

## СОВРЕМЕННЫЕ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Горячкина Л.А. РМАПО, Москва*

Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний.

На протяжении 60 лет антигистаминные препараты (АГП) используются в терапии следующих аллергических заболеваний:

- аллергический ринит (сезонный и круглогодичный)
- аллергический конъюнктивит
- кожные аллергические заболевания (атопический дерматит, острая и хроническая крапивница, отек Квинке и др.)
- аллергические реакции на укусы и укусы насекомых
- профилактика осложнений при СИТ и др.

Попытки использовать вновь получаемые антигистаминные препараты шире, чем это логически обосновано, дискредитируют даже те лекарственные средства, эффективность которых для лечения гистаминергических симптомов чрезвычайно высока.

Аллергические заболевания, в частности, аллергический ринит, атопическая астма, хроническая идиопатическая крапивница, атопический дерматит, относятся к числу наиболее распространенных патологических состояний у человека. Хотя эти заболевания обычно не создают угрозы для жизни, тем не менее они могут значительно ухудшить качество жизни больных. Аллергические заболевания имеют сходный патогенез и, по сути дела, могут рассматриваться, как местные проявления системного аллергического воспаления. Одним из главных медиаторов аллергических реакций является гистамин, поэтому средствами выбора в лечении аллергических заболеваний, прежде всего ринита и хронической крапивницы, остаются блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов.

### **АГП I поколения**

Фармакологические эффекты антигистаминных препаратов I поколения (этанолламины, этилендиамины и др.) определяются их чрезвычайно высокой липофильностью и способностью блокировать рецепторы разных типов:

- антигистаминное действие (блокада рецепторов гистамина)
- антихолинергическое действие (уменьшение экзокринной секреции, повышение вязкости секретов)
- центральная холинолитическая активность (седативное и снотворное действие)
- усиление действия депрессантов ЦНС
- потенцирование эффекта катехоламинов (колебания АД)
- местное анестезирующее действие.

Фармакологические особенности действия антигистаминных препаратов I поколения дают большой спектр побочных эффектов.

### **Побочные действия АГП I поколения**

- Седативный и снотворный эффекты: сонливость, чувство усталости или возбуждения, дрожь, нарушение сна
- Нарушение координации движений, концентрации внимания и атаксия (эффекты потенцируются алкоголем)
- Головокружение, головные боли, понижение давления
- Сухость во рту, онемение слизистой полости рта
- Боли в желудке, запоры, тошнота, задержка мочи (атропиноподобные эффекты)
- Кожные высыпания
- Бронхоспазм
- Кардиоваскулярные эффекты, тахикардия
- При парентеральном введении – транзиторное падение артериального давления, периферическая вазодилатация.

### **Противопоказания к применению АГП I поколения**

- Работа, требующая психической и двигательной активности, внимания
- Заболевания: бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с пилородуоденальным стенозом, гиперплазия предстательной железы, задержка мочеиспускания, сердечно–сосудистые заболевания
- Фармакологическая несовместимость со следующими препаратами: холинолитиками, противосудорожными препаратами, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами МАО, средствами для лечения паркинсонизма и диабета.

### **Показания к применению АГП I поколения**

Широкий спектр фармакологической активности расширяет возможности их использования не только при аллергических заболеваниях:

- Аллергические реакции немедленного типа (ринит, конъюнктивит, зуд, сенная лихорадка, атопический и контактный дерматит, сывороточная болезнь)
- Профилактическое применение при введении либераторов гистамина (тубокурарин)
- Бессонница
- Паркинсонизм
- Рвота беременных
- Вестибулярные расстройства
- Простудные заболевания.

Антигистаминные препараты I поколения используют и будут использовать, главное – делать это разумно, учитывая все характеристики этих препаратов. Они существуют в виде раствора, поэтому в тех ситуациях, когда требуется применение растворов, нужно использовать антигистаминные препараты I поколения.

Для лечения хронических заболеваний, требующих длительного применения препаратов, более показано использование антигистаминных препаратов II поколения (лоратадин, цетиризин, эбастин и др.) и их метаболитов, которые в литературе нередко называют препаратами III поколения (фексофенадин, дезлоратадин, норастемизол и др.).

АГП II поколения

У антигистаминных препаратов II поколения (астемизол, терфенадин) в терапевтических дозах отсутствует седативный эффект, однако при применении их в практике обнаружались осложнения другого рода.

Начиная с 1986 г., в ряде публикаций дано описание удлинения интервала QT и трепетания–мерцания желудочков сердца, связанных с применением астемизола. Пациенты отрицали факт превышения дозы препарата, однако уровни его в плазме и кинетика выведения четко указывали на передозировку.

Воздействие на деятельность сердца также описывалось у терфенадина, примененного в комбинации с кетоконазолом или эритромицином. Это обусловлено повышением концентрации терфенадина в плазме под действием вышеперечисленных препаратов, ингибирующих цитохром P450.

Использование этих препаратов в терапевтических дозах вызывало нарушения сердечного ритма (кардиотоксический эффект), что связано с особенностями их метаболизма и фармакокинетики. Антигистаминное действие осуществляется за счет активных метаболитов, которые образуются в печени при участии ферментов системы цитохрома P450. Макролиды и противогрибковые препараты обладают способностью ингибировать активность этого фермента, следствием чего является накопление исходного препарата в крови и ткани сердца, что приводит к нарушениям сердечного ритма. Не исключена возможность этих осложнений и при применении эбастина.

Кроме того, к факторам риска развития аритмий при приеме АГП относят: нарушение функций печени, злоупотребление алкоголем, электролитные нарушения, заболевания сердца, одновременное использование противоаритмических и психотропных средств.

*Лоратадин*, метаболизирующийся двумя изоферментами системы цитохрома P450, подобных осложнений лишен. Лоратадин не имеет отрицательного влияния на деятельность сердца, что является бесспорным преимуществом этого препарата.

Метаболиты антигистаминных препаратов II поколения (фексофенадин, дезлоратадин, норастемизол и др.) при отсутствии седативного, кардиотоксического и других нежелательных эффектов имеют значительно лучший профиль безопасности.

Однако АГП подавляют не все симптомы аллергии, например, они оказывают небольшое влияние на заложенность носа у больных сезонным аллергическим ринитом и малоэффективны при атопической астме. Это не удивительно, так как препараты этой группы действуют лишь на один компонент аллергического каскада, что определяет необходимость разработки новых, более эффективных противоаллергических средств. Ниже обсуждаются механизмы действия и результаты клинических исследований дезлоратадина (Эриус), который не только селективно блокирует H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы, но и обладает выраженной противоаллергической и противовоспалительной активностью за счет подавления различных элементов раннего и позднего аллергического ответа.

### **Дезлоратадин**

Дезлоратадин – активный метаболит лоратадина, хорошо известного селективного блокатора H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов II поколения. Дезлоратадин обладает сходными фармакодинамическими свойствами, однако по активности превосходит лоратадин (в 2,5–4 раза) и другие препараты этой группы. В экспериментальных исследованиях антигистаминные средства располагались в следующем порядке по сродству к H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам (по убыванию): дезлоратадин > хлорфенирамин > гидроксизин > мизоластин > терфенадин > цетиризин > эбастин > лоратадин > фексофенадин [2,11]. *In vitro* дезлоратадин обладает значительно менее выраженным сродством к H<sub>2</sub>- и

мускариновым рецепторам, чем к  $H_1$ -рецепторам [15,16]. Селективность препарата подтверждают и результаты плацебо-контролируемых фармакологических и клинических исследований, в которых дезлоратадин не вызывал антихолинергических симптомов, таких как сухость во рту и нарушение зрения [11].

Доклинические исследования показали, что дезлоратадин ингибирует многие медиаторы, принимающие участие в развитии системного аллергического воспаления, включая цитокины и хемокины, а также молекулы адгезии. Например, дезлоратадин снижал выброс гистамина, триптазы, лейкотриена  $C_4$  и простагландина  $D_2$  тучными клетками и базофилами *in vitro* [8,11,14], стимулированную секрецию тучными клетками человека интерлейкинов 3 и 4, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [19], секрецию интерлейкина-8 тучными клетками, базофилами и эндотелиальными клетками [20,23], и высвобождение RANTES в препаратах эпителия полипов носа [18], активность молекул адгезии, в том числе P-селектина и ICAM-1, *in vitro* [23,25]. Недавно опубликованы данные о подавляющем действии препарата на хемотаксис и активацию эозинофилов *in vitro* и образование супероксидного радикала [1]. Таким образом, дезлоратадин обладает широким спектром противоаллергической и противовоспалительной активности, что должно способствовать повышению его эффективности при лечении аллергических заболеваний.

У здоровых людей дезлоратадин метаболизируется главным образом, путем глюкуронирования с образованием 3-ОН формы. Фармакокинетика дезлоратадина линейная и пропорциональна дозе. Период его полувыведения составляет 21–24 ч, что позволяет назначать этот препарат один раз в сутки. У больных с нарушением функции печени  $C_{max}$  и AUC дезлоратадина были значительно выше, чем у здоровых людей, хотя концентрация препарата не превышала таковую при применении дезлоратадина в высокой дозе (45 мг/сут) в течение 10 дней. В более низкой терапевтической дозе 5 мг/сут дезлоратадин, вероятно, безопасен для больных с нарушенной функцией печени.

Прием пищи может оказать нежелательное влияние на скорость и степень всасывания лекарственных веществ. Фармакокинетика и биодоступность дезлоратадина были сходными при приеме препарата натощак или после стандартизированной пищи у здоровых людей ( $C_{max}$  натощак и после еды составила 3,3 и 3,53 нг/мл соответственно,  $p=0,17$ ) [9]. Таким образом, дезлоратадин можно принимать как после еды, так и натощак.

### **Сезонный аллергический ринит**

Одно из главных показаний к применению блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов – аллергический ринит. Эффективность дезлоратадина в дозе 5 мг 1 раз в сутки у больных сезонным аллергическим ринитом изучалась в 4 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [22,24,25,30]. В эти исследования включали больных старше 12 лет, у которых имелись среднетяжелый и тяжелый сезонный аллергический ринит, по крайней мере, двухлетний анамнез поллиноза, положительная кожная проба на сезонный аллерген в течение предыдущего года и отсутствовали анатомические изменения носа. В течение 3–4-х дней вводного периода и во время лечения больные оценивали выраженность различных симптомов ринита по 4-балльной шкале (0 – нет, 3 – выраженный). До приема утренней дозы пациенты давали оценку симптомам, которая отражает эффект препарата в конце интервала дозирования (действие некоторых лекарственных средств может оказаться неполным в течение этого интервала). Кроме того, утром и вечером больные оценивали выраженность симптома за предыдущие 12 ч. Затем определяли среднее значение полученных индексов. Критерием

эффективности была динамика индексов отдельных симптомов и суммарного индекса симптомов.

Во всех исследованиях дезлоратадин по эффективности достоверно превосходил плацебо и уменьшал все симптомы ринита (ринорею, зуд, чихание и т.д.). Особый интерес представляют результаты изучения *деконгестивного действия дезлоратадина* при аллергическом рините. АГП, как правило, слабо влияют на заложенность носа, поэтому в клинических исследованиях этот симптом обычно даже не учитывается при расчете суммарного индекса симптомов. Лечение дезлоратадином привело к значительному уменьшению индекса заложенности носа (по сравнению с плацебо) в течение нескольких часов после приема первой дозы, и деконгестивный эффект сохранялся на протяжении всего исследования (15–28 дней). F.Horak и соавт. [12] использовали специальную камеру, позволяющую провести контролируемую провокацию аллергеном, для оценки эффектов дезлоратадина на симптомы сезонного аллергического ринита. Медиана времени до уменьшения симптомов составила 48,5 мин, что указывало на быстрый эффект первой дозы. У всех 28 пациентов, подвергавшихся действию аллергена в течение 4 ч на 1-й и 4-й дни применения дезлоратадина, отмечено уменьшение суммарных индексов симптомов по крайней мере на 25% в течение 160 мин, а у 19 (68%) – в течение 60 мин. У больных, у которых суммарный индекс симптомов уменьшился, по крайней мере, на 2 балла, средний индекс заложенности носа уменьшился почти на 10% через 10 мин, на 22% через 20–30 мин, на 40% через 60 мин и почти на 50% через 90–120 мин (рис.1).

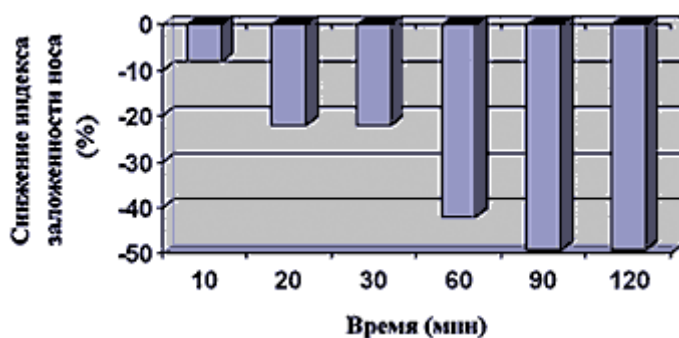


Рис. 1. Снижение индекса заложенности носа при применении дезлоратадина

Таким образом, дезлоратадин оказался единственным блокатором  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, который в контролируемых исследованиях давал постоянный деконгестивный эффект. Этот эффект проявлялся в течение нескольких минут или часов после приема первой дозы и сохранялся до 4 недель. Напротив, в сходных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях других антигистаминных препаратов, таких как цетиризин (5–10 мг 1 раз в сутки), признаков деконгестивного действия не выявлено [13,28] или оно было непостоянным. Деконгестивный эффект дезлоратадина имеет важное клиническое значение. Обструкцией носа страдают 47–64% больных сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом [34], почти в два раза повышен риск нарушений дыхания во время сна [37]. Кроме того, отечность и воспаление слизистой оболочки носа могут ограничить всасывание других лекарственных средств [21]. Больные, страдающие заложенностью носа, чаще дышат через рот, что может способствовать ингаляции аллергенов и прогрессированию ринита [5]. Следует отметить, что обструкция носа связана с воспалительными изменениями слизистой оболочки носовой полости, которые возникают в результате повышения секреции различных

провоспалительных медиаторов. Соответственно, деконгестивное действие дезлоратадина подтверждает тот факт, что его эффект нельзя объяснить только блокадой  $H_1$ -гистаминовых рецепторов.

В нескольких многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях изучалась эффективность дезлоратадина у больных сезонным аллергическим ринитом, сочетавшимся с бронхиальной астмой [4,26]. Критериями включения в эти исследования были наличие сезонного аллергического ринита и астмы в течение по крайней мере 2 лет, применение только агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов по потребности, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>)  $\geq$  70% от должного и положительная кожная проба на сезонный аллерген в течение года до начала исследования. Из исследований исключали больных, получавших кортикостероиды, антигистаминные средства или деконгестанты в любых формах, пользовавшихся сальбутамолом более 12 раз в сутки, а также пациентов, страдавших другими серьезными заболеваниями. Все 4-недельные исследования предполагали 3-4-дневный вводный период, во время которого больные оценивали исходную выраженность симптомов по 4-балльной шкале (0 – нет, 3 – выраженный). Симптомы оценивали в конце интервала дозирования перед приемом утренней дозы (т.е. в конце действия препарата). Кроме того, утром и вечером оценивали выраженность симптомов за предыдущие 12 ч и определяли среднее значение двух индексов. Исследования проводили во время сезона аллергии.

У 311 больных сезонным аллергическим ринитом/ астмой терапия дезлоратадином 1 раз в сутки привела к значительному уменьшению симптомов ринита. В группе дезлоратадина суммарный индекс симптомов ринита за предыдущие 12 ч снизился по сравнению с исходным на 31–35% на 1–2 неделе и 1–4 неделе соответственно, а в группе плацебо – на 20–25% ( $p < 0,001$  для каждого сравнения между группами). Уже на 1-й день (в течение 12 ч после приема первой дозы) дезлоратадин снижал суммарный индекс симптомов на 21% по сравнению с исходным, а плацебо – на 7% ( $p < 0,001$ ) [33]. Сходные данные получили Nathan и соавт. [24], которые оценивали эффект дезлоратадина на заложенность носа у 613 больных, страдавших сезонным аллергическим ринитом и астмой в течение, по крайней мере, 2 лет. Динамика заложенности носа, как и суммарного индекса симптомов, в группе дезлоратадина была значительно более выраженной, чем в группе плацебо. Деконгестивный эффект проявлялся уже на 1-й день приема дезлоратадина.

В перечисленных клинических исследованиях продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость дезлоратадина. Частота нежелательных явлений в основной и контрольной группах была сходной. Головная боль была единственным нежелательным явлением (его частота превышала 5%), однако она была одинаковой в группах сравнения [33]. Клинически значимых изменений электрокардиографических (например, интервала QT) или лабораторных параметров не выявили.

Таким образом, результаты клинических исследований демонстрируют эффективность дезлоратадина у больных астмой и сопутствующим аллергическим ринитом, что позволяет включать препарат в схему лечения таких пациентов. Эти данные еще раз подтверждают тот факт, что эффекты дезлоратадина не ограничиваются блокадой  $H_1$ -рецепторов. Однако следует отметить, что эффективность дезлоратадина у больных астмой без аллергического ринита еще предстоит изучить в клинических исследованиях.

### **Хроническая идиопатическая крапивница**

Хроническая идиопатическая крапивница (ХИК) – это распространенное заболевание кожи, поражающее около 0,1–3% населения США и Европы и проявляющееся зудом и кожными высыпаниями, которые могут сохраняться годами. У больных ХИК наблюдается ухудшение

качества жизни, главным образом в результате зуда кожи, плохого сна и обезображивающих высыпаний. Влияние этого заболевания на качество жизни можно сравнить с таковым при хронической болезни сердца [27]. Основой лечения ХИК являются антигистаминные средства, хотя они не всегда дают адекватный эффект, что заставляет продолжать поиск новых препаратов, обладающих более высокой фармакологической активностью и длительностью действия.

Недавно завершено двойное слепое плацебо–контролируемое многоцентровое исследование дезлоратадина у 190 больных среднетяжелой и тяжелой хронической идиопатической крапивницей [32]. При обострении заболевания пациентам назначали дезлоратадин 5 мг/сут или плацебо. Длительность лечения могла достигать 6 недель. Первичным критерием эффективности была средняя динамика индекса зуда в течение первых 7 дней лечения по сравнению с исходным показателем. В группе дезлоратадина индекс зуда уменьшился на 56%, а в группе плацебо – на 22% ( $p < 0,001$ ). При лечении дезлоратадином была отмечена также большая динамика вторичных показателей эффективности по сравнению с плацебо: числа высыпаний (–48% и –16%,  $p < 0,001$ ), размера самых крупных волдырей (–49% и –17%,  $p < 0,001$ ) и суммарного индекса симптомов (–51,6% и 19,3%,  $p < 0,001$ ). Терапия дезлоратадином по сравнению с плацебо привела также к значительному улучшению сна и повседневной активности. В течение первой недели лечения степень нарушения сна при применении дезлоратадина и плацебо уменьшилась на 53% и 18% соответственно ( $p < 0,001$ ). Сходную динамику претерпела степень нарушения повседневной активности, которая уменьшилась на 50% и 20% ( $p < 0,001$ ) в двух группах соответственно. Через 6 недель в группе дезлоратадина сохранялось статистически значимое уменьшение зуда по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,001$ ), что указывало на стойкость эффекта препарата. По всем другим показателям эффективности (включая нарушения сна и повседневной активности) дезлоратадин также значительно превосходил плацебо.

Одной из главных целей лечения ХИК является быстрое купирование симптомов. После приема первой дозы препарата зуд уменьшился на 45% в группе дезлоратадина и только на 20% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Динамика суммарного индекса симптомов, степени нарушения сна, повседневной активности, числа и размера высыпаний отражала быстрое начало действия и длительность эффекта дезлоратадина.

Как больные, так и исследователи высоко оценивали общую положительную динамику симптомов ХИК и ответ на лечение дезлоратадином. Переносимость дезлоратадина была хорошей. С лечением связывали лишь один случай нежелательных явлений (головная боль), однако этот пациент продолжил участие в исследовании.

Таким образом, дезлоратадин по сравнению с плацебо давал быстрый, выраженный и стойкий эффект у больных хронической идиопатической крапивницей и уменьшал нарушения сна и повседневной активности, что могло способствовать улучшению качества жизни обследованных больных.

## **Заключение**

Дезлоратадин – мощный и селективный блокатор  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, по фармакологической активности превосходящий другие препараты этой группы. Дезлоратадин дает не только антигистаминный эффект, но и блокирует многие другие медиаторы, участвующие в развитии системного аллергического воспаления, т.е. оказывает противоаллергическое и противовоспалительное действие. Важным достоинством препарата является удобная схема применения (один раз в сутки).

В двойных слепых плацебо–контролируемых рандомизированных исследованиях доказана эффективность дезлоратадина в дозе 5 мг один раз в сутки у больных сезонным аллергическим ринитом и хронической идиопатической крапивницей, которые являются основными показаниями к назначению H<sub>1</sub>-блокаторов. В отличие от других АГП II поколения, у больных сезонным аллергическим ринитом дезлоратадин уменьшал не только чихание, ринорею и зуд, но и заложенность носа. Продемонстрирована также эффективность дезлоратадина у больных с сочетанием аллергического ринита и атопической астмы.

Дезлоратадин хорошо переносится, не вызывает сонливости и удлинения интервала QT на ЭКГ. Безопасность дезлоратадина подтверждает многолетний опыт применения лоратадина, активным метаболитом которого он является.

### **Литература:**

1. Agrawal D., Berro A., Townely R. Desloratadine attenuation of eosinophil chemotaxis, adhesion, and superoxide generation. *Allergy*, 2000, 55 (suppl. 63), S276, Abstract 990.
2. Anthes J., Richard C., West R. et al. Functional characteristics of desloratadine and other antihistamines in human Y1 receptors. *Allergy*, 2000, 55 (suppl. 63), S279 (Abstract 994).
3. Baena–Cagnani C. and the Desloratadine Study Group. Desloratadine improved asthma symptoms and decreased beta2–agonist use in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma. XXth Congress of Europ. Academy of Allergology and Clinical Immunology, Berlin, 2001.
4. Baena–Cagnani C. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 2001, 56 (suppl. 65), 21–27.
5. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, S781–S786.
6. DuBuske L. Second–generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clin. Ther.*, 1999, 21 (2), 281–285.
7. Geha R., Meltzer E. Desloratadine: a new, nonsedating, oral antihistamine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, 107 (4), 751–762.
8. Genovese A., Patella V., De Crcscenzo G. et al. Loratadine and desethoxycar–bonyl–loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon R1+ cells. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, 27, 559–567.
9. Gupta S., Banfield C., Kantesaria B. et al. Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo–controlled, parallel–group study. *Clin. Ther.*, 2001, 23 (3), 451–466.
10. Gupia S., Padhi d., Banfield C. et al. The oral bioavailability of desloratadine is unaffected by food. *Allergy*, 2000, 55 (suppl. 63), Abstract 959.
11. Henz B. The pharmacological profile of desloratadine: a review. *Allergy*, 2001, 56 (suppl. 65), 7–13.
12. Horak F., Stubner U., Zieglmayer R. et al. Onset and duration of action of desloratadine. XIX Congress of Europ. Academy of Allergology and Clinical Immunology, Lisbon, 2000.
13. Howarth P., Stem M., Roi L. et al. Double–blind, placebo–controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 104, 927–933.
14. Kleine–Tebbe J., Josties C., Frank G. et al. Inhibition of IgE–mediated and IgE–independent histamine release from human basophil leukocytes in vitro by H1–antagonist, descarbo–ethoxyloratadine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 494–500.



15. Kreutner W., Hey J., Anthes J. et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist, 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergic effects. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50, 345–352.
16. Kreutner W., Hey J., Anthes J. et al. Preclinical studies of desloratadine, a nonsedating, selective histamine H1 receptor antagonist with antiallergic activity. *Allergy*, 2000, 55 (suppl. 63), S278 (Abstract 997).
17. Kreutner W., Hey J., Chiu P., Barnett A. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1-receptor antagonist, 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects. *Arzneimittelforschung*. 2000, 50 (5), 441–448.
18. Lebel B., Bousquet J., Czarlewski W., Campbell A. Loratadine reduces RANTES release by an epithelial cell line. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, (S444), Abstract 1802.
19. Lippert U., Moller A., Welker P. et al. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists. *Exp. Dermatol.*, 2000, 9, 118–124.
20. Lippert U., Kruger-Krasagakes S., Moller A. et al. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist descarboethoxy-loratadine and dex-amethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp. Dermatol.*, 1995, 4, 272–276.
21. Lipworth B., Jackson C. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf.*, 2000, 23, 11–33.
22. Lorber R., Salmun L., Danzig M. Desloratadine is effective at relieving nasal congestion, as demonstrated in three placebo-controlled trials in patients with seasonal allergic rhinitis. *New Trends in Allergy – V meeting, Davos, 2000.*
23. Molet S., Gosset P., Lasalle P. et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyethoxyloratadine on histamine-induced activation of endothelial cells. *Qm Exp. Allergy*, 1997, 27, 1167–1174.
24. Nathan R. and the Desloratadine Study Group. Desloratadine relieved nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis. Annual meeting of American College of Allergy, Asthma and Immunology, Seattle, 2000.
25. Nayak A., Lorber R., Salmun L. Decongestant effects of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 105 (1) Abstract 1122.
26. Norman P., Dimmann A., Rabasseda. Desloratadine: a preclinical and clinical overview. *Drugs Today*, 2001, 37 (4), 215–227.
27. O'Donnell B., Lawlor R., Simpson J. et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br. J. Dermatol.*, 1997, 136, 197–201.
28. Pearlman D., Lumry W., Winder J., Noonan M. Once-daily cetirizine effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 1997, 36. 209–215.
29. Pedersen P., Weeke E. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy*, 1983, 38, 25–29.
30. Premier B. and the Desloratadine Study Group. Desloratadine once daily reduces nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis, 17th Int. Congress of Allergology and Clinical Immunology, Sydney, 2000.
31. Ratner P. and the Desloratadine Study Group. Desloratadine improved ASTHMA symptoms and reduced bronchodilator use in 2 studies of patients with asthma and SAR. Ann. Meeting of American College of Allergy, Asthma and Immunology, Seattle, 2000.
32. Ring J., Hein R., Gauger A. Desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy*, 2001, 56 (suppl. 65), 28–32. Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 2001, 56 (suppl. 65), 14–20.

33. Schenkel E. and the Desloratadine Study Group. Desloratadine improved SAR symptoms in patients with mild-to-moderate asthma and SA-R. Ann. Meeting of American College of Allergy, Asthma and Immunology, Seattle, 2000.
34. Sibbald B., Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. Thorax, 1991, 46, 895-901.
35. Vignota A., Crampette L., Mondain M. et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. Allergy, 1995, 50, 200-203.
36. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISSAC- International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Lancet. 1998, 351 (9111), 1225-1232.
37. Young T., Finn L., Kom H. et al. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. J. Allergy Clin. Immunol., 1997, 99, S757-S762.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennye\\_antigistaminnye\\_preparaty\\_v\\_lechenii\\_allergicheskikh\\_zabolevaniy/#ixzz8H3smC07o](https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennye_antigistaminnye_preparaty_v_lechenii_allergicheskikh_zabolevaniy/#ixzz8H3smC07o)  
Under Creative Commons License: Attribution