром) и 10 мг (вечером) по сравнению с -4,0 и -3,6 для эбастина в дозе 20 мг (утром), плацебо и 20 мг (вечером)

			<p>по сравнению с -2,7 для плацебо (оценка по графику).</p> <p>Эбастин в дозе 20 мг (утром и вечером) [но не эбастин в дозе 10 мг (утром или вечером)] лучше, чем плацебо на основе общей оценки эффективности пациента ($P < 0,05$).</p> <p>Эффективность сохранялась в течение 4-месячного дополнительного периода.</p>
[58] (2 недели)	343	Эбастин 10 мг Эбастин 20 мг Цетиризин 10 мг	<p>Нет значимой разницы в изменении общей оценки симптомов между исследуемыми группами в конце исследования. Больше снижение общей оценки симптомов при приеме эбастина 20 мг по сравнению с эбастин 10 мг и цетиризином 10 мг через 1 неделю ($P < 0,05$). В подгруппе с более тяжелыми исходными симптомами ($n=158$) наблюдалось большее снижение общей оценки симптомов в конце исследования при применении эбастина 20 мг по сравнению с 10 мг эбастина ($P=0,027$), но не по сравнению с цетиризином 10 мг.</p> <p>Врачи (но не пациенты) оценивают общую эффективность эбастина в дозе 20 мг лучше (но не 10 мг) по сравнению с цетиризином 10 мг (улучшение на 85% против 73%; $P = 0,048$).</p>
[59] (4 недели)	749	Эбастин 10 мг Эбастин 20 мг Лоратадин 10 мг Плацебо	<p>Эбастин в дозе 10 и 20 мг более эффективен, чем плацебо, по всем суммарным показателям ($P < 0,01$). Общие оценки пациентов и врачей существенно не отличаются по сравнению с плацебо для любого активного препарата. Снижение ретроспективной оценки назального показателя с/без заложенности носа (но не ретроспективной общей оценки симптомов с/без заложенности) и всех четырех одномоментных комбинированных оценки было больше при приеме эбастина в дозе 20 мг по сравнению с лоратадином в дозе 10 мг ($P < 0,05$). Нет существенных различий между эбастин 10 мг и лоратадином в дозе 10 мг ни по каким суммарным показателям.</p> <p>Нет существенной разницы для эбастина в дозе 10 или 20 мг по сравнению с лоратадином для общих оценок пациента или врача.</p>
[60] (4 недели)	565	Эбастин 10 мг Эбастин 20 мг Лоратадин 10 мг Плацебо	<p>Эбастин в дозе 10 и 20 мг более эффективен, чем плацебо, по всем суммарным показателям ($P < 0,05$); лоратадин лучше, чем плацебо, по всем суммарным показателям, кроме одномоментной общей оценки симптомов и назального показателя.</p> <p>Общие оценки пациентов и врачей лучше для всех активных методов лечения по сравнению с плацебо ($P < 0,05$). Больше снижение всех четырех среднесуточных ретроспективных суммарных оценок (общая оценка симптомов с/без заложенности носа и назальный показатель с/без заложенности), всех четырех утренних суммарных оценок и большинства индивидуальных оценок при приеме эбастина 20 мг по сравнению с лоратадином 10 мг ($P < 0,05$). Нет существенной разницы между эбастин 10 мг и лоратадином в дозе 10 мг. Общие оценки пациентов и врачей существенно не отличались между активными препаратами.</p>

[61] (2 недели)	703	Эбастин 20 мг Лоратадин 10 мг Плацебо	<p>Большее снижение всех средних суточных ретроспективных и одномоментных суммарных оценок (общая оценка симптомов, назальный показатель) и отдельных назальных и глазных баллов (за исключением одномоментной оценки заложенности носа) при применении эбастина в дозе 20 мг по сравнению с плацебо ($P < 0,05$), но не при применении лоратадина в дозе 10 мг по сравнению с плацебо.</p> <p>Большее снижение всех средних суточных ретроспективных и одномоментных суммарных оценок, суммарных и индивидуальных назальных и глазных оценок при применении эбастина в дозе 20 мг по сравнению с лоратадином в дозе 10 мг ($P < 0,05$). Изменение средней суточной ретроспективной общей оценки симптомов $-3,46$ ($-32,3\%$) при приеме эбастина в дозе 20 мг против $-2,77$ ($-24,6\%$) с лоратадином в дозе 10 мг ($P = 0,0018$).</p> <p>Общие оценки пациентов и врачей существенно не отличались между эбистином и лоратадином.</p>
-----------------	-----	---	--

^aЭффективность обычно основывалась на оценке назальных симптомов (ринорея, чихание, зуд, обструкция) и глазных симптомов (зуд, выделения, конъюнктивит). Симптомы оценивались индивидуально и/или в виде суммарных баллов, таких как общий балл симптомов, назальный показатель (состоящий из 4 назальных симптомов) или круглогодичный показатель (назальные симптомы, исключая обструкцию). Симптомы обычно оценивали по градационной шкале (0 = отсутствуют, 1 = легкие, 2 = умеренные, 3 = тяжелые). В некоторых исследованиях пациенты дважды в день регистрировали оценку симптомов, основываясь на их симптомах в течение предыдущих 12 часов (ретроспективная оценка) и во время регистрации (одномоментная оценка).

Таблица 4. Рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования по оценке эффективности эбастина у взрослых и подростков с круглогодичным аллергическим ринитом^a

Клиническое исследование (продолжительность)	Кол-во	Препарат	Результаты
5 [62] (1 неделя)	151	Эбастин 10 мг Плацебо	<p>Эбастин 10 мг более эффективен, чем плацебо, для облегчения всех назальных симптомов (кроме обструкции) и глазных симптомов ($P < 0,05$).</p> <p>Эффективность эбастина в дозе 10 мг оценивается как отличная/хорошая/умеренная большим числом пациентов и врачей по сравнению с плацебо (54-55 % против 31-32 %; $P < 0,01$).</p>
[63] (12 недель)	290	Эбастин 10 мг Эбастин 20 мг Плацебо	<p>Эбастин 20 мг более эффективен, чем плацебо, в отношении снижения относительно исходного значения среднего суточного круглогодичного показателя ($-1,9$ [-39%] против $-1,2$ [-26%], $P=0,006$; оценка по графику), утреннего круглогодичного показателя ($P=0,007$) и среднего суточного назального показателя ($P=0,015$). Эбастин в дозе 10 мг более эффективен, чем плацебо, для снижения утреннего круглогодичного показателя ($P = 0,047$). Большее количество пациентов и врачей оценили состояние как некоторое/значительное улучшение при приеме эбастина 10 мг (72-80%) и 20 мг (84%), чем при приеме плацебо (58%) ($P < 0,02$). Нет существенных различий между эбистином 10 и 20 мг.</p>
[64] (4 недели)	214	Эбастин 10 мг Цетиризин 10 мг	Нет существенной разницы между эбистином 10 мг и цетиризином 10 мг в отношении среднего

			процентного изменение назального показателя в конце исследования. Больше среднее процентное изменение назального показателя при приеме цетиризина в дозе 10 мг через 1 неделю ($P < 0,04$). У большего числа получавших цетиризин заложенность носа уменьшилась ($P < 0,04$) и отсутствовали симптомы ($P = 0,02$) в конце исследования.
[65] (4 недели)	317	Эбастин 10 мг Эбастин 20 мг Лоратадин 10 мг	Эбастин в дозе 10 и 20 мг более эффективен, чем лоратадин в дозе 10 мг при снижении круглогодичного показателя, назального показателя, выделения из носа и заложенности носа ($P < 0,05$). Нет существенных различий между дозами эбастина. Состояние оценивается как улучшение большим количеством пациентов и врачей при приеме эбастина в дозе 10 и 20 мг (79-85%) по сравнению с лоратадином в дозе 10 мг (65-66%) ($P < 0,05$).

^aЭффективность обычно основывалась на оценке назальных симптомов (ринорея, чихание, зуд, обструкция) и глазных симптомов (зуд, выделения, конъюнктивит). Симптомы оценивались индивидуально и/или в виде суммарных баллов, таких как общий балл симптомов, назальный показатель (состоящий из 4 назальных симптомов) или круглогодичный показатель (назальные симптомы, исключая обструкцию). Симптомы обычно оценивали по градационной шкале (0 = отсутствуют, 1 = легкие, 2 = умеренные, 3 = тяжелые). В некоторых исследованиях пациенты дважды в день регистрировали оценку симптомов, основываясь на их симптомах в течение предыдущих 12 часов (ретроспективная оценка) и во время регистрации (одномоментная оценка).

Приемлемость и удовлетворенность пациентов

Важно, чтобы терапия аллергического ринита была приемлемой для пациентов, чтобы гарантировать их приверженность длительному лечению в реальных условиях. Исследования, оценивающие представление пациентов о быстрорастворимой таблетированной форме эбастина и их готовность использовать ее были подробно рассмотрены [21,72]. Пациенты обычно предпочитали вкус и консистенцию быстрорастворимой таблетки стандартной таблетке эбастина [73]. Пациенты обнаружили, что быстрорастворимая таблетка удобна и проста в использовании, считали, что она имеет быстрое начало действия, и сообщали о высоком уровне удовлетворенности этой лекарственной формой [73-76]. Большинство из них предпочли ее предыдущему антигистаминному препарату [74-76]. Одно из исследований предпочтений пациентов, которое было доступно только в виде тезисов конференции для последнего полного обзора эбастина, с тех пор было полностью опубликовано [76]. В этом международном наблюдательном исследовании пациентов, которым были назначены быстрорастворимые таблетки эбастина 20 мг в течение предыдущих 2 месяцев ($n = 461$), использовали опросник удовлетворенности лечением (TSQM). Авторы обнаружили, что пациенты высоко оценили таблетку эбастина по эффективности (оценка TSQM 74,2 из максимальных 100), нежелательным явлениям (95,3), удобству (87,9) и общему удовлетворению (78,6) [76]. По сравнению с их предыдущей антигистаминной терапией быстрорастворимая таблетка эбастина в дозе 20 мг оценивалась как лучше/намного лучше 81% пациентов с точки зрения эффективности, 73% - переносимости, 79% - начала действия и 94% - удобства. В целом 94% пациентов указали, что они хотели бы продолжать использовать быстрорастворимые таблетки эбастина [76].

Крапивница

Эффективность эбастина при лечении хронической крапивницы оценивали у взрослых пациентов. Эбастин оценивали у пациентов с хронической идиопатической крапивницей (которая теперь будет называться хронической спонтанной крапивницей) в 2 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [77,78], 1 из которых также включало сравнение с терфенадином [78]. Эбастин в дозе 10 мг был значительно более эффективен, чем плацебо при уменьшении симптомов крапивницы и продемонстрировал сходную с терфенадином эффективность (Таблица 5) [9,77-84]. Совсем недавно рандомизированное исследование с основной целью оценки метода прогнозирования ответа на лечение у пациентов с хронической спонтанной крапивницей ($n = 213$) показало, что все оцениваемые антигистаминные препараты (эбастин,

биластин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин) обладают сходной эффективностью по критерию устранения симптомов (оценивалось с помощью шкалы тяжести активности крапивницы) и качества жизни (дерматологический индекс качества жизни) в течение 8 недель лечения (таблица 5) [9].

Кроме того, были получены данные об эффективности двух ранее неопубликованных долгосрочных открытых исследований безопасности и эффективности эбастина у пациентов с хронической крапивницей [80,81]. Оба исследования были многоцентровыми, открытыми, несравнительными с участием взрослых с хронической крапивницей. Эффективность оценивали путем оценки симптомов, включая зуд, количество и размер волдырей, а также общей оценки пациента и врача. Оба исследования подтвердили долгосрочную эффективность эбастина в дозе 10 мг у этой популяции пациентов.

В первом исследовании 251 взрослый с хронической крапивницей из 11 центров в Испании был включен в 6-месячный открытый период, оценивающий долгосрочную безопасность и переносимость эбастина в дозе 10 мг, в котором эффективность оценивалась как вторичная цель [80]. Первичную оценку проводили через 6 месяцев. Тем не менее, подгруппа пациентов ($n = 58$) продолжила вторую 6-месячную фазу наблюдения (то есть всего 12 месяцев). Все симптомы (зуд, количество и размер волдырей) значительно уменьшились ($P = 0,0001$) по сравнению с исходным значением с 1 месяца (первый визит после исходного уровня) и далее и оставались значимо более эффективными через 6 месяцев (Рисунок). Процент пациентов с постоянным зудом уменьшился с 23,9% в начале исследования до 4,8% через 6 месяцев (Рисунок А, а), при этом процент лиц, имевших ≥ 16 волдырей, снизился с 47,0 % до 13,2 % (Рисунок, А, b), а процент лиц, у которых имелись волдыри размером ≥ 30 мм снизился с 28,7% до 7,2% (Рисунок, А, c) (все $P=0,0001$). Через 6 месяцев более 70% пациентов и врачей оценили общую эффективность эбастина как оптимальную или хорошую. Значимые различия ($P = 0,0001$) относительно исходного значения по всем симптомам также наблюдались через 12 месяцев (Рисунок В а, b, c) в подгруппе, которая продолжалась в течение дополнительного периода.

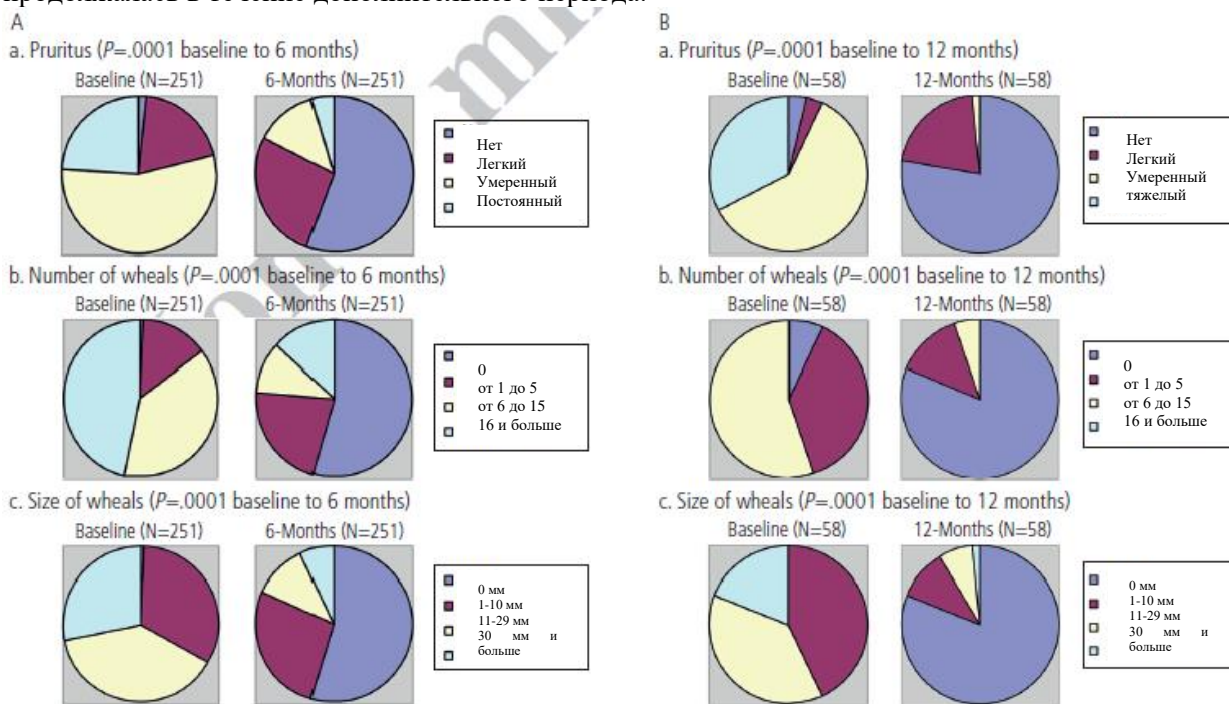


Рисунок. Долгосрочная эффективность (1А 6 месяцев; 1В 12 месяцев) эбастина у пациентов с хронической крапивницей: а, зуд; б, количество волдырей; с, размер волдырей

В другом долгосрочном исследовании оценивали безопасность и эффективность эбастина в дозе 10 мг у 192 взрослых с хронической крапивницей, включенных из 36 центрах по всей Европе [81]. Некоторые пациенты вошли в это открытое исследование после участия в исследовании, в котором сравнивали эбастин с терфенадином и плацебо [78], в то время как другие были включены впервые. Статистическое сравнение с исходным уровнем не проводили, хотя наблюдалось явное облегчение симптомов (включая зуд), уменьшение количества часов с симптомами, количества и размера волдырей в течение 12-месячного периода лечения (Таблицы 5 и 6). Процент пациентов с сильным зудом снизился с 22,4% в начале исследования до $<1\%$ через 12 месяцев, среднее количество часов,

проведенных с симптомами крапивницы, уменьшилось с 38 до 6 часов в неделю, процент пациентов с волдырями ≥ 30 мм в диаметре уменьшилась с 14,6% до 2,8%, а процент пациентов с ≥ 16 волдырями уменьшился с 27,1% до 5,6%. Общая оценка эффективности показала, что примерно 65 % как пациентов, так и врачей считают, что во время исследования наблюдалось значимое облегчение симптомов (Таблицы 5 и 6).

Таблица 5. Клинические исследования, оценивающие эффективность эбастина у взрослых с крапивницей

Клиническое исследование (продолжительность)	Кол-во	Препарат	Результаты
Рандомизированные, контролируемые клинические исследования при хронической спонтанной крапивнице			
[77] (2 недели)	204	Эбастин 10 мг Плацебо	Эбастин в дозе 10 мг уменьшил зуд, а также количество и размер волдырей по сравнению с плацебо (все $P < 0,001$). Общая эффективность оценивается пациентами и врачами как умеренная/хорошая для большего количества получавших эбастин, чем для получавших плацебо (80-83% против 51-55%, $P < 0,001$).
[78] (12 недель)	211	Эбастин 10 мг Терфенадин 120 мг Плацебо	Эбастин в дозе 10 мг и терфенадин в дозе 120 мг были более эффективны ($P < 0,05$), чем плацебо, для снижения тяжести зуда и количества волдырей и высыпаний по оценке пациентов (но не врачей). Эбастин был более эффективен, чем плацебо, исходя из общей оценки улучшения состояния пациенто/врачом (73–75 % против 51–52 %, $P \leq 0,004$). Не выявлены значимые различия между эбастин и терфенадином в отношении облегчения симптомов или общих оценок пациенто/врачей.
[9] (8 недель)	180	Эбастин 20 мг Биластин 20 мг Цетиризин 20 мг Деслоратадин 5 мг Фексофенадин 180 мг Без лечения	Через 24 часа после приема антигистаминного препарата ингибирование гистаминового волдыря $>75\%$ было значимо связано с лучшей активностью крапивницы и дерматологическим индексом качества жизни (DLQI). Безопасность и эффективность 5 антигистаминных препаратов были одинаковыми. После повышения дозы показатели контроля заболевания (DLQI <5) увеличились с 59% до 77% без различий между препаратами.
Открытые клинические исследования при хронической крапивнице/хронической спонтанной крапивнице			
[79] (4 недели)	30	Эбастин 10-40 мг	Эбастин был безопасным и эффективным в более высоких дозах у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, у 17, 8 и 2 пациентов исчезли симптомы при приеме доз 10, 20 и 40 мг соответственно.
[80] (6 месяцев + 6 месяцев последующее наблюдение в подгруппах пациентов)	251/58	Эбастин 10 мг	Процент пациентов с постоянным зудом снизился с 23,9% в начале исследования до 4,8% через 6 месяцев, в то время как процент пациентов с количеством волдырей ≥ 16 снизился с 47% до 13,2%, а процент пациентов с волдырями размером ≥ 30 мм уменьшился с 28,7% до 7,2% (все $P=0,0001$). Через 6 месяцев более 70% пациентов и врачей оценивали общую эффективность эбастина как оптимальную или хорошую. Значимые различия ($P = 0,0001$) также наблюдались по всем симптомам в подгруппе пациентов ($n = 58$) после 1 года лечения.
[81] (12 месяцев)	192	Эбастин 10 мг	В течение 12 месяцев наблюдалось явное облегчение симптомов, включая зуд, продолжительность симптомов и

			количество/размер волдырей. Процент пациентов с сильным зудом снизился с 22% в начале исследования до <1% через 12 месяцев, время проявления симптомов крапивницы уменьшилось с 38 до 6 часов в неделю, процент пациентов с волдырями размером ≥ 30 мм снизился с 15% до 3 %, а процент пациентов с количеством волдырей ≥ 16 волдырей снизился с 27% до 6%. Общая оценка эффективности показала, что примерно 65% пациентов и врачей считают, что симптомы значительно улучшились.
Лонгитудинальное исследование при острой крапивнице			
[82] (4 недели)	150	Эбастин 10 мг Плацебо	Через 4 недели средний балл активности крапивницы составил 1,08 для эбастина 20 мг, 1,98 для левоцетиризина и 3,98 для эбастина 10 мг. В этих 3 группах процент пациентов с облегчением симптомов составил 80%, 70% и 50% соответственно.
Двойное слепое перекрестное исследование при демографической крапивнице: Пилотное исследование			
[83] (однократная доза)	7	Эбастин 20 мг Плацебо	Эбастин предотвращал появление признаков и симптомов крапивницы, возникающей в результате механического воздействия. Из 7 пациентов с дермографической крапивницей у всех сохранялись волдыри при приеме плацебо, но только у 2 наблюдались волдыри после приема эбастина.
Двойное слепое перекрестное исследование при приобретенной холодовой крапивнице: Пилотное исследование			
[84] (однократная доза)	22	Эбастин 20 мг Плацебо	Эбастин значительно превосходил плацебо по уменьшению числа пациентов с волдырями ($P<0,001$), зудом ($P<0,001$) и чувством жжения ($P<0,05$).

^aТерфенадин назначают по 60 мг 2 раза в сутки. Терфенадин больше не реализуется на рынке.

Таблица 6. Долгосрочная эффективность эбастина у пациентов с хронической крапивницей: результаты 12-месячной несравнительной оценки безопасности и переносимости эбастина в дозе 10 мг в Европе [81]^a

Показатель	Процент пациентов (если не указано иное)		
	На момент включения в исследование	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Зуд ^b	N = 192	N = 134	N = 104
Отсутствует	2,6	50,8	59,6
Легкий	27,6	41,8	34,6
Умеренный	47,4	6,7	4,8
Тяжелый	22,4	0,8	1,0
Среднее количество симптомов/wkb	N = 190 37,8 ч	N = 129 10,9 ч	N = 103 5,8 ч
Количество волдырей	N = 192	N = 134	N = 107
0	30,7	79,1	81,3
1-5	21,9	6,7	10,3
6-15	20,3	7,5	1,9
≥ 16	27,1	5,2	5,6
Не оценивали	0,0	1,5	0,9
Размер волдырей ^c	N = 192	N = 134	N = 107
Отсутствует	30,7	79,1	81,3
1-10 мм	26,6	7,5	11,
11-29 мм	28,1	9,7	23,7
≥ 30 мм	14,6	2,2	2,8
Не оценивали	0,0	1,5	0,9
Общая оценка эффективности врачом			N = 192

Существенные улучшения	-	-	65,1
Несущественные улучшения	-	-	20,1
Без изменений или ухудшений	-	-	11,6
Не проводилась/Не применимо	-	-	4,7
Общая оценка эффективности пациентом			N = 192
Существенные улучшения	-	-	65,6
Несущественные улучшения	-	-	16,9
Без изменений или ухудшений	-	-	12,7
Не проводилась/Не применимо	-	-	6,4

^aМногоцентровое открытое несравнительное исследование в 36 центрах по всей Европе.

^bОценка пациента

^cОценка врача

Рекомендации EAACI/GA2LEN/EDF/WAO по крапивнице предполагают, что у пациентов с неадекватным ответом на стандартные дозы H₁-антигистаминных препаратов второго поколения доза может быть увеличена до 4 раз по сравнению со стандартной рекомендуемой дозой [20]. Утвержденная доза эбастина для пациентов с крапивницей составляет 10 мг. Небольшое несравнительное исследование показало, что эбастин хорошо переносится и эффективен в более высоких дозах у пациентов с хронической спонтанной крапивницей (Таблица 5) [79]. Тридцать пациентов лечили эбестином в течение 4 недель. Начальная доза 10 мг может быть увеличена через одну и две недели у пациентов с неадекватным ответом на 20 мг, а затем на 40 мг (принимали по 10 мг или 20 мг два раза в день). В конце первой недели дозу увеличивали у 10 из 27 пациентов (3 пациента выбыли из-под наблюдения). В конце второй недели доза была снова увеличена у 2 из этих 10 пациентов. Общий средний балл активности крапивницы снизился с 4,6 в начале исследования до 2,2 через 1 неделю, 1,1 через 2 недели и <1,0 через 4 недели. Кроме того, у 17, 8 и 2 пациентов симптомы исчезли при дозах 10, 20 и 40 мг соответственно. Один пациент сообщил о легком седативном действии (при дозе 40 мг) [79].

В исследованиях эбастина при других типах крапивницы, кроме хронической идиопатической/спонтанной крапивницы, обычно использовали дозу 20 мг (Таблица 5). Результаты 2 небольших перекрестных исследований (n=22 и n=7) показали, что эбастин в дозе 20 мг может быть эффективен для предотвращения симптомов приобретенной холодовой крапивницы [84] и дермографической крапивницы [82], включая волдыри, жжение и зуд. Недавно обнаружено, что эбастин в дозе 20 мг имеет сопоставимую эффективность с левоцетиризином в дозе 5 мг и более эффективен, чем эбастин в дозе 10 мг, при лечении острой крапивницы у пациентов в возрасте от 10 до 70 лет (n=150) [82]. К 4-й неделе исследования было достигнуто полное ослабление симптомов у 80% пациентов, принимающих эбастин в дозе 20 мг, у 70% пациентов, принимающих левоцетиризин, и у 50% пациентов, принимающих эбастин 10 мг. Средние показатели активности крапивницы в этих группах на 4-й неделе составили 1,08, 1,98 и 3,98 соответственно (Таблица 5).

Безопасность и переносимость

Эбастин в дозах 10-20 мг в целом хорошо переносился пациентами с аллергическим ринитом или крапивницей в течение 1-4 недель: частота нежелательных явлений при приеме эбастина была аналогична таковой при приеме плацебо, и большинство явлений были легкой или средней степени тяжести. [54,55,57,59-62,77]. Частота нежелательных явлений при применении эбастина была аналогична таковой для активных препаратов сравнения, таких как лоратадин и цетиризин [58-60, 64, 65]. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении эбастина в плацебо-контролируемых исследованиях были головная боль (7,9%), сонливость (3,0%) и сухость во рту (2,1%) [21].

Было обнаружено, что эбастин имеет благоприятное соотношение риска и пользы в отношении седативного действия и не оказывает клинически значимых неблагоприятных реакций на когнитивные или психомоторные функции [45,85-90]. В ходе более позднего анализа воздействия на центральную нервную систему, связанного с H₁-антигистаминными препаратами второго поколения, рассчитали пропорциональные коэффициенты ухудшения для каждого препарата по сравнению со всеми другими (с более высокими значениями, указывающими на большее ухудшение) и оценили эбастин как имеющий один из самых низких показателей ухудшения когнитивной и психомоторной функции (соотношение 0, 95% ДИ, 0-1,91) [91].

Эбастин не вызывал клинически значимых нежелательных явлений со стороны сердца в рекомендуемых дозах в клинических исследованиях, хотя незначительное увеличение интервала

QTс наблюдалось при одновременном применении эбастина с кетоконазолом или эритромицином [37, 92–94]. В качестве предупреждающей меры рекомендуется соблюдать осторожность при назначении некоторых антигистаминных препаратов второго поколения, таких как эбастин или рупатадин, у пациентов с известным удлинением интервала QTс или у тех, кто использовал препараты для его удлинения. Недавний анализ антигистаминных препаратов методом «случай-контроль» с использованием 7 популяционных баз данных здравоохранения из 5 европейских стран (проект ARITMO) показал, что эбастин был связан с повышенным риском желудочковой тахикардии в 2 из 7 баз данных, одна из которых из Германии (GEPARD, 180 случаев и 16 986 контролей: скорректированное отношение шансов (ОШ) 3,3, 95% ДИ, 1,1–10,8 по сравнению с отсутствием приема каких-либо антигистаминных препаратов), а вторая из Нидерландов (PHARMO, 538 случаев и 52 890 контролей: ОШ 4,6, 95% ДИ, 1,3–16,2). Тем не менее такого повышенного риска не было обнаружено в других 5 базах данных или в общем объединенном анализе, включающем гораздо большее количество случаев-контролей (2507/239 523) [95]. Кроме того, эбастин не назначался в больших количествах в странах, включенных в исследование, и всего было включено только 8 случаев и 680 контрольных пациентов. Данные фармаконадзора, собранные после того, как эбастин был впервые представлен в 1989 году, не привели к каким-либо существенным изменениям в текстах о переносимости и безопасности утвержденной Краткой характеристики лекарственного средства после того, как примерно 65,5 миллионов пациентов получили оригинальный препарат.

Исследования продолжительностью 3–4 месяца показали, что эбастин в дозе 10–20 мг хорошо переносился в течение длительного времени [57,63,78]. Данные 2 ранее неопубликованных открытых исследований, в которых пациентам с хронической крапивницей назначали эбастин в дозе 10 мг на срок до 1 года, подтвердили хорошую переносимость эбастина при длительном лечении [80,81].

В первом из этих исследований, в котором основной целью была оценка безопасности и переносимости в течение 6-месячного периода (n = 251), процент пациентов, сообщивших о нежелательных явлениях, со временем уменьшился с 17,9% через 1 месяц до 7,2% через 6 месяцев [80]. Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось через 1 месяц, были сонливость (4,6%), головная боль (3,7%) и гастралгия (2,0%). Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось через 6 месяцев, были сонливость (2,0%), гастралгия (1,7%) и повышение аппетита (1,2%). Через 6 месяцев 87,2% врачей и 84,5% пациентов оценивали общую переносимость эбастина как «хорошую» (варианты: хорошая, удовлетворительная, плохая, не оценивали). Среди 58 пациентов, которые продолжали лечение еще 6 месяцев (то есть всего 12 месяцев), 8,6% сообщили о нежелательных явлениях после 6 месяцев, и 100% врачей и пациентов сообщили об общей переносимости как «хорошей» через 12 месяцев.

Во втором долгосрочном исследовании при хронической крапивнице оценивали безопасность и переносимость эбастина у 192 пациентов в течение 12-месячного периода [81]. Нежелательные явления были зарегистрированы у 59,4% пациентов в течение периода исследования. Большинство из них были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением, были увеличение веса (7,3%), повышение аппетита (5,2%), головная боль (4,7%), боль в животе (4,7%), сухость во рту (2,6%) и нервозность (2,6%). В конце исследования врачи оценивали общую переносимость эбастина как «хорошую» у 87,3% пациентов (варианты: хорошая, удовлетворительная, плохая, не оценивали).

Заключение

Антигистаминные препараты рекомендуются в руководствах по аллергическому риниту и крапивнице [1,19]. Из-за благоприятного соотношения эффективности и безопасности H₁-антигистаминные препараты второго поколения рекомендуются в качестве терапии первой линии у пациентов с аллергическим ринитом/риноконъюнктивитом или крапивницей [1,20,94].

Эбастин представляет собой H₁-антигистаминный препарат второго поколения для приема внутрь один раз в сутки. Стандартная начальная доза 10 мг может быть увеличена до 20 мг у пациентов с более тяжелыми или трудно контролируемыми симптомами. Доступность 2-х лекарственных форм в ряде стран (стандартная таблетка и быстрорастворимая таблетка, распадающаяся во рту) предоставляет пациентам различные варианты в соответствии с их повседневной жизнью и предпочтениями. Эбастин продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость у пациентов с аллергическим ринитом или хронической крапивницей в многочисленных клинических исследованиях. Результаты клинических исследований, опубликованные после последнего

подробного обзора эбастина, подтверждают его эффективность и в целом хорошую переносимость при применении в рекомендуемых дозах. В частности, новые долгосрочные данные подтверждают его эффективность и переносимость при лечении у пациентов с хронической крапивницей в течение до 1 года. Недавние результаты также подтверждают, что эбастин является одним из антигистаминных препаратов с наименьшим риском воздействия на когнитивные и психомоторные функции. Применение эбастина не связано с нежелательными явлениями со стороны сердца в клинических исследованиях. Окончательно, более новые исследования подтверждают предыдущие данные о том, что в дополнение к его антигистаминному действию эбастин оказывает модулирующее действие на негистаминные аллергические воспалительные процессы. Это может помочь объяснить положительное влияние эбастина на заложенность носа у некоторых пациентов. Никаких новых сигналов о переносимости или безопасности в результате использования препарата во всем мире не поступало.

Таким образом, эбастин является эффективным и хорошо переносимым H₁-антигистаминным препаратом второго поколения для лечения симптомов у пациентов с аллергическим ринитом или крапивницей. Новые данные подтверждают результаты более ранних клинических испытаний и подтверждают полезность эбастина в повседневной клинической практике.

Выражения благодарности

Помощь в написании и редактировании медицинских материалов была предоставлена Контент Ид Нет (Content Ed Net) при финансовой поддержке Алмиралл С.А., Барселона, Испания.

Финансирование

Написание статьи финансировалось Алмиралл С.А., Барселона, Испания

Конфликт интересов

Автор сообщает, что работал консультантом в компаниях ФАЕС Фарма, ГлаксоСмитКляйн, ЛЕТИ, Мундифарма, Новартис, Санофи и ТермоФишер. Он также получал гонорары за лекции от ФАЕС Фарма, ГлаксоСмитКляйн, ЛЕТИ, Мундифарма, Новартис, Санофи и Сталлергенес и получил грантовую поддержку исследований от АЛК, Санофи и ТермоФишер.

Список литературы

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. 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.
2. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-30.
3. Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac Allergy*. 2018;8:e7.
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
5. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:186-207.
6. Wang XD, Zheng M, Lou HF, Wang CS, Zhang Y, Bo MY, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy*. 2016;71:1170-80.
7. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:630-6.
8. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:869-73.
9. 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;26:177-84.

10. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:43-52.e3.
11. Maspero J, Lee BW, Katelaris CH, Potter PC, Cingi C, Lopatin A, et al. Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1684-96.
12. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURECSU. *Allergy.* 2017;72:2005-16.
13. Storms W. Allergic rhinitis-induced nasal congestion: its impact on sleep quality. *Prim Care Respir J.* 2008;17:7-18.
14. Virchow JC, Kay S, Demoly P, Mullol J, Canonica W, Higgins V. Impact of ocular symptoms on quality of life (QoL), work productivity and resource utilisation in allergic rhinitis patients--an observational, cross sectional study in four countries in Europe. *J Med Econ.* 2011;14:305-14.
15. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al.; Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy.* 2017;72:959-66.
16. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M, et al. Impact of rhinitis on work productivity: J Allergy Clin Immunol in practice. A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1274-86.
17. del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, et al. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16 Suppl 1:3-12.
18. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Mast cells as key players in allergy and inflammation. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018; 28:365-78.
19. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8:108-35.
20. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73:1393-414.
21. Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy.* 2008;63 Suppl 89:1-20.
22. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, García-Gea C, Morte A, Gich I, Gispert J, et al. A study comparing the inhibitory effects of single and repeated oral doses of ebastine and fexofenadine against histamine-induced skin reactivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;132:263-7.
23. Antonijoan RM, García-Gea C, Puentes 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 to histamine in healthy adults. *Clin Drug Investig.* 2007; 27:453-61.
24. Antonijoan R, García-Gea C, Puentes M, Pérez J, Esbri R, Serra C, et al. Comparison of inhibition of cutaneous histamine reaction of ebastine fast-dissolving tablet (20 mg) versus desloratadine capsule (5 mg): a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, three-period crossover study in healthy, nonatopic adults. *Clin Ther.* 2007;29:814-22.
25. Frossard N, Benabdesselam O, Purohit A, Mounedji N, Pauli G. Activity of ebastine (10 and 20 mg) and cetirizine at 24 hours of a steady state treatment in the skin of healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000;14:409-13.
26. Gispert J, Antonijoan R, Barbanoj M, Gich I, Garcia E, Esbri R, et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89: 259-64.
27. Nelson HS, Bucher B, Buchmeier A, Oppenheimer J, Garcia J. Suppression of the skin reaction to histamine by ebastine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74:442-7.
28. Vincent J, Liminana R, Meredith PA, Reid JL. The pharmacokinetics, antihistamine and concentrationeffect relationship of ebastine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26:497-502.
29. van Steekelenburg J, Clement PA, Beel MH. Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests. *Allergy.* 2002;57:346-50.
30. Frossard N, Vital-Durand D, Mounedji N, Valleteau A. Duration of the antihistaminic effect after discontinuation of ebastine. *Allergy.* 2001;56:553-7.
31. Frossard N, Melac M, Benabdesselam O, Pauli G. Consistency of the efficacy of cetirizine and ebastine on skin reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80:61-5.

32. Wood-Baker R, Holgate ST. Dose-response relationship of the H1-histamine antagonist, ebastine, against histamine and methacholine-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Agents Actions*. 1990;30:284-6.
33. Campbell A, Michel FB, 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.
34. Horiguchi T, Tachikawa S, Kasahara J, Shiga M, Kondo R, Miyazaki J, et al. Effect of ebastine on serum eosinophil cationic protein levels in patients with bronchial asthma. *Clin Drug Invest* 1999;17:435-40.
35. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A, Di Gioacchino M, Fenoglio D. Ebastine increases IFN-gamma production in patients with persistent allergic rhinitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2009;23:31-6.
36. De Luisi A, Mangialardi G, Ria R, Acuto G, Ribatti D, Vacca A. Anti-angiogenic activity of carebastine: a plausible mechanism affecting airway remodelling. *Eur Respir J*. 2009;34:958-66.
37. Chaikin P, Gillen MS, Malik M, Pentikis H, Rhodes GR, Roberts DJ. Co-administration of ketoconazole with H1-antagonists ebastine and loratadine in healthy subjects: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:346-54.
38. Frank H Jr, Gillen M, Rohatagi SS, 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.
39. Hashizume T, Imaoka S, Mise M, Terauchi Y, Fujii T, Miyazaki H, et al. Involvement of CYP2J2 and CYP4F12 in the metabolism of ebastine in human intestinal microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300:298-304.
40. Hashizume T, Mise M, Terauchi Y, O L, Fujii T, Miyazaki H, Inaba T. N-Dealkylation and hydroxylation of ebastine by human liver cytochrome P450. *Drug Metab Dispos*. 1998;26:566-71.
41. Huang MY, Argenti D, Wilson J, Garcia J, Heald D. Pharmacokinetics and electrocardiographic effect of ebastine in young versus elderly healthy subjects. *Am J Ther*. 1998;5:153-8.
42. Ebastine: Spanish Summary of Product Characteristics. February 2019.
43. Lasseter KC, Dilzer SC, Vargas R, Waldman S, Noveck RJ. Pharmacokinetics and safety of ebastine in patients with impaired hepatic function compared with healthy volunteers: a phase I open-label study. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:121-9.
44. Liu KH, Kim MG, Lee DJ, Yoon YJ, Kim MJ, Shon JH, et al. Characterization of ebastine, hydroxyebastine, and carebastine metabolism by human liver microsomes and expressed cytochrome P450 enzymes: major roles for CYP2J2 and CYP3A. *Drug Metab Dispos*. 2006;34:1793-7.
45. Mattila MJ, 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;35:272-7.
46. Mattila MJ, Kuitunen T, Plétan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of the antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43:179-84.
47. Noveck RJ, Preston RA, Swan SK. Pharmacokinetics and safety of ebastine in healthy subjects and patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:525-34.
48. Rohatagi S, Gillen M, Aubeneau M, Jan C, Pandit B, Jensen BK, et al. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of ebastine after single and repeated dosing in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001;39:126-34.
49. Shon JH, Yeo CW, Liu KH, Lee SS, Cha IJ, Shin JG. Itraconazole and rifampin alter significantly the disposition and antihistamine effect of ebastine and its metabolites in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:195-204.
50. Van Rooij J, Schoemaker HC, Bruno R, Reinhoudt JF, Breimer DD, Cohen AF. Cimetidine does not influence the metabolism of the H1-receptor antagonist ebastine to its active metabolite carebastine. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35:661-3.
51. Pentikis HS, Huang MY, Dorr MB, Heald DL. The effect of food on the bioavailability of ebastine. *Am J Ther*. 1997;4:80-4.
52. 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.
53. Salvà M, Carreño B, Pintos M, Jansat JM, Rosales MJ, Megard Y. Phase I, single dose, open-label, randomized, crossover bioequivalence studies of ebastine 10 mg and 20 mg regular tablets vs. 10 and 20 mg fast-dissolving tablets in healthy male volunteers. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14(Suppl. 1):S5.
54. Ankier SI, Warrington SJ. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of ebastine against hayfever in general practice patients. *J Intern Med*. 1989;226:453-8.

55. Peláez A. Clinical efficacy of ebastine in the treatment and prevention of seasonal allergic rhinitis. *Drugs*. 1996;52 Suppl 1:35-8.
56. 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 Invest*. 1989;1:40-6.
57. Storms WW. Clinical studies of the efficacy and tolerability of ebastine 10 or 20 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis in the US. *Drugs*. 1996;52 Suppl 1:20-5.
58. Gehanno P, Bremard-Oury C, Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76:507-12.
59. Hampel F Jr, Howland W 3rd, Van Bavel J, Ratner P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:56-63.
60. Ratner PH, Lim JC, Georges GC. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:1101-7.
61. Ratner P, Hampel F Jr, Van Bavel J, Howland W 3rd. Efficacy and safety of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;133:371-9.
62. Picado Vallés C, Cadahia García A, Cisteró Bahima A, Cano Cantudo L, Sanz Amaro A, Zayas Sanza JM. Ebastine in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1991;67:615-8.
63. Bousquet J, Gaudaño EM, Palma Carlos AG, 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;54:562-8.
64. Murris-Espin M, Melac M, Charpentier JC, Didier A. Comparison of efficacy and safety of cetirizine and ebastine in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:399-403.
65. Davies RJ; European Multicentre Study Group. Efficacy and tolerability comparison of ebastine 10 and 20mg with loratadine 10mg: a double-blind, randomised study in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Drug Investig*. 1998;16:413-20.
66. Ratner P, Falqués M, Chuecos F, Esbrí R, Gispert J, Peris F, et al. Meta-analysis of the efficacy of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg and placebo in the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;138:312-8.
67. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1139-51.
68. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al.; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergol Int*. 2017;66:205- 19.
69. Valero A, Navarro AM, Del Cuvillo A, Alobid I, Benito JR, Colás C et al. Position paper on nasal obstruction: evaluation and treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28:67-90.
70. Ratner P, Hampel F Jr, Gispert J. Efficacy of ebastine in the control of nasal congestion associated with allergic rhinitis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003;25:111-5.
71. Ciprandi G, Cirillo I, Mora F, La Rosa M. Ebastine improves nasal symptoms and airflow and affects response to decongestion test in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:578-81.
72. Ciprandi G. Clinical utility and patient adherence with ebastine for allergic rhinitis. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:389-95.
73. Roger A, Fortea J, Mora S, Artés M. Ebastine fast-dissolving tablets versus regular tablets: acceptability and preference in patients with allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008;1:381-9.
74. Roger A, Fortea J, Mora S, Artés M. Patient assessment of onset of action and overall satisfaction with ebastine fast-dissolving tablets in allergic rhinitis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008;8:337-42.
75. Roger Reig A, Plazas Fernández MJ, Galván Cervera J, Heras Navarro J, Artés Ferragud M, Gabarrón Hortal E. Acceptance survey of a fast-dissolving tablet pharmaceutical formulation in allergic patients. Satisfaction and expectancies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34:107-12.
76. Roger A, Fortea J, José Plazas M, Mora S, Artés M. Assessment of patient satisfaction with ebastine fast-dissolving tablets in patients suffering from allergic rhinitis. *Therapy*. 2009;6:407- 15.
77. Peyri J, Vidal J, Marrón J, Fonseca E, Suárez E, Ledo A, et al. Ebastine in chronic urticaria: a double-blind placebo-controlled study. *J Dermatol Treat*. 1991;2:51-3.
78. Kalis B. Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria in adults. *Drugs*. 1996;52 Suppl 1:30-4.

79. Godse KV. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses. *Indian J Dermatol.* 2011;56:597-8.
80. Rhône-Poulenc Rorer. Open long-term study of the safety, tolerability of ebastine (LAS W 0-90) in patients with chronic urticaria (study CLIN 2.12). Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer; 1988 Dec. Report no.: 69 (PART IV.B.1).
81. Rhône-Poulenc Rorer. A long-term (one-year) safety and efficacy phase III study of ebastine (10 mg) in the treatment of chronic urticaria in adult patients (study EBA 020). Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer; 1997 Jul. Report no.: RP-64305-020.
82. Goyal V, Gupta A, Gupta O, Lal D, Gill M. Comparative efficacy and safety of ebastine 20 mg, ebastine 10 mg and levocetirizine 5 mg in acute urticaria. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:WC06-9.
83. Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e137-40.
84. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy.* 2007;62:1465-8.
85. Hindmarch I, Shamsi Z. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clin Exp Allergy.* 1999;29 Suppl 3:133-42.
86. Vincent J, Sumner DJ, Reid JL. Ebastine: the effect of a new antihistamine on psychomotor performance and autonomic responses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26:503-8.
87. O'Hanlon JF, Ramaekers JG. Antihistamine effects on actual driving performance in a standard test: a summary of Dutch experience, 1989-94. *Allergy.* 1995;50:234-42.
88. Hindmarch, 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. *Curr Med Res Opin.* 2001;17:273-81.
89. Hopes H, Meuret GH, Ungethüm W, Leopold G, Wiemann H. Placebo controlled comparison of acute effects of ebastine and clemastine on performance and EEG. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42:55-9.
90. Brookhuis KA, De Vries G, De Waard D. Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10 mg on car driving performance. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;36:67-70.
91. Isomura T, Kono T, Hindmarch I, Kikuchi N, Murakami A, Inuzuka K, et al. Central nervous system effects of the second-generation antihistamines marketed in Japan--review of inter-drug differences using the proportional impairment ratio (PIR)-. *PLoS One.* 2014;9:e114336.
92. Gillen MS, Miller B, Chaikin P, Morganroth J. Effects of supratherapeutic doses of ebastine and terfenadine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:201-4.
93. Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD, Gillen M, Roberts DJ, Morganroth J. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy.* 1999;29 Suppl 3:200-5.
94. Rico S, Antonijoan R, Barbanoj M. Ebastine in the light of CONGA recommendations for the development of third-generation antihistamines. *J Asthma Allergy.* 2009;2:73-92.
95. Poluzzi E, Diemberger I, De Ridder M, Koci A, Clo M, Oteri A, et al. Use of antihistamines and risk of ventricular tachyarrhythmia: a nested case-control study in five European countries from the ARITMO project. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:1499-510.

Хоакин Састре Allergy Service, Fundación Jiménez Díaz Av Reyes Católicos 2, 28040 Мадрид, Испания. Электронная почта: jsastre@fjd.e