

Р.Т. Сайгитов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Дезлоратадин в лечении аллергического ринита: результаты рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований

В ОБЗОРЕ ЛИТЕРАТУРЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННОГО НЕСЕДАТИВНОГО АНТИГИСТАМИННОГО ПРЕПАРАТА ДЕЗЛОРАТАДИНА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ (АР). ДОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЗЛОРАТАДИНА СОПРОВОЖДАЕТСЯ ДОСТОВЕРНЫМ УМЕНЬШЕНИЕМ ПО СРАВНЕНИЮ С ПЛАЦЕБО СУММАРНОГО ИНДЕКСА СИМПТОМОВ АР, ИНДЕКСА НАЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ, УЛУЧШЕНИЕМ НАЗАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ. УСТАНОВЛЕНО ПРЕИМУЩЕСТВО ДЕЗЛОРАТАДИНА НАД ПЛАЦЕБО В СНИЖЕНИИ ЧИСЛА ЭОЗИНОФИЛОВ В СМЫВАХ СО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА. ИМЕЮЩИЕСЯ ДАННЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ТОМ, ЧТО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЗЛОРАТАДИНА ПРИ АР СООТВЕТСТВУЕТ УРОВНЮ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IA.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕЗЛОРАТАДИН, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

82

Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович,
доктор медицинских наук,
Научный центр здоровья детей РАМН,
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел. (499) 132-72-04
Статья поступила 05.11.2007 г.,
принята к печати 28.01.2008 г.

Аллергический ринит (АР) — часто встречающееся заболевание, распространенность которого варьирует от 1–3% до 9–16%, а в некоторых странах — до 29–35% [1–3]. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали дальнейший рост распространенности АР [3]. В Российской Федерации, по некоторым данным, симптомы АР когда-либо отмечались у 9,7–12,1% детей 6–7 лет и у 14,5% детей 13–14 лет [4].

Высокая распространенность АР — весьма важная медико-социальная проблема. Известно, что с АР связано появление проблем в обучении в результате нарушения когнитивных функций, а также в связи с пропуском занятий из-за болезни [5]. Как результат — социальная (в частности, школьная) дизадаптация ребенка, т.е. невозможность обучения и адекватного взаимодействия ребенка с окружением в условиях, предъявляемых ему той индивидуальной микросоциальной средой, в которой он существует. Отдаленные последствия подобной дизадаптации еще предстоит выяснить.

Другой важной проблемой является высокий риск развития на фоне АР бронхиальной астмы (БА) или других тяжелых аллергических заболеваний. По данным Л.Г. Сватко и соавт. [4], в течение 6 лет БА формируется почти у 60% детей, страдающих АР. Более того, у пациентов с БА, ассоциированной с АР, риск возникновения приступов астмы на 35% выше, чем у пациентов без АР, а вероятность быть в связи с этим госпитализированными — выше в 2,4 раза [6]. И, наконец, с АР связаны значительные расходы здравоохранения, ежегодно составляющие до 3 млрд евро в Европе и 5,6 млрд долларов в США [7]. Эти расходы включают как прямые (использование ресурса здравоохранения и расходы на приобретение лекарственных препаратов), так и косвенные (потеря производительности вследствие болезни или связанная с уходом за детьми, страдающими АР) затраты, причем последние составляют большую долю.

R.T. Saigitov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Desloratadine in treatment of allergic rhinitis: results of randomized, placebo-controlled trial

THIS REVIEW PRESENTS THE RESULTS OF RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL, AIMED AT STUDYING THE EFFICIENCY OF MODERN NON-SEDATIVE ANTIHISTAMINE DESLORATADINE IN ALLERGIC RHINITIS (AR). IT IS PROVEN DEMONSTRATIVELY THAT THE APPLICATION OF DESLORATADINE IN COMPARISON WITH PLACEBO IS ACCOMPANIED BY REDUCTION IN TOTAL SYMPTOMS SCORES, TOTAL NASAL SYMPTOMS SCORE AND IMPROVEMENT IN NASAL AIRFLOW PATENCY. IN ADDITION, THE ADVANTAGE OF DESLORATADINE VERSUS PLACEBO WAS ESTABLISHED FOR REDUCING OF NASAL EOSINOPHIL LEVELS. THE ACQUIRED DATA CONFIRM THAT THE EFFICIENCY OF DESLORATADINE FOR AR CORRESPONDS TO IA LEVEL OF EVIDENCE.

KEY WORDS: DESLORATADINE, ALLERGIC RHINITIS, RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL.

Патогенез АР связан с перекрестным связыванием иммуноглобулинов (Ig) класса E с аллергенами в слизистой оболочке полости носа, что сопровождается сложным каскадом местных и системных событий, включающим дегрануляцию тучных клеток с выбросом медиаторов воспаления, в том числе гистамина, и активацией синтеза цитокинов Th2-типа (например, интерлейкинов — ИЛ 4, 5 и 13) [8]. Эти события сопровождаются экспрессией молекул адгезии и хемотаксисом, главным образом, эозинофилов в очаг аллергического воспаления. В результате возникают типичные назальные признаки АР: чихание, ринорея, носовой зуд и заложенность носа. Часто АР сопровождается и явлениями аллергического конъюнктивита.

Согласно рекомендациям рабочей группы ВОЗ «ARIA» (Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma), АР классифицируется в соответствии с продолжительностью симптомов как интермиттирующий (≤ 4 дней в неделю или ≤ 4 нед за год) и персистирующий (> 4 дней в неделю и > 4 нед ежегодно) или традиционно — с учетом сезонности признаков заболевания (сезонный или круглогодичный АР) [9]. Кроме того, широкое распространение получила классификация с учетом тяжести течения АР. В частности, выделяют *легкую форму заболевания* — симптомы АР не причиняют беспокойства (не являются мучительными), не страдает качество жизни пациента (отсутствует нарушение сна, повседневная активность сохранена, симптомы не влияют на учебную или рабочую деятельность). Пациент осознает наличие проявлений заболевания, но может обойтись и без лечения. Как *средне-тяжелую* и *тяжелую формы* расценивают заболевание, при котором симптомы ринита причиняют беспокойство, что требует специального лечения. При этом отмечаются нарушение сна, снижение повседневной активности, симптомы АР препятствуют работе, учебе, занятиям спортом. Качество жизни существенно снижается.

Классификация ARIA одобрена во многих странах мира и получила подтверждение на практике, поскольку базируется в большей степени на симптомах заболевания, чем на времени года, в которое эти симптомы наблюдаются [10]. В частности, результаты фармако-эпидемиологического исследования группы PRAGMA (Франция) показывают, что около 44% случаев АР, расцененных врачами как сезонный, характеризуются персистирующей симптоматикой. Напротив, около 45% случаев круглогодичного АР характеризуются интермиттирующим течением [10, 11]. Более того, согласно результатам исследования С. Vachert и соавт. [12], классификация ARIA отмечается большей диагностической ценностью, позволяя точнее дифференцировать персистирующую симптоматику аллергического и неаллергического неинфекционного ринита (у 41 и 24% пациентов соответственно; $p < 0,001$), а также устанавливать среднетяжелые и тяжелые формы заболевания (у 75 и 53% больных соответственно; $p < 0,001$).

С учетом высокой распространенности АР и экономических затрат, связанных с ним, разработано несколько руководств по ведению больных с этим заболеванием [1]. Специалисты из EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) и эксперты ARIA представили совместное заключение по лечению АР, которое основывается на принципе ступенчатой терапии [13, 14]. Неседативные антигистаминные препараты (АГП) II поколения — терапия АР 1-й линии; препараты I поколения не рекомендуются ни одним из основных терапевтических руководств из-за побочных эффектов, связанных с их применением, особенно —

их способности вызывать седацию, т.е. сонливость, субъективно ощущаемую пациентом [1], особенно с учетом того, что нарушение сна у больных АР при тяжелой форме заболевания и так регистрируется довольно часто [15]. Важно подчеркнуть, что седативный эффект возможен при отсутствии субъективных ощущений и регистрируется с помощью специальных нейрофизиологических тестов. Подобная «латентная» сонливость у детей наблюдается также при применении некоторых препаратов II поколения [16]. Следует отметить высокую частоту побочных эффектов, наблюдаемых при применении АГП I поколения у школьников, следствием чего может стать снижение успеваемости детей [17, 18]. Эффективность многих неседативных АГП для купирования симптомов АР, главным образом, чихания, ринореи и зуда в носу, доказана в отдельных исследованиях. В то же время дискуссия о пользе от применения АГП II поколения для восстановления носового дыхания, развернувшаяся вследствие неоднозначности влияния разных препаратов этой группы на регрессию данной симптоматики, продолжается.

Дезлоратадин — современный неседативный антигистаминный препарат, доступный для лечения АР с 2001 г. В настоящее время он рекомендован для лечения АР независимо от продолжительности (интермиттирующий/персистирующий) или сезонности (сезонный/круглогодичный) симптомов [19]. С момента появления дезлоратадина эффективность применения препарата в купировании симптомов АР продемонстрирована во многих плацебо-контролируемых исследованиях. Результаты ряда исследований также указывают на то, что применение дезлоратадина сопровождается не только регрессом симптоматики, но и улучшением объективных признаков АР, например, увеличением скорости носового потока воздуха при затрудненном носовом дыхании [20]. Утверждалось, что эффекты, связанные с восстановлением носового дыхания, могут быть обусловлены системным действием дезлоратадина и его влиянием на каскад реакций аллергического воспаления, в том числе на высвобождение провоспалительных цитокинов (ИЛ 4, 6, 13), хемокинов (ИЛ 8, RANTES), адгезию и хемотаксис эозинофилов и пр. [21]. Хотя многочисленные плацебо-контролируемые исследования с дезлоратадином являются важным свидетельством его эффективности, существует более высокая степень доказательства его клинических преимуществ. Широко признанным стандартом медицины, основанной на доказательствах, является мета-анализ результатов многочисленных исследований, что соответствует уровню доказательности Ia [22]. Подобный подход все чаще используется в клинической аллергологии [23, 24].

Рассмотрим результаты мета-анализа эффективности дезлоратадина при АР, проведенного G. Canonica и соавт. [25]. Мета-анализ включал результаты плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности дезлоратадина в контроле объективных признаков АР (в частности, в восстановлении назальной проходимости), а также изучения действия дезлоратадина в терапевтических дозах на клетки и медиаторы аллергии.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Поиск осуществлялся по 4 базам данных (MEDLINE, EMBASE, LILACS и CINAHL), период поиска — с 1966 г. по 31 мая 2006 г. Объект поиска — двойные слепые плацебо-контролируемые исследования эффективности дезлоратадина у пациентов с АР. Поиск осуществлялся с помощью MeSH-термина¹ и ключевых слов.

¹ MeSH (Medical Subject Headings) — медицинские предметные заголовки; используются для индексирования статей, локализованных на интернет-ресурсе (www.ncbi.nlm.nih.gov) Национальной медицинской библиотеки (США). Представлены набором терминов или предметных заголовков, выстроенных как в алфавитном порядке, так и в форме иерархической структуры. На верхнем уровне — предельно широкие понятия-заголовки, на нижнем — конкретные заголовки (названия болезней, симптомов и пр.).

чевых слов, упоминаемых в тексте статьи. Кроме того, проводился поиск исследований по ссылкам, приводимым в идентифицированных публикациях, включая предыдущие мета-анализы и обзоры. Анализировались также краткие сообщения, представленные в соответствующих сборниках тезисов ведущих конгрессов и конференций по проблеме. Два автора провели поиск независимо друг от друга. Первая стратегия поиска в базе данных MEDLINE была осуществлена по MeSH-термину *desloratadine* (с ограничением типа публикаций: клиническое исследование и мета-анализ) или ключевым словам *antihistamines*, *active metabolite*, *Aerius*. Вторая стратегия поиска в MEDLINE была направлена на поиск ссылок, содержащих в качестве предметного заголовка слово *desloratadine* в сочетании с уточняющими подзаголовками, описывающими аллергическое заболевание (*rhinitis*, *hay fever*, *rhinoconjunctivitis*), или ключевыми словами, описывающими эффективность дезлоратадина при AP (*desloratadine*, *allergy*, *rhinitis*, *efficacy*), а также сфокусированными на целевой популяции (*humans*). Вторая стратегия поиска была ограничена рандомизированными контролируруемыми исследованиями с использованием максимально чувствительной методологии поиска [26]. При поиске в других базах данных стратегия была несколько иной. Скрининг осуществлялся по спискам ссылок во всех доступных по анализируемой теме статьях, в том числе и с использованием ранее опубликованных обзоров. Ограничения по языку публикации не вводились.

ОТБОР ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

В мета-анализе рассматривались рандомизированные плацебо-контролируемые исследования в параллельных группах, в которые были включены больные AP с аллергической астмой или без нее и (или) конъюнктивитом с идентифицированным причинным аллергеном; наличие специфических IgE было доказано положительным результатом прик-теста и (или) их прямым определением. Учитывалось пероральное применение дезлоратадина в любой дозировке и при любой продолжительности лечения. Исследования, включавшие пациентов с астмой или конъюнктивитом, рассматривали только в случае, если результаты у больных AP анализировали отдельно. Качество исследований, найденных в результате поиска, определяли 2 автора мета-анализа путем ознакомления с полнотекстовой статьей и последующей проверкой руководителем данного проекта. Доля согласованных решений авторов, участвовавших в подготовке мета-анализа, о возможности использования результатов клинического исследования, была вычислена с использованием κ -теста² [27, 28].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ

Методологическая информация, важная для оценки внутренней валидности, была классифицирована авторами мета-анализа по качеству проведения рандомизации, качеству маскирования («ослепления») лиц, непосредственно

участвующих в плацебо-контролируемом исследовании, числу пациентов исключенных из него после рандомизации с анализом причин исключения. Исследования были ранжированы 2 экспертами по качеству методологического исполнения с использованием шкалы A. Jadad (включает оценку от 1 до 5 баллов, где 5 — лучшее качество выполнения исследования) [29, 30]. Согласованность результатов наблюдений определяли также с использованием κ -статистики [31].

ВЫБОРКА ДАННЫХ

В мета-анализе были проанализированы 5 исходов лечения AP: суммарный индекс симптомов AP³, суммарный индекс назальных симптомов; скорость носового потока воздуха; число эозинофилов и уровень ИЛ 4 в назальном секрете. Два независимых рецензента выбирали данные из отобранных статей, приходя к единому решению в результате обсуждения. Результаты исследования представленные только графически, оцифровывали с использованием программы Digitizelt 1.5.7 (Digitizelt, Германия). При возможности дополнительно устанавливали связь с исследователями, проводившими клиническое испытание, с целью получить больше информации для более качественного извлечения данных.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Проанализированные результаты лечения AP были количественными непрерывными (выраженность симптомов в баллах, величина скорости потока воздуха, число эозинофилов и уровень ИЛ 4). В оригинальных исследованиях для определения выраженности симптомов AP использовали различные шкалы (наиболее часто — ежедневную оценку признаков, записываемых в дневник пациента и затем суммированных и усредненных). Вместе с тем величину максимальной скорости носового потока воздуха во всех исследованиях оценивали одинаково с помощью передней риноманометрии. Результат представляли в виде суммы показателей, зарегистрированных при проведении теста в отношении правого и левого носового хода в течение определенного промежутка времени; каждый пациент выполнял тест не менее 3 раз; при достижении воспроизводимого результата рассчитывали среднее значение. Уровень ИЛ 4 определяли с помощью ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) в образцах смывов со слизистой оболочки полости носа. Клеточный состав смывов анализировали после центрифугирования с последующим переносом клеточной массы на предметные стекла, их фиксацией и микроскопией.

Для анализа эффекта лечения использовались значения стандартного отклонения (SD) распределения количественных показателей, зарегистрированных исходно и после лечения в группе с дезлоратадином и в контрольной группе. В случае, если анализируемые количественные показатели были представлены в разном измерении, вычисляли стан-

² Каппа Кохена (Cohen's kappa coefficient) — оценивает меру согласия между 2 группами качественных измерений (в данном случае — мнение эксперта включать или не включать исследование в мета-анализ) на одних субъектах (публикациях). Коэффициент $\kappa = 1$ означает полное согласие, $\kappa = 0$ — согласие не лучше, чем случайное. Принято считать, что о полной (perfect) согласованности свидетельствует коэффициент: $\kappa > 0,80$.

³ Включает определение выраженности назальных и неназальных симптомов. Назальные симптомы — зуд, заложенность, ринорея и чиханье, неназальные — зуд или жжение глаз, покраснение глаз, слезотечение, зуд ушей или неба. Выраженность каждого симптома пациент оценивает по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие признака; 1 — очевидный, но слабо выраженный и легко переносимый признак; 2 — умеренно выраженный признак, приносящий беспокойство, неудобство, но хорошо переносимый пациентом; 3 — симптом заболевания переносится тяжело, может являться препятствием к выполнению ежедневных обязанностей или сопровождаться нарушением сна. Соответственно, суммарный индекс назальных или неназальных симптомов AP не может превышать 12 баллов, суммарный индекс всех симптомов AP — 24 балла.

дартизированную разницу средних — SMD⁴. Если использовался единый масштаб измерения, вычисляли взвешенное значение SMD. Гетерогенность результатов исследований вычисляли с помощью тестов χ^2 и I^2 . Тест I^2 анализирует степень гетерогенности и может интерпретироваться как пропорция наблюдаемого разногласия при оценке эффекта (результаты исследований, мнение экспертов), которую нельзя объяснить случайным изменением. О значимой гетерогенности говорят в случае, если величина I^2 превышает 50% [32, 33]. Все результаты представляли с 95% доверительным интервалом (ДИ), величину p вычисляли в двустороннем тесте. Учитывая существенную гетерогенность, обнаруженную при оценке результатов исследований, включенных в мета-анализ, при всех сравнениях использовали модель случайных эффектов⁵. Данная модель учитывает наличие гетерогенности и позволяет вычислить более широкий ДИ, чем при применении модели, учитывающей фиксированный эффект [34]. Анализ был выполнен с использованием программы RevMan 4.2.8 (RevMan, Великобритания).

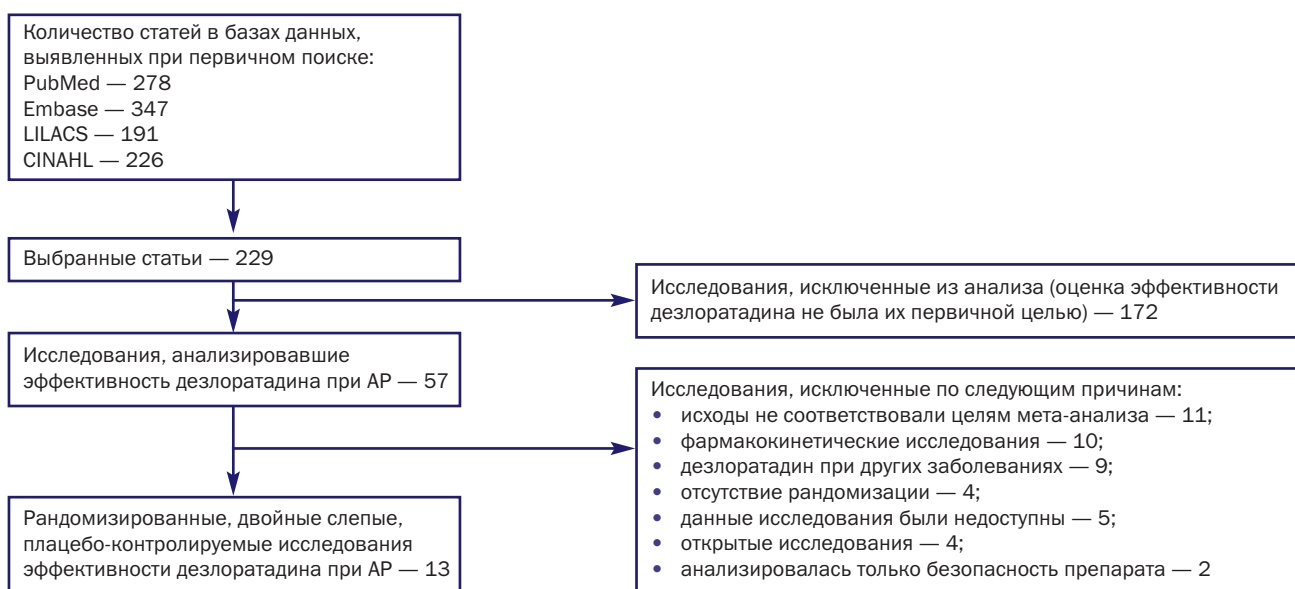
РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА

Первичный поиск позволил обнаружить 229 статей, из которых 57 предположительно описывали результаты исследований, относящихся к вопросу о применении дезлоратадина при АР (см. рис.). В общей сложности 32 исследования были рандомизированными; 13 публикаций отвечали критериям включения в мета-анализ [35–47]. Согласованность экспертов, участвовавших в поиске и в выборе публикаций, оцененная с помощью κ -статистики, была равна 0,80 (0,75–0,95).

В табл. 1 представлены характеристики исследований и пациентов, включенных в мета-анализ. Всего обследовано 3108 пациентов, завершивших лечение. Медиана их возраста составила 32 года (пределы колебаний 12–65 лет). Каждое исследование включало 45 (медиана) участников (от 16 до 1179). Медиана продолжительности лечения составила 2 нед. В 3 исследованиях дезлоратадин для лечения АР применялся однократно; в 2 исследованиях длительность лечения составила 1 нед, в 4 — 2 нед и еще в 4 — 4 нед. Результаты оценки суммарного индекса симптомов АР получены в 11 исследованиях ($n = 3108$ пациентов); в 7 исследованиях приводились данные о суммарном индексе назальных симптомов ($n = 2883$), в 5 — были представлены результаты измерения максимальной скорости назального потока воздуха на вдохе ($n = 292$), в 5 — средней скорости назального потока воздуха ($n = 438$), в 4 оценивали число эозинофилов в назальном секрете ($n = 133$), в 3 — уровень ИЛ 4 ($n = 88$).

Все включенные в мета-анализ исследования были рандомизированными, двойными слепыми и контролируруемыми. Во всех исследованиях получено согласие пациентов на участие на основе полной их информированности. Авторы каждого исследования предоставили информацию о выпавших из исследования наблюдениях (от 0 до 14%) и количестве пациентов, завершивших лечение согласно протоколу исследования. Основываясь на критериях А. Jadad, 10 исследований были оценены 2 экспертами как имеющие максимальный уровень качества исполнения — 5/5 баллов, 3 исследования получили оценку 4/5 баллов. Согласованность экспертов в оценке методологического качества ис-

Рис. Стратегия поиска и отбор исследований



⁴ SMD (Standardized Mean Difference) — разница стандартизованных средних, где стандартизация проводится путем деления среднего значения показателя на величину его стандартного отклонения. Используется для сравнения данных, полученных при применении разных шкал. Величина SMD, например, -1 означает, что среднее значение в группе с препаратом на 1 стандартное отклонение меньше, чем в группе плацебо, что, в свою очередь, указывает на эффективность препарата (в данном случае — дезлоратадина).

⁵ Модель случайных эффектов (Random-effects model) основывается на предположении, что влияние изучаемого вмешательства (в нашем случае, дезлоратадина) в разных исследованиях может быть неодинаковым; модель учитывает дисперсию не только внутри одного исследования, но и между разными исследованиями. Fixed-effect models — модель фиксированного (постоянного, одинакового) эффекта; при использовании такой модели предполагается, что изучаемое вмешательство во всех исследованиях оказывает один и тот же эффект, а выявляемые различия обусловлены только дисперсией внутри исследования.

Таблица 1. Характеристика исследований и пациентов, включенных в мета-анализ эффективности дезлоратадина

Источник	Средний возраст пациентов, годы	Контроль	Доза***, мг/сут	Длительность лечения, нед	Количество больных	
					всего, абс.	не завершили исследование, %
G. Ciprandi и соавт. [35]	26	Плацебо Левосетиризин	5 5	4	30	–
G. Ciprandi и соавт. [36]	27	Плацебо Левосетиризин	5 5	2	30	–
M. Cyr и соавт. [37]	36,5	Плацебо	20	4	45	–
C. Deruaz и соавт. [38]*	25	Левосетиризин Плацебо	5 5	Однократное применение	24	–
F. Horak и соавт. [39]*	24,5	Плацебо	5	1	43	2
F. Horak и соавт. [40]*	25	Плацебо	5	1	47	2
K. Kim и соавт. [41]	35	Плацебо	5	4	1179	8
D. Lee и соавт. [42]*	38	Плацебо Левосетиризин Фексофенадин	5 5 180	Однократное применение	16	–
E. Meltzer и соавт. [43]	12–65	Плацебо Плацебо**	5 5	2	346 332	–
E. Meltzer и соавт. [44]	32	Плацебо	5	2	218	4
G. Passalacqua и соавт. [45]	37	Левосетиризин	5	Однократное применение	23	–
F. Simons и соавт. [46]	35	Плацебо	5	4	674	6
A. Wilson и соавт. [47]	32	Плацебо Фексофенадин	5 180	2	49	14

Примечание:

* — исследования, в которых симптомы АР индуцировали проведением провокационного теста с причинным аллергеном;

** — у пациентов с АР вне сезона обострения заболевания;

*** — напротив плацебо указана доза дезлоратадина.

Таблица 2. Результаты сравнения эффективности препарата в исследованиях, включенных в мета-анализ

Показатель	Вариант сравнения	Число исследований	Число пациентов	I ² , %	SMD	95% ДИ	p
Суммарный индекс симптомов	ДЛ-плацебо	11	3108	99	-1,63	(-2,75; -0,51)	0,004
	ДЛ-ЛЦ	3	86	60	0,54	(-0,20; 1,27)	0,15
Суммарный индекс назальных симптомов	ДЛ-плацебо	7	2883	87	-0,66	(-0,91; -0,42)	< 0,001
Скорость назального потока воздуха	ДЛ-плацебо	5	438	18	0,32	(0,10; 0,55)	0,005
Число эозинофилов	ДЛ-плацебо	4	133	90	-1,28	(-2,57; 0,01)	0,05
	ДЛ-ЛЦ	3	88	93	1,37	(-0,74; 3,49)	0,20
Уровень ИЛ 4	ДЛ-плацебо	3	88	95	-2,18	(-5,01; 0,64)	0,13
	ДЛ-ЛЦ	3	88	90	-0,66	(-0,91; -0,42)	0,08

Примечание:

ДЛ — дезлоратадин; ЛЦ — левосетиризин.

следований была высокой — коэффициент каппа составил 0,90 (0,80–1,0). При изучении эффективности дезлоратадина была обнаружена существенная гетерогенность результатов исследований; исключение составили результаты анализа скорости назального потока воздуха (табл. 2).

Анализ суммарного индекса всех симптомов АР включал данные о 1553 пациентах, получавших дезлоратадин и 1555 — плацебо (табл. 3). При исключении пациентов с аллерген-индуцированным АР (по 90 пациентов в каждой группе) было показано, что дезлоратадин способствовал существенному уменьшению суммарного индекса симптомов АР: при сравнении с плацебо показатель SMD был равен -1,79 (-3,10; -0,47) ($p = 0,008$), т.е. суммарный индекс симптомов в результате лечения дезлоратадином оказался почти

на 2 стандартных отклонения ниже, чем в группе плацебо. Точно так же дезлоратадин способствовал снижению в сравнении с плацебо индекса носовых симптомов заболевания — показатель SMD составил -0,66 (-0,91; -0,42) ($p < 0,001$).

Для оценки выраженности симптомов назальной обструкции были использованы данные 438 пациентов из 7 исследований (218 — с дезлоратадином и 220 — с плацебо), в том числе и исследований с аллерген-индуцированным АР. Различие между группами сравнения свидетельствовало о предпочтительности использования дезлоратадина: показатель SMD составил 0,32 (0,10; 0,55) ($p = 0,005$; табл. 4).

Для сравнения влияния дезлоратадина и плацебо на количество эозинофилов в назальном секрете были использованы данные 4 исследований включавших 133 пациентов. Пока-

Таблица 3. Анализ суммарного индекса выраженности симптомов АР в результате применения дезлоратадина и плацебо

Источник	Дезлоратадин		Плацебо		Весовой коэффициент***	SMD (95% ДИ)
	число пациентов	$M \pm m$	число пациентов	$M \pm m$		
Суммарный индекс симптомов АР (гетерогенность: $\chi^2 = 1482,14$; $df = 8$ ($p < 0,001$); $I^2 = 99,5\%$)						
K. Kim и соавт. [41]	591	9,64 \pm 0,12	588	10,18 \pm 0,09	9,39	-5,09 (-5,92; -4,95)
G. Ciprandi и соавт. [35]	10	3,60 \pm 0,99	10	8,62 \pm 0,96	7,39	-4,93 (-6,85; -3,01)
A. Wilson и соавт. [47]	49	2,60 \pm 0,20	49	3,40 \pm 0,17	9,07	-4,28 (-5,00; -3,55)
G. Ciprandi и соавт. [36]	10	4,91 \pm 2,62	10	7,63 \pm 1,46	8,80	-1,23 (-2,20; -0,25)
E. Meltzer и соавт. [43]*	172	9,90 \pm 4,45	174	11,20 \pm 4,45	9,40	-0,29 (-0,50; -0,08)
E. Meltzer и соавт. [43]**	164	11,90 \pm 4,55	164	13,20 \pm 4,55	9,39	-0,29 (-0,50; -0,07)
E. Meltzer и соавт. [44]	108	12,20 \pm 4,70	110	13,40 \pm 5,00	9,38	-0,25 (-0,51; 0,02)
F. Simons и соавт. [46]	337	6,88 \pm 3,55	337	7,61 \pm 3,57	9,41	-0,20 (-0,35; -0,05)
M. Cyr и соавт. [37]	22	8,10 \pm 5,80	23	9,10 \pm 5,50	9,19	-0,17 (-0,76; 0,41)
ВСЕГО	1463		1465		81,41	-1,79 (-3,10; -0,47)
Суммарный индекс симптомов, исследования с индуцированным АР (гетерогенность: $\chi^2 = 0,04$; $df = 1$ ($p = 0,84$); $I^2 = 0\%$)						
F. Horak и соавт. [40]	47	6,10 \pm 4,10	47	10,40 \pm 4,30	9,30	-1,02 (-1,45; -0,58)
F. Horak и соавт. [39]	43	5,10 \pm 4,04	43	9,60 \pm 5,26	9,29	-0,95 (-1,40; -0,50)
ВСЕГО	90		90		18,59	-0,98 (-1,29; -0,67)
Все исследования (гетерогенность: $\chi^2 = 1482,24$; $df = 10$ ($p < 0,001$); $I^2 = 99,3\%$)						
Итого	1553		1555		100	-1,63 (-2,75; -0,51)

Примечание:

* — у пациентов с АР вне сезона обострения заболевания;

** — фрагмент исследования в период сезонного обострения АР.

Здесь и в табл. 4:

*** — вклад исследования в оценку эффективности дезлоратадина при SMD -1,63 (-2,75; -0,51);

 $M \pm m$ — среднее \pm стандартное отклонение.

Таблица 4. Анализ скорости назального потока воздуха у больных с АР (дезлоратадин в сравнении с плацебо)

Источник	Дезлоратадин		Плацебо		Весовой коэффициент***	SMD (95% ДИ)
	число пациентов	$M \pm m$	число пациентов	$M \pm m$		
Скорость назального потока (гетерогенность: $\chi^2 = 4,12$; $df = 2$ ($p = 0,13$); $I^2 = 51,4\%$)						
E. Meltzer и соавт. [44]	108	314 \pm 188	110	273 \pm 147	42,80	0,25 (-0,02; 0,51)
G. Ciprandi и соавт. [35]	10	488 \pm 108	10	408 \pm 68	5,65	0,85 (-0,08; 1,77)
G. Ciprandi и соавт. [36]	10	630 \pm 193	10	443 \pm 122	5,29	1,11 (0,15; 2,07)
ВСЕГО	128		130			0,58 (0,01; 1,15)
Скорость назального потока, исследования с индуцированным АР (гетерогенность: $\chi^2 = 0,45$; $df = 1$ ($p = 0,50$); $I^2 = 0\%$)						
F. Horak и соавт. [39]	43	791 \pm 313	43	750 \pm 306	22,44	0,13 (-0,29; 0,56)
F. Horak и соавт. [40]	47	770 \pm 336	47	663 \pm 297	23,83	0,34 (-0,07; 0,74)
ВСЕГО	90		90		46,26	0,24 (-0,06; 0,53)
Все исследования (гетерогенность: $\chi^2 = 4,88$; $df = 4$ ($p = 0,30$); $I^2 = 18,1\%$)						
Итого	218		220		100	0,32 (0,10; 0,55)

зано, что дезлоратадин способствовал более значительному снижению числа эозинофилов, чем плацебо: показатель SMD составил -1,28 (-2,57; -0,01) ($p = 0,05$). Соответствующее сравнение между дезлоратадином и плацебо при определении уровня ИЛ 4 в смывах со слизистой оболочки полости носа не выявило статистически значимых различий между группами.

При анализе результатов мета-анализа важно определить, насколько его выводы применимы в педиатрической практике. К моменту его публикации в литературе отсутствовали данные о плацебо-контролируемых исследованиях эффективности дезлоратадина у детей с АР. Лишь в 2 исследованиях [43, 46] принимали участие дети 12 лет и старше ($n = 145$, или 11% всех участников исследования); дополни-

тельный анализ результатов лечения в этой возрастной подгруппе не проводился. Вместе с тем в согласительном документе ЕААС (2000) утверждается, что «... лечение АР у детей не отличается от такового у взрослых. Однако дозы лекарственных средств должны быть адаптированы ...» [48]. Согласно рекомендациям производителя, у взрослых и детей старше 12 лет оптимальная доза дезлоратадина составляет 5 мг, у детей 6–11 лет доза препарата снижена вдвое (2,5 мг/сут), у детей от 1 года до 5 лет — в 4 раза (1,25 мг/сут) [49]. Есть все предпосылки для того, чтобы говорить о возможности использования дезлоратадина и у детей до 1 года. В частности, по данным S. Gupta и соавт., назначение дезлоратадина в форме сиропа детям в возрасте 6–11 мес (1 мг/сут) и 1–2 лет (1,25 мг/сут) является безопасным, а фармакокинетика аналогична таковой при применении препарата у взрослых в дозе 5 мг/сут [50]. Мнение о том, что сироп может вызывать аллергию, не подтверждено результатами нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 486 детей в возрасте от 6 мес до 11 лет, в которых аллергические реакции на сироп не были зарегистрированы, а частота побочных эффектов была сопоставима или даже ниже, чем в группе плацебо [51, 52]. Ключевым требованием при выборе АГП у детей является отсутствие его влияния на ЦНС. В клинических исследованиях дезлоратадин в рекомендуемых дозах (в отличие от АГП I и некоторых препаратов II поколения) не влиял на концентрацию внимания, память, способность к обучению и координацию движений. Кроме того, биодоступность дезлоратадина не зависит от употребления пищевых продуктов и приема лекарств [53, 54], что очень важно для достижения антигистаминного, антиаллергического и противовоспалительного эффектов препарата в реальной клинической практике. Для сравнения, биодоступность фексофенадина снижается на 73% на фоне употребления в пищу яблочного и цитрусового соков, на 21–47% — при употреблении жирной пищи и на 41–43% — при применении антацидов, содержащих магний и алюминий [55].

Важным обстоятельством необходимости начала терапии АР уже в детском возрасте может стать не только лечебный, но и профилактический эффект антигистаминного средства,

способствующий снижению риска последующего развития бронхиальной астмы [56–59]. В случае сочетания АР и бронхиальной астмы дезлоратадин способствует регрессу не только признаков ринита, но и астматических симптомов, а также нормализации показателей внешнего дыхания [60–62].

В заключение необходимо отметить, что в рамках мета-анализа не отмечено преимуществ левоцетиризина или фексофенадина по сравнению с дезлоратадином в контроле симптомов АР, скорости носового потока воздуха или числа клеток и уровня медиаторов аллергического воспаления. Это позволяет утверждать, что небольшие или даже значительные различия в эффективности терапии АР разными АГП, зарегистрированные в отдельных исследованиях, могут не подтвердиться в мета-анализе, и, следовательно, не соответствовать максимальным стандартам доказательности. Различие между результатами настоящего мета-анализа и других систематических обзоров по АГП в том, что авторами была применена общепринятая методология отбора и анализа исследований; менее полные с методологической точки зрения подходы поиска и объединения данных позволяют лишь избирательно интерпретировать результаты исследований, что выводит результаты подобных обзоров за рамки доказательств уровня Ia.

Таким образом, результаты плацебо-контролируемых исследований указывают на эффективность дезлоратадина не только в купировании симптомов АР, но и влиянии на объективные признаки заболевания, в частности, на степень назальной обструкции и выраженность аллергического воспаления. В рамках проведенного мета-анализа эффективность дезлоратадина получила доказательства уровня Ia, что расширяет возможности его применения у пациентов с АР. Согласно существующим рекомендациям, терапия АР у детей аналогична проводимой у взрослых, за исключением более низких доз лекарственных препаратов, что позволяет контролировать течение АР, не повышая при этом риск возникновения нежелательных явлений, связанных с лечением. Как следствие, дезлоратадин характеризуется высоким уровнем безопасности, сопоставимым с плацебо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plaut M., Valentine M. Clinical practice. Allergic rhinitis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — № 353. — P. 1934–1944.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC // *Lancet.* — 1998. — V. 351, № 9111. — P. 1225–1232.
3. Galassi C., De Sario M., Biggeri A. et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994–2002 // *Pediatrics.* — 2006. — V. 117, № 1. — P. 34–42.
4. Сватко Л.Г., Маланичева Т.Г., Рафаилов В.В. и др. Эпидемиология и особенности течения аллергического ринита у детей // *Вестн. оториноларингол.* — 2004. — № 4. — С. 7–8.
5. Blaiss M. Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20, № 12. — P. 1937–1952.
6. Bousquet J., Gaugris S., Kocevar V. et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005. — V. 35, № 6. — P. 723–727.
7. GA2LEN: allergy & asthma, 2006. Доступно на: <http://www.ga2len.net>.
8. Canonica G. Introduction to nasal and pulmonary allergy cascade // *Allergy.* — 2002. — V. 57, № 75. — P. 8–12.
9. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108, № 5. — P. 147–334.
10. Demoly P., Allaert F., Lecasble M. et al. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) // *Allergy.* — 2003. — V. 58, № 7. — P. 672–675.
11. Demoly P., Allaert F., Lecasble M. ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France // *Allergy.* — 2002. — V. 57, № 6. — P. 546–554.
12. Bachert C., van Cauwenberge P., Olbrecht J. et al. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium // *Allergy.* — 2006. — V. 61, № 6. — P. 693–698.
13. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Bachert C. et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // *Allergy.* — 2003. — V. 58, № 3. — P. 192–197.
14. Bousquet J., van Cauwenberge P., Ait Khaled N. et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN) // *Allergy.* — 2006. — V. 61, № 9. — P. 1086–1096.
15. Leger D., Annesi-Maesano I., Carat F. et al. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: An unexplored area // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — V. 166, № 16. — P. 1744–1748.
16. Ng K., Chong D., Wong C. et al. Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study // *Pediatrics.* — 2004. — V. 113, № 2. — P. 116–121.

17. Vuurman E., Van Veggel L., Uiterwijk M. et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning // *Ann. Allergy*. — 1993. — V. 71, № 2. — P. 121–126.
18. Vermeulen J., Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1994. — V. 5, № 4. — P. 209–213.
19. Desloratadine (AERIUS). Prescribing information. — Kenilworth, N.J., USA: Schering Plough Corporation, 2005. — P. 1–7.
20. Wilken J., Daly A., Sullivan C. et al. Desloratadine for allergic rhinitis // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* — 2006. — № 2. — P. 209–224.
21. Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis // *Allergy*. — 2001. — V. 56, № 65. — P. 14–20.
22. Shekelle P., Woolf S., Eccles M. et al. Clinical guidelines: developing guidelines // *BMJ*. — 1999. — V. 318, № 7183. — P. 593–596.
23. Penagos M., Compalati E., Tarantini F. et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 97, № 2. — P. 141–148.
24. Rodrigo G., Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 96, № 6. — P. 779–786.
25. Canonica G., Tarantini F., Compalati E. et al. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // *Allergy*. — 2007. — V. 62, № 4. — P. 359–366.
26. Robinson K., Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using // *Pub. Med. Int. J. Epidemiol.* — 2002. — V. 31, № 1. — P. 150–153.
27. Dawson B. Research questions about one group. In: Dawson B, editor. *Basic and clinical biostatistics*, 4th ed. — Philadelphia: McGraw-Hill Medical, 2004. — P. 118.
28. Alderson P., Green S. Cochrane Collaboration open learning material for reviewers. Version 1.1. — 2002. Доступно на: <http://www.cochrane.org>.
29. Jadad A., Moore R., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? // *Control Clin. Trials*. — 1996. — V. 17, № 1. — P. 1–12.
30. Moher D., Cook D., Jadad A. et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: implications for the conduct of meta-analyses // *Health Technol. Assess.* — 1999. — V. 3, № 12. — P. 12.
31. Moher D., Jadad A., Nichol G. et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists // *Control Clin. Trials*. — 1995. — V. 16, № 1. — P. 62–73.
32. Deeks J., Altman D., Bradburn M. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care*. — London: BMJ Publishing, 2001. — P. 285–312.
33. Higgins J., Thompson S., Deeks J. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses // *BMJ*. — 2003. — V. 327, № 7414. — P. 557–560.
34. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials // *Control Clin. Trials*. — 1986. — V. 7, № 3. — P. 177–188.
35. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A. et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: a pilot study // *Int. Immunopharmacol.* — 2005. — V. 5, № 13–14. — P. 1800–1808.
36. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A. et al. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — V. 34, № 6. — P. 958–964.
37. Cyr M., Hayes L., Crawford L. et al. The effect of desloratadine on eosinophil, basophil progenitors and other inflammatory markers in seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled randomized study // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2005. — V. 138, № 3. — P. 209–216.
38. Deruaz C., Leimgruber A., Berney M. et al. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 113, № 4. — P. 669–676.
39. Horak F., Stubner P., Ziegelmeyer R. et al. Comparison of the effects of desloratadine 5-mg daily and placebo on nasal airflow and seasonal allergic rhinitis symptoms induced by grass pollen exposure // *Allergy*. — 2003. — V. 58, № 6. — P. 481–485.
40. Horak F., Stubner P., Ziegelmeyer R. et al. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen exposure unit // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 109, № 6. — P. 956–961.
41. Kim K., Sussman G., Hebert J. et al. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 96, № 3. — P. 460–465.
42. Lee D., Gardiner M., Haggart K. et al. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — V. 34, № 4. — P. 650–653.
43. Meltzer E., Prenner B., Nayak A. Efficacy and tolerability of once-daily 5 mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis: assessment during the spring and fall allergy seasons // *Clin. Drug. Invest.* — 2001. — № 21. — P. 25–32.
44. Meltzer E., Jalowayski A., Vogt K. et al. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of a single-center, placebo-controlled trial // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 96, № 4. — P. 363–368.
45. Passalacqua G., Guerra L., Compalati E. et al. Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2004. — V. 135, № 2. — P. 143–147.
46. Simons F., Prenner B., Finn A. Desloratadine Study Group. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 111, № 3. — P. 617–622.
47. Wilson A., Haggart K., Sims E. et al. Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. — 2002. — V. 32, № 10. — P. 1504–1509.
48. Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) // *Allergy*. — 2000. — V. 55. — P. 116–134.
49. AERIUS. European Public Assessment Reports (EPARs) on products given a marketing authorization via the centralized procedure. Доступно на <http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/afepar.htm>.
50. Gupta S., Kantesaria B., Banfield C. et al. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — V. 64, № 2. — P. 174–184.
51. Bloom M., Staudinger H., Herron J. Safety of desloratadine syrup in children // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20, № 12. — P. 1959–1965.
52. Prenner B., Ballona R., Bueso A. et al. Safety of desloratadine syrup in children six months to younger than 2 years of age: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study // *Pediatric Asthma Allergy Immunology*. — 2006. — V. 19, № 2. — P. 91–99.
53. Banfield C., Hunt T., Reyderman L. et al. Lack of clinically relevant interaction between desloratadine and erythromycin // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — № 41 (Suppl. 1). — P. 29–35.
54. Banfield C., Gupta S., Marino M. et al. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — V. 41, № 4. — P. 311–318.
55. Stoltz M., Arumugham T., Lippert C. et al. Effect of food on the bioavailability of fexofenadine hydrochloride (MDL 16455A) // *Biopharm. Drug Dispos.* — 1997. — V. 18, № 7. — P. 645–648.
56. Warner J. Early treatment of the atopic child // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1997. — V. 8, № 10. — P. 46–48.
57. Iikura Y., Naspitz C., Mikawa H. et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis // *Ann. Allergy*. — 1992. — V. 68, № 3. — P. 233–236.
58. Bustos G., Bustos D., Bustos G. et al. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study // *Clin. Exp. Allergy*. — 1995. — V. 25, № 6. — P. 568–573.
59. Fuhlbrigge A., Adams R. The effect of treatment of allergic rhinitis on asthma morbidity, including emergency department visits // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 3, № 1. — P. 29–32.
60. Berger W., Schenkel E., Mansfield L. Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 89, № 5. — P. 485–491.
61. Baena-Cagnani C., Berger W., DuBuske L. et al. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2003. — V. 130, № 4. — P. 307–313.
62. Corren J., Manning B., Thompson S. et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 113, № 3. — P. 415–419.