

Лечение больных крапивницей блокатором H1 гистаминовых рецепторов рупатадином

А.А. Кубанов, В.В. Чикин

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Основное место в терапии больных крапивницей занимают антигистаминные препараты второго поколения, однако они эффективны лишь у 45—60% пациентов. Это требует разработки и внедрения новых средств терапии больных крапивницей, одним из которых является рупатадин — антигистаминный препарат второго поколения. Одновременно рупатадин обладает выраженной способностью блокировать воспалительное действие тромбоцитарного фактора. Благодаря своему двойному эффекту рупатадин в дозе 10 мг 1 раз в день для перорального приема является эффективным средством терапии крапивницы, безопасность которого подтверждена в клинических исследованиях.

Ключевые слова: **крапивница, рупатадин, антигистаминные препараты, тромбоцитарный фактор.**

Контактная информация: chikin@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (3): 116—120.

The benefit of H1 receptors antagonist Rupatadine in treatment for urticaria

A.A. Kubanov, V.V. Chikin

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

Second generation antihistamine drugs are mainly used for the therapy of patients suffering from urticaria; however, they are efficient in 45—60% of cases only. New drugs for treatment of urticaria need to be developed and implemented, and second generation antihistamine drug Rupatadine is one of them. At the same time, Rupatadine efficiently inhibits the inflammatory action of the platelet-activating factor. Due to its double action, Rupatadine used perorally in the dose of 10 mg once a day is an efficient drug for treatment of urticaria, and its safety was confirmed by clinical trials.

Key words: **urticaria, Rupatadine, antihistamine drugs, plateletactivating factor.**

Corresponding author: chikin@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 3: 116—120.

■ Одним из самых распространенных и трудно поддающихся терапии заболеваний в клинической практике является крапивница. В настоящее время крапивницей называют группу заболеваний, характеризующихся появлением волдырей и/или ангиоотечек вследствие дегрануляции тучных клеток кожи. В зависимости от этиологического фактора болезни выделяют различные подтипы физической крапивницы, аквагенную, холинергическую, контактную крапивницу и крапивницу, вызываемую физической нагрузкой (таблица). Однако чаще всего причины болезни остаются неизвестными, и тогда диагностируется идиопатическая крапивница.

В зависимости от длительности заболевания выделяют острую и хроническую крапивницу. При острой крапивнице длительность заболевания составляет менее 6 нед. В случаях когда высыпания появляются на протяжении более 6 нед., диагностируется хроническая крапивница [2]. Примерно у 30% больных крапивницей заболевание продолжается в течение многих месяцев или лет. Распространенность хронической крапивницы в популяции оценивается на уровне 1—3%. Полагают, что уртикарные высыпания хотя бы раз в жизни возникали у 15—20% людей.

Со значительной тяжестью и длительностью заболевания связано снижение качества жизни больных крапивницей по показателям эмоционального состояния, физической активности и социальных отношений [3—6]. У больных наблюдаются нарушения сна, ограничения мобильности, отмечаются труд-

ности в повседневной жизни: в ведении домашнего хозяйства, организации отдыха, уходе за телом. При крапивнице отмечается уменьшение работоспособности пациентов и снижение производительности труда [3, 7].

Проявляется заболевание волдырями, которые характеризуются тремя типичными признаками [1].

1. Отек, составляющий центральную часть элемента, по периферии почти всегда окруженный рефлекторной эритемой. Размеры волдырей различны и могут быстро изменяться.

2. Зуд или иногда ощущение жжения.

3. Эфемерность высыпаний, которые существуют обычно около 1—4 ч., после чего кожа приобретает здоровый вид.

В основе клинических проявлений крапивницы лежит дегрануляция тучных клеток, выделяющих гистамин и другие воспалительные медиаторы [8]. Это приводит к отеку верхнего слоя дермы и активации чувствительных нервов кожи, что проявляется развитием волдырей и зуда.

В связи с этим наиболее распространенным подходом к лечению больных хронической крапивницей является предупреждение выделения гистамина или блокада его эффектов. Соответственно, первым выбором терапии больных крапивницей являются H1-антигистаминные препараты второго поколения [9]. В соответствии с действующими рекомендациями лечение крапивницы должно быть нацелено на достижение полного контроля симптомов болезни [10].

Таблица Классификация крапивницы [1]

Тип	Подтип	Характеристика
Идиопатическая крапивница	Острая идиопатическая крапивница	Спонтанное появление волдырей на протяжении менее 6 нед.
	Хроническая идиопатическая крапивница	То же
Физическая крапивница	Холодовая контактная крапивница	Разрешающий фактор: холодные предметы, воздух, жидкости, ветер
	Замедленная крапивница от давления	Разрешающий фактор: вертикальное локальное давление (волдыри появляются с задержкой 3—12 ч.)
	Тепловая контактная крапивница	Разрешающий фактор: локальное воздействие тепла
	Солнечная крапивница	Разрешающий фактор: УФ или видимый свет
Другие типы крапивницы	Дермографическая крапивница	Разрешающий фактор: механическое штриховое раздражение (волдырь возникает через 1—5 мин.)
	Вибрационная крапивница/ангиоотек	Разрешающий фактор: вибрация, например, пневматический молоток
	Аквагенная крапивница	Разрешающий фактор: вода
Другие типы крапивницы	Холинергическая крапивница	Развивается при повышении температуры тела после физических упражнений, приема острой пищи
	Контактная крапивница	Развивается при контакте с уртикарогенными веществами
	Анафилаксия/крапивница, вызываемая физической нагрузкой	Разрешающий фактор: физические упражнения

H1-антигистаминные препараты конкурируют (конкурентный антагонизм) с гистамином за H1-рецепторы. Ингибирование H1-антигистаминными препаратами процесса связывания гистамина с рецепторами обратимо и зависит от концентрации этих веществ. Рецепторная активность этих препаратов определяется как «обратный агонизм» [11]. Согласно этой концепции, антигистаминные препараты связываются с неактивными формами H1-рецептора и тем самым стабилизируют рецептор в неактивном состоянии. В этой ситуации рецептор не может быть возбужден даже в присутствии своего естественного агониста гистамина. Таким образом, антигистаминные препараты второго поколения снижают интенсивность и длительность аллергического воспаления. Показано, что антигистаминные препараты второго поколения дают длительный эффект, безопасны и значительно улучшают качество жизни пациентов [12, 13].

Для антигистаминных препаратов второго поколения характерно [14]:

- высокий уровень абсорбции из желудочно-кишечного тракта и быстрое начало действия;
- большая продолжительность действия, что позволяет принимать препарат один раз в день;
- хорошее проникновение в ткани, отсутствие феномена накопления;
- селективное выраженное действие на периферические H1-рецепторы;
- высокая эффективность во время длительной терапии;
- высокая степень безопасности.

Однако антигистаминные препараты эффективны лишь у 45—60% пациентов крапивницей [15]. У остальных больных эффект антигистаминных препаратов незначителен или вовсе отсутствует даже при назначении максимальных доз. Это неудивительно, так как крапивницу не следует рассматривать как заболевание, проявления которого связаны исключительно с эффектами гистамина. Тучные клетки при активации выделяют помимо гистамина и другие медиаторы, способные вызывать воспалительную реакцию и зуд. Одним из таких веществ является тромбоцитарноактивирующий фактор (ТАФ).

ТАФ принадлежит к воспалительным фосфолипидным медиаторам, секретлируемым тучными клетками, а также эозинофилами, базофилами, тромбоцитами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами [16, 17]. Его рассматривают как один из ключевых медиаторов анафилактических реакций [18]. Этот медиатор участвует в патогенезе аллергических заболеваний, вызывая сужение и гиперреактивность бронхов, повышение сосудистой проницаемости и хемотаксис эозинофилов. В исследованиях *in vitro* была показана способность ТАФ вызывать выделение воспалительных медиаторов из эозинофилов, тучных клеток и тромбоцитов [17, 19].

При внутрикожном введении ТАФ вызывал развитие отека и эритемы [20, 21].

Механизм, которым ТАФ вызывает образование волдырей, неизвестен. Ранее предполагалось, что их образование обусловлено не самим ТАФ, а гистамином, который мог бы выделяться тучными клетками в ответ на воздействие ТАФ. Однако в экспериментах показано, что ТАФ не вызывает выделения гистамина из тучных клеток дермы [17, 21, 22]. Поэтому считается, что вызванное ТАФ развитие волдырей и воспаления в коже человека не ассоциировано с выделением гистамина из тучных клеток [21].

Возможным объяснением роли ТАФ в развитии уртикарных высыпаний может быть его прямое активирующее действие на тромбоциты. Предполагается, что в развитии уртикарной реакции большое значение имеет активация тромбоцитов и системы свертывания крови [23]. R. Asero и соавт. (2006) показали, что при крапивнице происходит активация свертывания крови, а конечный продукт каскада свертывания крови тромбин вызывает дегрануляцию тучных клеток, приводя к выделению гистамина и развитию уртикарной реакции [24]. Показано, что активация тромбоцитов играет определенную роль в развитии хронической идиопатической крапивницы [25]. Значение активации тромбоцитов и системы свертывания крови в патогенезе этого заболевания подтверждается данными о клинической эффективности антикоагулянта варфарина в контроле симптоматики, рефрактерной к терапии крапивницы [26].

Необходимость расширения возможностей терапии больных крапивницей с учетом патогенетических механизмов развития этого заболевания привела к созданию нового антигистаминного препарата второго поколения — рупатадина. В составе молекулы рупатадина присутствуют две химические группы, различающиеся своей фармакологической активностью. Пиперинидил является ответственным за ингибирование H1-рецепторов, лутинидил ингибирует активность ТАФ, воздействуя на его специфический рецептор [27]. Благодаря своему двойному действию с одновременной блокадой рецепторов гистамина и ТАФ рупатадин может давать дополнительный терапевтический эффект при лечении больных крапивницей по сравнению с другими антигистаминными препаратами [28].

Рупатадин характеризуется высокой аффинностью к H1-рецепторам [27]. Высокая аффинность препарата к H1-рецепторам подразумевает, что в сравнимой молярной концентрации (дозе) препарат эффективно обеспечивает сохранение гистаминового рецептора в неактивном состоянии в среде с относительно высокой концентрацией гистамина. Антигистаминная активность рупатадина была показана в исследованиях с участием здоровых добровольцев, у которых препарат предупреждал образование волдырей и эритемы, вызванных внутрикожной инъекцией гистамина [29].

Точный механизм рупатадина анти-ТАФ эффекта неизвестен, хотя предполагается, что он связан с его способностью блокировать рецепторы ТАФ [27, 30, 31]. Высокая анти-ТАФ активность рупатадина была показана как в экспериментах *in vitro* [27], так и в исследованиях с участием здоровых добровольцев [32]. Так, в экспериментах было показано, что рупатадин в дозах 0,3—10 мг/кг при пероральном введении собакам ингибировал образование волдырей, индуцированных внутривенным введением гистамина или ТАФ [30].

Терапевтический эффект рупатадина может быть обусловлен также его способностью ингибировать выделение провоспалительных цитокинов. Показано, что этот препарат предотвращает выделение интерлейкинов-6, -8, -10, -13 и фактора некроза опухоли- α из тучных клеток [33—35].

Клинические исследования с участием нескольких сотен пациентов с идиопатической крапивницей показали, что рупатадин является эффективным и хорошо переносимым препаратом [36—39]. Обнаружено, что рупатадин при назначении больным крапивницей в дозе 10 мг или 20 мг (но не 5 мг) в течение 6 нед. значительно уменьшал тяжесть заболевания. Этот эффект проявлялся на первой неделе лечения и продолжался на протяжении всего исследования [36]. Показано, что рупатадин уменьшает выраженность зуда, размер волдырей и количество эпизодов появления высыпаний; на фоне приема препарата уменьшалось содержание эозинофилов и уровень сывороточного IgE [13]. Качество жизни пациентов, оценивавшееся с помощью дерматологического индекса качества жизни, также улучшилось [36].

Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, и пища оказывает минимальное влияние на его максимальную концентрацию в крови. Его метаболизм происходит главным образом в печени путем окисления, гидроксирования и конъюгации с глюкуроновой кислотой, и в этих процессах важную роль играет цитохром CYP3A4. Из-за участия CYP3A4 в метаболизме рупатадина препарат не может назначаться одновременно с ингибиторами этого фермента, например кетоконазолом, эритромицином, а также с грейпфрутовым соком. Один из метаболитов рупатадина является дезлоратадин, что может обеспечивать увеличение продолжительности его действия.

Антигистаминные препараты при крапивнице обычно назначаются в течение многих недель или даже ме-

сяцев, вот почему их безопасность важна также, как и их клиническая эффективность [14]. Исследования *in vitro* позволили определить, что рупатадин не проявляет ни антихолинергического, ни антилейкотриенового, ни антисеротонинового эффекта [27]. В экспериментах на животных показано, что даже очень высокие дозы препарата — 30 мг/кг, вводимые внутривенно, и 100 мг/кг, вводимые перорально, не влияли на показатели электрокардиограммы, электроэнцефалограммы или на двигательную активность животных [40]. В исследовании, проводившемся с участием 6450 человек молодого и пожилого возраста обоих полов, которые принимали рупатадин в течение 2—4 нед. в дозах от 2,5 до 80 мг, не было отмечено значительного влияния препарата на интервал Q—T независимо от того, получали ли пациенты его на пустой желудок или после еды, с алкоголем, эритромицином или кетоконазолом [32]. Отмечено, что рупатадин в дозах 10 и 20 мг не вызывал ухудшения психомоторной активности здоровых добровольцев [41, 42].

В клинических исследованиях переносимость рупатадина оценивалась в сравнении с другими антигистаминными препаратами и с плацебо. По своей переносимости рупатадин был близок к другим антигистаминным препаратам второго поколения: лоратадину, эбастину и цетиризину [32, 43—45]. При обследовании крупной группы больных крапивницей — 2025 пациентов, которым назначали рупатадин, в сравнении с 1315 пациентами, получавшими плацебо, выявлена хорошая переносимость препарата, а отмеченные побочные эффекты были слабо или умеренно выраженными и включали: сонливость (9,5% по сравнению с 3,4% для плацебо), головную боль (6,8 и 5,6% соответственно) и утомляемость (3,3 и 2,0% для плацебо). Общая слабость, сухость во рту и головокружение были отмечены у 1,5, 1,2 и 1,0% пациентов, получавших рупатадин, соответственно [46]. Исследование безопасности лечения рупатадином на протяжении 1 года также показало хорошую переносимость этого препарата [47]. Наиболее частыми, хотя и редко наблюдавшимися нежелательными явлениями, были головная боль и сонливость.

Таким образом, рупатадин является новым антигистаминным препаратом, обладающим одновременно способностью блокировать эффекты ТАФ. Препарат эффективен и безопасен для длительного лечения больных крапивницей в дозе 10 мг 1 раз в день. ■

Литература

1. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417—1426.
2. Clive E.H., Ruth A., Malcom W. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645—657.
3. Baiardini I., Giardini A., Pasquali M. et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58 (7): 621—623.
4. Reeves G.E., Boyle M.J., Bonfield J. et al. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: Chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182—186.

5. Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154: 294—298.
6. Uguz F., Engin B., Yilmaz E. Quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria: The impact of Axis I and Axis II psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 453—457.
7. O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J. et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136 (2): 197—201.
8. Kaplan A.P., Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (6): 777—787.
9. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427—1443.
10. Makris M., Maurer M., Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14 (18): 2511—2519.
11. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489—498.
12. Kim H., Lynde C. Impact of desloratadine on symptoms and quality of life in subjects with chronic idiopathic urticaria: a multicenter, practice-based study. *Arch Drug Inf* 2008; 1 (2): 63—69.
13. Kolasani B.P., Mudium R., Reddy N. A comparative study of efficacy and safety of rupatadine versus desloratadine in patients with chronic idiopathic urticaria. *As J Biomed Pharm Sci* 2013; 3 (21): 42—47.
14. Grzelewska-Rzymowska I., Górski P. Rupatadine: a novel second-generation antihistamine. *Post Dermatol Alergol* 2011; XXVIII, 6: 480—488.
15. Kaplan A.P. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4 (6): 326—331.
16. Curtin M.L. Current status of platelet activating factor antagonists. *Exp Opin Ther Patents* 1998; 8: 703—711.
17. Kajiwara N., Sasaki T., Bradding P. et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1137—1145.
18. Yost C.C., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. The platelet activating factor (PAF) signaling cascade in systemic inflammatory responses. *Biochimie* 2010; 92 (6): 692—697.
19. Hasan A.M., Mourtada-Maarabouni M., Hameed M.S. et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma mediates chemotactic responses of human eosinophils to platelet-activating factor. *Int Immunopharmacol* 2010; 9: 1017—1021.
20. Marques S.A., Dy L.C., Southall M.D. et al. The platelet-activating factor receptor activates the extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase and induces proliferation of epidermal cells through an epidermal growth factor-receptor-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 1026—1035.
21. Krause K., Gimenez-Arnau A., Martinez-Escala E. et al. Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. *Allergy* 2013; 68: 256—258.
22. Thomas G., Church M.K. Platelet activating factor does not release histamine from human dispersed cutaneous mast cells. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 377—382.
23. Katayama I., Matsui S., Murota H. Platelet activation as a possible indicator of disease activity in chronic urticaria: link with blood coagulation and mast cell degranulation. *J Clin Exp Dermatol Res* 2013; 4: 194. doi: 10.4172/2155-9554.1000194.
24. Asero R., Tedeschi A., Riboldi P., Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1113—1117.
25. Rajappa M., Chandrashekar L., Sundar I. et al. Platelet oxidative stress and systemic inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 1789—1794.
26. Takahagi S., Mihara S., Iwamoto K. et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010; 65: 649—656.
27. Merlos M., Giral M., Balsa D. et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF) *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280 (1): 114—121.
28. Maiti R., Jaida J., Raghavendra B. et al. Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2011; 10 (12): 1444—1450.
29. Izquierdo I., Nieto C., Ramis J. et al. Pharmacokinetics and dose linearity of rupatadine fumarate in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19 (Suppl. A): 189—203.
30. Queralt M., Merlos M., Giral M., Puigdemont A. Dual effect of rupatadine on edema induced by PAF and histamine in dogs: comparison with antihistamines and PAF antagonists. *Drug Develop Res* 1996; 39: 12—18.
31. Church M.K. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and PAF-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1330—1332.
32. Izquierdo I., Merlos M., Garcia-Rafanell J. Rupatadine, a new selective histamine H1 receptor and platelet activating factor (PAF) antagonist: a review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 451—468.
33. Queralt M., Brazis P., Merlos M. et al. *In vitro* inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF- α release from dispersed canine skin mast cells and the human cell line HMC-1. *Inflam Res* 2000; 49: 355—360.
34. Vasiadi M., Kalogeromitros D., Kempuraj D. et al. Rupatadine inhibits proinflammatory mediator secretion from human mast cells triggered by different stimuli. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151 (1): 38—45.
35. Alevizos M., Karagkouni A., Vasiadi M. et al. Rupatadine inhibits inflammatory mediator release from human laboratory of allergic diseases 2 cultured mast cells stimulated by platelet-activating factor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111 (6): 542—547.
36. Dubertret L., Zalupca L., Cristodoulo T. et al. Once daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223—228.
37. Mullol J., Bousquet J., Bachert C. et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 87): 5—28.
38. Giménez-Arnau A., Izquierdo I., Maurer M. The use of a responder analyses to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23: 1088—1091.
39. Kean S.J., Plosker G.L. Rupatadine: a review of its use in the management of allergic disorders. *Drug* 2007; 67 (3): 457—474.
40. Caballero R., Valenzuela C., Longobardo M. et al. Effects of rupatadine, a new dual antagonist of histamine and platelet-activating factor receptors, on human cardiac Kv1.5 channels. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1071—1081.
41. Barbanj M.J., Garcia-Gea C., Morte A. et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 311—321.
42. Vuurman E., Theunissen E., van Oers A. et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2007; 22: 289—297.
43. Saint-Martin F., Dumur J.P., Perez I., Izquierdo I. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 34—40.
44. Guadano E.M., Serra-Battles J., Meseguer J. et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy* 2004; 59: 766—771.
45. Martinez-Cocera C., De Molina M., Marti-Guadano E. et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 22—29.
46. Maiti R., Rahman J., Jaida J. et al. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis. A comparative study of efficacy and safety. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 796—800.
47. Valero A., de la Torre F., Castillo J.A. et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis. A multicentre, open-label study in Spain. *Drug Safety* 2009; 32: 33—42.

об авторах:

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

В.В. Чикин — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье