

СОВРЕМЕННЫЕ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ВЫБОР В ИЗОБИЛИИ ПРЕДЛОЖЕНИЙ

М.В. Леонова
ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Представлен обзор современных данных по фармакодинамике, фармакокинетике, клинической эффективности и побочных эффектах новых антигистаминных препаратов 2-го поколения. Дезлоратадин (Лордестин) отличается наивысшей селективностью и аффинностью действия к H₁-рецепторам, проявляя свойства антагониста и обратного агониста, не проникает в центральную нервную систему и обладает минимальным седативным действием. Препараты 2-го поколения обладают противовоспалительным действием, не связанным с H₁-блокадой, которое обусловлено подавлением высвобождения медиаторов воспаления и подавлением клеточного ответа (адгезии, хемотаксиса и др.). Дезлоратадин имеет благоприятную фармакокинетику и наибольший период полувыведения, несмотря на наличие метаболизма, не вступает в лекарственные взаимодействия. В клинических и наблюдательных постмаркетинговых исследованиях характеризуется высокой эффективностью в купировании симптомов аллергического ринита и хронической крапивницы, улучшает качество жизни и хорошо переносится.

Ключевые слова: H₁-блокаторы, дезлоратадин, аллергический ринит, хроническая крапивница, седативное действие

The article presents the review of current data for pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical efficacy and side effects of new 2-nd generation antihistamines. Desloratadine (Lordestin) has the highest selectivity and affinity for the H₁-receptor, has properties of antagonist and inverse agonist, does not cross the blood-brain barrier and has minimal sedative effect. 2-nd generation drugs have antiinflammatory action that is not associated with H₁-blockade and is based on suppression of the release of inflammatory mediators and suppression of cellular response (adhesion, chemotaxis, etc.). Desloratadine has favorable pharmacokinetics and the largest half-life; despite the presence of metabolism, drug interactions are absent. Clinical trials and postmarketing studies have shown high efficacy of desloratadine in relief of symptoms of allergic rhinitis and recurrent urticaria and in improvement of quality of life; drug was well tolerated.

Key words: H₁-blockers, desloratadine, allergic rhinitis, recurrent urticaria, sedative effect

Аллергические заболевания имеют тенденцию к росту в современном мире. Так, аллергический ринит (AP) встречается у 20–30 % взрослых и до 40 % детей. Основными препаратами в лечении аллергических заболеваний являются антигистаминные средства — антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов (H₁-блокаторы). В настоящее время класс H₁-блокаторов существенно пополнился новыми препаратами 2-го поколения, которые представлены их метаболитами (иногда их называют 3-м поколением H₁-блокаторов): дезлоратадином, левоцетиризином, фексофенадином.

Классификация H₁-блокаторов:

1. 1-е поколение:

- дифенгидрамин;
- хлорфенамин;
- бромфенирамин;
- гидроксизин.

2. 2-е поколение:

- лоратадин;
- цетиризин.
- Метаболиты препаратов 2-го поколения:
- дезлоратадин;
- левоцетиризин;
- фексофенадин.

К настоящему времени установлено четыре подтипа гистаминовых

рецепторов, выполняющих в организме различные функции (табл. 1) [1]. При аллергических заболеваниях взаимодействие аллергенов с иммуноглобулином Е (IgE) на поверхности тучных клеток приводит к их дегрануляции и высвобождению гистамина, других провоспалительных медиаторов. Через H₁-гистаминовые рецепторы реализуется реакция немедленной гиперчувствительности и аллергического ответа.

Современное представление о механизме действия антагонистов H₁-рецепторов связано с конформацией и стабилизацией H₁-рецепторов в

Таблица 1. Функции гистаминовых рецепторов

Подтип рецепторов	Функция и значение
H ₁ -гистаминовые рецепторы	Медиация реакции гиперчувствительности и аллергического ответа (высвобождение провоспалительных медиаторов, интерлейкинов, цитокинов, клеточной адгезии, хемотаксиса и др.); регуляция цикла сон/бодрствование, потребления пищи, когнитивных функций в ЦНС
H ₂ -гистаминовые рецепторы	Секреция соляной кислоты в желудке
H ₃ -гистаминовые рецепторы	Регуляция активности гистамина и других нейротрансмиттеров в ЦНС, влияние на цикл сон/бодрствование, когнитивные функции, образование калорий и угнетение ноцицепции; пресинаптические рецепторы локализованы на адренергических, холинергических нервных окончаниях
H ₄ -гистаминовые рецепторы	Активирует трансдукцию сигналов, ведущих к хемотаксису, аккумулированию эозинофилов и нейтрофилов в месте воспаления, активации CD4+ Т-клеток

Примечание. ЦНС — центральная нервная система.

Таблица 2. Сравнительная фармакокинетика и фармакодинамика 2-го поколения H1-блокаторов

Препараты	T _{max} , часы	Начало действия, часы	T _{1/2} , часы	Продолжительность действия, часы	Путь элиминации почки/печень, %
Лоратадин	1,5	1,5–2,0	11–14	24	20/40
Цетиризин	0,8	1–1,5	7	24	70/10
Фексофенадин	1,2	1–2	11–15	24	12/80
Левоцетиризин	0,9	1	8	24	85/13
Дезлоратадин	3	0,5–3,0	27	24	41/47

неактивном состоянии (обратный агонизм), больше чем с чистой блокадой рецепторов, препятствующей агонист-индукцируемой их активации [2].

Селективность H1-блокаторов является наиболее важной характеристической фармакодинамики, в т. ч. выраженной побочных эффектов. Первое поколение H1-блокаторов имеет невысокую селективность действия к H1-рецепторам; препараты 2-го поколения отличаются высокой селективностью действия на H1-рецепторы. Так, дезлоратадин имеет в 60 раз большую аффинность к H1-рецепторам, чем H2-рецепторам [3]. H1-блокаторы 2-го поколения характеризуются высокой степенью аффинности к H1-рецепторам и медленной диссоциацией из связи с ними. Дезлоратадин (Лордестин) отличается наибольшей аффинностью среди других препаратов 2-го поколения: в 200 раз большей, чем фексофенадин, в 50 раз большей, чем лоратадин и цетиризин, и в 3 раза большей, чем левоцетиризин [3, 4]. Причем дезлоратадин является наиболее мощным обратным агонистом H1-рецепторов, чем фексофенадин и цетиризин, что связано с его высокой аффинностью [5].

Дополнительным свойством препаратов 2-го поколения является наличие противовоспалительного действия. В ранней фазе развития аллергической реакции ведущая роль принадлежит гистамину, который повышает проницаемость сосудистой стенки и вазодилатацию, вызывая отек, ринорею, гиперемию. Через несколько часов начинается поздняя фаза аллергической реакции, во время которой активируется клеточный ответ: адге-

зия циркулирующих нейтрофилов и инфильтрация тканей; активированные воспалительные клетки также высвобождают провоспалительные медиаторы (цитокины, лейкотриены и простагландины), пролонгируя и усиливая аллергический каскад. Противовоспалительный эффект новых антигистаминных препаратов (АГП) включает down-регуляцию высвобождения медиаторов воспаления, экспрессии цитокинов, клеточной адгезии, хемотаксиса и up-регуляцию иммунореактивности нейтрофилов и эпителиальных клеток, количества и функции β-адренорецепторов [6, 7]. Дезлоратадин в микро- и наномолярных концентрациях подавляет IgE-зависимое и независимое высвобождение интерлейкинов из базофилов, а также других провоспалительных медиаторов и из эозинофилов *in vitro* [8, 9]. Механизм противовоспалительного эффекта H1-блокаторов связан с подавлением экспрессии гена – регулятора нуклеарного фактора-κB (NF-κB). NF-κB регулирует продукцию большинства провоспалительных цитокинов и активируется через H1-рецепторы даже в отсутствие гистамина. H1-блокаторы 2-го поколения подавляют активность NF-κB; по выраженности этого эффекта препараты располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин > лоратадин > фексофенадин [10].

Ввиду того что H1-рецепторы на 45 % имеют строение, гомологичное с мускариновыми рецепторами, H1-блокаторы потенциально могут взаимодействовать с M-холинорецепторами, проявляя холиноблокирующие эффекты (сухость во рту, задержка мочи, запор, тахикар-

дия и др.) [11]. Антихолинергические эффекты наблюдаются в основном при приеме препаратов 1-го поколения. Аффинность дезлоратадина в 50–100 раз меньше к M-холинорецепторам, чем к H1-рецепторам [12]. Максимальная плазменная концентрация дезлоратадина при применении терапевтических доз в 10 раз меньше необходимой концентрации для проявления M-холиноблокирующего действия *in vitro*. Фексофенадин и левоцетиризин также не показывают клинически значимой антихолинергической активности. Препараты 2-го поколения не взаимодействуют с натриевыми каналами кардиомиоцитов и не вызывают синдром удлиненного интервала QT [2].

При выборе АГП необходимо учитывать такие характеристики, как быстрота начала действия, продолжительность эффекта и кратность приема, особенности фармакокинетики (распределение, особенно в ЦНС, метаболизм, период полувыведения, лекарственные взаимодействия), выраженность побочных эффектов (особенно седативного), влияние на качество жизни.

Фармакокинетические характеристики АГП оказывают влияние на межиндивидуальные колебания, скорость начала и длительность эффектов (табл. 2) [13, 14]. Минимальные межиндивидуальные различия плазменных концентраций отмечаются для препаратов, имеющих наименьшую степень метаболизации. Так, дезлоратадин, левоцетиризин и фексофенадин в отличие от своих предшественников характеризуются низкой степенью пресистемного метаболизма, что демонстрирует стабильную фармако-

Таблица 3. Седативные эффекты H1-блокаторов 2-го поколения

Эффекты	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левоцетиризин
Сонливость, %	0,7	0	2,1–6,8
Когнитивные и психомоторные нарушения	Нет влияния	Нет влияния	Есть влияние (в инструкции к применению указаны)
Влияние алкоголя	Нет потенцирования	Нет потенцирования	Не рекомендуется сочетать

кинетику. Вместе с тем дезлоратадин подвергается метаболизму в печени с участием цитохрома P450 (CYP3A4) и глюкуронилтрансферазы [14], тогда как фексофефенадин и левоцетиризин не взаимодействуют с цитохромом P450, что минимизирует риск лекарственных взаимодействий с индукторами или ингибиторами цитохрома P450 [13]. Дезлоратадин и левоцетиризин не показали клинически значимых взаимодействий с кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, циметидином, флоксацином, тогда как совместное применение фексофефенадина с эритромицином и кетоконазолом приводит к существенному увеличению его концентрации [1, 15]. Кроме того, фексофефенадин является субстратом для нескольких мембранных транспортеров, осуществляющих эфлюкс лекарственных средств (P-гликопротеин – P-gp, органических анионов транспортер – OATP). В результате биодоступность и другие параметры фармакокинетики фексофефенадина (AUC, Cmax) значительно возрастают при сочетании с приемом грейпфрутового, апельсинового и яблочного соков, которые являются ингибиторами транспортеров [1, 15].

Метаболиты препаратов 2-го поколения характеризуются достаточно большой скоростью достижения максимальной плазменной концентрации (T_{max} – 1–3 часа) и быстрым началом действия. Так, в тестах с гистамин-индуктированными кожными пузырями дезлоратадин, левоцетиризин и фексофефенадин через 4 часа ингибировали их образование. FDA (Food and Drug Administration) констатирует время начала эффекта АГП с момента развития статистически значимых изменений конечной точки аллергического заболевания. Так, для дезлоратадина начало действия отмечено через 1,25–3,0 часа, для левоцетиризина и фексофефенадина – через 0,75–1,00 час [16]. Кроме того, препараты отличаются большой продолжительностью эффекта с возможностью однократного приема в сутки.

Важным дифференциальным фактором, различающим АГП между собой, является выраженность седативного побочного эффекта. АГП 1-го поко-

ления свойственно развитие выраженного седативного эффекта: сонливости в течение дня, нарушения работоспособности и дневной активности; даже при приеме на ночь в дневные часы сохраняется остаточное седативное действие, снижаются внимание и активность. В отличие от препаратов 1-го поколения H₁-блокаторы 2-го поколения имеют плохую проникаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), почти не вызывают седацию и другие побочные эффекты со стороны ЦНС.

Исследования последних лет показали, что концентрация лекарственных препаратов в ЦНС зависит от таких факторов, как липофильность, способность к ионизации и участие механизма эфлюкса через транспортер P-gp. АГП 2-го поколения являются субстратами для P-gp, который осуществляет эфлюкс препаратов из ЦНС и контролирует их проникновение через ГЭБ [17, 18]. Отсутствие или минимально выраженное седативное побочное действие препаратов 2-го поколения связано с эффективным эфлюксом через ГЭБ. Поэтому 1-е поколение H₁-блокаторов называют седативными препаратами, 2-е поколение – неседативными. Так, в сравнительном перекрестном исследовании у 44 здоровых добровольцев дезлоратадин не вызывал изменений в teste бодрствования и teste засыпания по сравнению с дифенгидрамином.

Новые АГП имеют минимальные побочные эффекты со стороны ЦНС (табл. 3) [1]. В крупном когортном исследовании в Великобритании (n > 24 тыс.) у больных АР, получавших дезлоратадин и левоцетиризин в реальной практике, частота развития сонливости/седации составила 0,08 % (9 случаев) и 0,37 % (46 случаев) соответственно. При этом риск развития случаев седации был в 5 раз выше в течение первого месяца приема левоцетиризина по сравнению с дезлоратадином [19].

В исследованиях у здоровых добровольцев дезлоратадин не влиял на когнитивные и психомоторные функции, на время пробуждения в отличие от дифенгидрамина. У 248 больных АР дезлоратадин в дозе 5 мг не вызы-

вал достоверных изменений в тестах на оценку когнитивных функций по сравнению с дифенгидрамином в дозе 50 мг (20).

Таким образом, дезлоратадин и фексофефенадин относят к неседативным АГП, левоцетиризин – к слабоседативным [13].

Препараты H₁-блокаторов 2-го поколения с учетом их высокой селективности действия, благоприятной фармакокинетики и отсутствия (или минимального) седативного эффекта рекомендуется использовать в качестве препаратов выбора в лечении симптомов АР и хронической крапивницы.

Эффективность дезлоратадина в лечении сезонного АР изучалась в трех крупных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (около 1000 больных) [14]. Дезлоратадин назначали 14-дневным курсом в период весеннего и осеннего аллергических сезонов, симптомы заболевания оценивали отдельно и по суммарной шкале Total Symptoms Scores (TSS) и Total Nasal Symptoms Score (TNSS). Дезлоратадин эффективно уменьшал назальные и глазные симптомы по шкале TSS в оба сезонных периода: на 28 % (против 12,5 % на плацебо) в весеннем и на 30 % (против 22 % на плацебо) в осеннем периодах. При этом достоверное улучшение отмечено уже после приема первой дозы препарата, а длительность эффекта удерживалась в утреннее время через 24 часа после приема в 93 % по шкале TSS [14].

В двух клинических исследованиях изучали эффективность дезлоратадина у пациентов с сезонным АР и сопутствующими симптомами астмы [14]. По сравнению с плацебо помимо купирования симптомов АР дезлоратадин достоверно уменьшал симптомы астмы и потребность в β₂-агонистах.

Дезлоратадин (Лордестин) является препаратом выбора для лечения круглогодичного аллергического ринита (АР; FDA рекомендованы лишь дезлоратадин и цетиризин). В двух крупных клинических исследованиях у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами заболевания (TSS ≥ 12, около 2000 больных) применение дезлоратадина в дозе 5 мг в течение 4 недель достоверно уменьшало баллы по шкале

Таблица 4. Частота побочных эффектов у пациентов с АР на фоне лечения дезлоратадином в клинических исследованиях

Характер побочных эффектов	Дезлоратадин, %	Плацебо, %
Фарингит	4,1	2,0
Сухость во рту	3,0	1,9
Миалгия	2,1	1,8
Слабость	2,1	1,2
Сонливость	2,1	1,8

TSS на 35 % (против 27,4 % на плацебо), достоверное уменьшение баллов TSS отмечено уже через 12 часов после приема первой дозы [14].

В ряде исследований изучалась эффективность АГП в лечении синдрома заложенности носа на фоне АР. Заложенность носа является ведущим синдромом при АР, его отмечают более 85 % пациентов, причем 75 % описывают его как среднетяжелый и тяжелый [20]. Почти половина пациентов считают заложенность носа наиболее значимой причиной снижения качества жизни, эмоционального функционирования, продуктивности в работе/учебе и дневной активности; 80 % пациентов называют заложенность носа негативной причиной засыпания и качества сна. В последних клинических исследованиях показано, что новое поколение H₁-блокаторов эффективно не только в контроле симптомов АР (ринореи, чихания, зуда), но и в облегчении заложенности носа, что связывают с наличием у препаратов противовоспалительных эффектов. Более ранние исследования не позволили доказать эффективность АГП, включая 2-е поколение, в улучшении лечения заложенности носа ввиду недостатков методологии этих исследований [22].

В недавнем мета-анализе, объединившем 13 клинических исследований и 3108 пациентов с АР, проводилась оценка эффективности применения дезлоратадина по динамике общих симптомов заболевания и назальной

аэродинамики в течение 2–4-недельного применения. Дезлоратадин в дозе 5 мг/сут приводил к достоверному снижению баллов по шкалам TSS и TNSS на -1,63 и -0,66 соответственно и достоверному повышению пиковой скорости назального инспираторного потока на 32 % по данным передней ринометрии [23]. По рекомендациям ВОЗ (2008) и Международного респираторного общества (IPCRG, 2006), АГП 2-го поколения рекомендуются для лечения заложенности носа на фоне АР в сочетании с деконгестантами [24].

АГП являются средством первого выбора для лечения хронической идиопатической крапивницы (ХИК), которая представляет собой медицинскую проблему, по степени снижения качества жизни пациентов сопоставимую с ишемической болезнью сердца. Пациенты жалуются на снижение энергии, нарушения сна, эмоциональный дистресс, ограничение социальной активности [25]. В нескольких исследованиях (n = 894) изучалась эффективность дезлоратадина у пациентов с умеренной/тяжелой ХИК [26].

Дезлоратадин уменьшал все основные симптомы крапивницы по шкалам зуда, пузьрей, крапивницы и общих симптомов на 50–70 %. Действие дезлоратадина продолжалось до 24 часов, уменьшение симптомов зуда в конце интервала дозирования составляло 45 % (против 4 % на плацебо) после первой дозы и 69 % через 6 недель приема. Отмечено достоверное уменьшение размеров и числа пузьрей на фоне

терапии дезлоратадином при длительном применении. Эффективность дезлоратадина после первой дозы по динамике TSS составила 41 % (против 10 % на плацебо), через неделю – 51 % (против 19 % на плацебо). Пациенты отметили уменьшение проблем сна и дневной активности на 80 % [27]. В исследовании по оценке качества жизни у пациентов с ХИК на фоне приема дезлоратадина в течение 7 дней отмечено уменьшение баллов по шкале опросника Dermatology Life Quality Index с 13,4 до 9,1 [28].

Анализ безопасности дезлоратадина по базе данных исследований (около 6000 больных) показывает частоту возникновения нежелательных реакций, сравнимую с уровнем плацебо (табл. 4) [14]. Не выявлено различий в частоте нежелательных реакций у детей в возрасте 2–11 лет на фоне приема дезлоратадина (12,7 против 10,7 % на плацебо); у пожилых лиц частота нежелательных реакций оказалась даже меньше уровня плацебо (1,7 против 10,0 % соответственно) [14].

Представляют интерес результаты изучения эффективности и переносимости новых АГП в постмаркетинговых наблюдательных исследованиях реальной клинической практики, охватывающих большую популяцию пациентов с разными аллергическими заболеваниями. Эффективность и переносимость дезлоратадина в реальной клинической практике лечения аллергических заболеваний изучалась в четырех крупных наблюдательных исследованиях 2001–2002 гг. в Германии [29]. Общее число пациентов в возрасте старше 12 лет в данном мета-анализе составило 77 880. Основными заболеваниями были АР с характерными симптомами со стороны носа, сопутствующими глазными симптомами и ХИК. Симптомы

Таблица 5. Динамика симптомов аллергических заболеваний на фоне лечения дезлоратадином

Симптомы	Отсутствие симптомов, %		Симптомы умеренной тяжести и тяжелые, %	
	исходно	в конце	исходно	в конце
Заложенность носа	14,3	54	67,3	6,5
Ринорея	12,1	61,8	69,2	4,9
Чихание/зуд в носу	10,5	62,8	71,1	4,7
Слезотечение	19,5	76,2	51,7	3,2
Жжение/зуд в глазах	16,7	71,5	57,1	3,6
Покраснение глаз	24,6	81,9	43,1	2,5
Кожный зуд	53,2	80,3	30,1	3,7

аллергических заболеваний оценивались дважды: исходно и в конце лечения (табл. 5); дополнительно проводилась оценка степени нарушения сна и дневной активности, а также частота побочных эффектов. Умеренные и тяжелые проявления аллергических заболеваний наблюдались у 70 % больных АР и 30 % – крапивницей, 50 % пациентов имели сопутствующие глазные симптомы. В результате лечения дезлоратадином отмечен значимый по выраженности клинический эффект, у подавляющего числа пациентов наблюдалось купирование симптомов. Причем быстрое начало действия на фоне приема дезлоратадина отметили 67 % пациентов и 63 % врачей [29].

Помимо купирования основных симптомов аллергических заболеваний у пациентов в подавляющем большинстве случаев улучшалось общее состояние в виде нормализации сна и повышения дневной активности (табл. 6) [29].

По оценке пациентов, эффективность терапии дезлоратадином была отличной/хорошей в 98,5 %, по оценке врачей – в 99,1 % [29]. В мета-анализе выделена подгруппа в составе 17 575 пациентов, имевших неэффективную предшествующую терапию другими препаратами

Таблица 6. Динамика степени нарушений сна и дневной активности на фоне лечения дезлоратадином

Симптомы	Отсутствие симптомов, %	
	исходно	в конце
Нарушение сна	27,1	78,5
Нарушение дневной активности	19,8	75,7

2-го поколения (лоратадином, цетиризином, фексофенадином). Анализ эффективности дезлоратадина в этой подгруппе также показал высокий уровень: 90,3 % – по оценке пациентов и 91,6 % – по оценке врачей. Эти результаты имеют большое значение для определения преимуществ между разными АГП, т. к. в сравнительных клинических исследованиях различий между препаратами установлено не было.

По результатам мета-анализа в наблюдательных исследованиях выявлено 386 нежелательных реакций 287 (0,37 %) пациентов; прекращение лечения в связи с их развитием потребовалось 166 (0,21 %) пациентам [29]. Наиболее частыми побочными эффектами на фоне лечения дезлоратадином были слабость (0,07 %), головная боль (0,07 %), сухость во рту (0,04 %), тошнота (0,03 %).

Таким образом, дезлоратадин (Лордестин) является высокоэффективным АГП 2-го поколения, о чем

свидетельствуют результаты плацебо-контролируемых и сравнительных клинических исследований пациентов с аллергическими заболеваниями. Лечение дезлоратадином достоверно уменьшает назальные и глазные симптомы при разных формах АР (сезонном, круглогодичном), ассоциированную с ним заложенность носа, а также купирует симптомы хронической крапивницы. Дезлоратадин улучшает качество жизни пациентов с аллергическими заболеваниями благодаря нормализации сна и дневной активности, уменьшению депрессии и отсутствию седативного эффекта. Эффективность и хорошая переносимость дезлоратадина подтверждается и в наблюдательных популяционных исследованиях. Кроме того, по результатам наблюдательных исследований показано преимущество дезлоратадина у пациентов с неэффективной предшествующей терапией другими АГП, что позволяет использовать дезлоратадин в таких случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(4):217–30.
2. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Eng J Med* 2004;351:2203–17.
3. Kreutner W, Hey JA, Anthes J, et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects. *Arzneimittelforschung* 2000;50:345–52.
4. Anthes JC, Gilchrest H, Richard C, et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H1 receptor. *Eur J Pharmacol* 2002;449:229–37.
5. Wu RL, Anthes JC, Kreutner W, et al. Desloratadine inhibits constitutive and histamine-stimulated nuclear factor- B activity consistent with inverse agonism at the histamine H1 receptor. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:313–18.
6. Hayashi S, Hashimoto S. Anti-uninflammatory actions of new antihistamines. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1593–96.
7. Walsh GM. The clinical relevance of the anti-inflammatory properties of antihistamines. *Allergy* 2000;55(60):53–61.
8. Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, et al. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Exp Allergy* 2001;31:1369–77.
9. Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1342–48.
10. Bakker RA, Schoonus SBJ, Smit MJ, et al. Histamine H1-receptor activation of nuclear factor- κ B: roles for G β γ - and G α (q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol* 2001;60:1133–42.
11. Liu H, Farley JM. Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport. *BMC Pharmacology* 2005;5:8.
12. Cardelus I, Anton F, Beleta J, et al. Anticholinergic effects of desloratadine, the major metabolite of loratadine, in rabbit and guinea-pig iris smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1999;374:249–54.
13. Lehman JM, Blaiss MS. Selecting the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis. *Drugs* 2006;66(18):2309–19.
14. DuBuske LM. Review of desloratadine for the treatment of allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria and allergic inflammatory disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(14): 2511–23.
15. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005;65(3):341–84.
16. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, et al. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract* 2004;58:109–18.

17. Timmerman H. Why are non-sedating antihistamines non-sedating? *Clin Exp Allergy* 1999;29(3):13–8.
18. Chen C, Hanson E, Watson JW, et al. P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metab Dispos* 2003;31(3):312–18.
19. Layton D, Wilton LV, Boshier A, et al. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2006;29:897–909.
20. Wilken JA, Kane RL, Ellis AK, et al. A comparison of the effect of diphenhydramine and desloratadine on vigilance and cognitive function during treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:375–85.
21. Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Threat Respir Med* 2005;4:439–46.
22. Bachert C. A Review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 2009; 31(5):921–44.
23. Canonica GW, 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;62:359–66.
24. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, et al, for the World Health Organization, GA(2)LEN, and AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(86):8–160.
25. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136(2):197–201.
26. DuBuske L. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria: a review of clinical efficacy. *Am J Clin Dermatol* 2007;8(5):271–83.
27. Ring J, Hein R, Gauger A, et al. for the Desloratadine Study Group. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001;40(1):72–76.
28. Lachapelle JM, Decroix J, Henrigean A, et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(3):288–92.
29. Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Investig* 2010;30(2):109–22.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна – профессор кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Тел (499) 261-23-08, e-mail: anti23@mail.ru