



## Антигистаминные препараты при лечении аллергического ринита у детей

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2018;13(1):68-79. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127068

**Резюме.** В обзоре литературы изложены современные сведения о клинической эффективности, безопасности и переносимости классического представителя второго поколения  $H_1$ -антигистаминных препаратов дезлоратадина при лечении аллергического ринита у детей. Для написания статьи осуществлялся поиск информации с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar. Дана краткая характеристика фармакокинетики и фармакодинамики дезлоратадина, являющегося мощным и селективным по отношению к  $H_1$ -рецепторам обратным агонистом с самым продолжительным периодом полураспада, который не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает седативного действия. Акцентировано внимание на способности дезлоратадина не только эффективно подавлять гистаминассоциированные клинические проявления аллергического ринита, но и ингибировать активность воспалительного процесса за счет снижения активности фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. В научных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность дезлоратадина в купировании клинических проявлений аллергического ринита у детей и указан хороший профиль безопасности во время его использования.

**Ключевые слова:**  $H_1$ -антигистаминные препараты; дезлоратадин; аллергический ринит; дети; обзор

### Введение

Особенности современной динамики структуры заболеваемости детской популяции во всем мире характеризуются увеличением удельного веса аллергических заболеваний, которые отмечаются более чем у 50 % представителей населения Европы, из них более 30 % — у детей. Практически у 10 % детей диагностируются аллергические заболевания, среди которых 20–40 % приходится на аллергический ринит (АР), 5–10 % — на бронхиальную астму (БА), 1–3 % — на атопический дерматит (АД) [15]. У больных с БА более чем в 80 % случаев отмечаются симптомы АР, а у 10–40 % больных АР сочетается с БА [13]. В патогенезе данных форм аллергических заболеваний ключевую роль играет гистамин, действие которого предопределяет манифестацию большинства алергоассоциированных клиниче-

ских признаков, а назначение антигистаминных препаратов способствует подавлению активности их проявлений [34, 64]. Антигистаминные препараты были впервые синтезированы лауреатом Нобелевской премии итальянским фармакологом Даниэлем Боветом (Daniel Bovet) в 1937 году. Группа антигистаминных лекарственных средств подразделяется на препараты первого и второго поколения. Первое поколение антигистаминных препаратов отличается низкой селективностью взаимодействия с  $H_1$ -рецепторами и высокой липофильностью, которая облегчает их проникновение через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему. Второе поколение данных препаратов представляет собой соединения с высокоселективным действием, которые практически не способны преодолевать гематоэнцефалический

барьер и потому не вызывают седативный эффект [36, 42, 65, 76]. Руководящие принципы, декларированные экспертами ARIA в 2016 году, предусматривают рекомендации по медикаментозному управлению АР, в которых наряду с интраназальными кортикостероидами, антагонистами рецепторов лейкотриенов обосновано применение и H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов [28].

К антигистаминным препаратам экспертами ARIA ВОЗ (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Initiative) и Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI/ARIA, 2006) сформулированы следующие требования:

- селективная блокада H<sub>1</sub>-рецепторов;
- высокий антиаллергический эффект;
- быстрое наступление клинического эффекта;
- продолжительность действия — 24 часа (возможность приема 1 раз в сутки);
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами;
- отсутствие седации и влияния на познавательные и психомоторные функции;
- отсутствие атропиноподобного действия;
- отсутствие эффекта увеличения массы тела;
- отсутствие кардиотоксических эффектов [1, 26, 88].

Данным требованиям в полной мере отвечают активные метаболиты H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов II поколения [4, 6, 7, 14, 27]. Пероральное применение H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов II поколения, в том числе и дезлоратадина, является настоящей рекомендацией при лечении АР как у взрослых, так и у детей [25, 42, 67, 74, 71, 79].

## Дезлоратадин — классический представитель второго поколения H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов

Дезлоратадин является одним из представителей антигистаминных препаратов II поколения, применяемых у детей, показания и доступные способы введения которых представлены в табл. 1.

Дезлоратадин — 8-хлор-6,11-дигидро-11-(4-пиперидинилиден)-5Н-бензо[5,6]циклогепта [1,2-*b*]пиридин (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>) — представляет собой активный метаболит лоратадина (рис. 1).

### Краткая характеристика фармакокинетики дезлоратадина

Характеристика основных фармакокинетических свойств H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов II поколения представлена в табл. 2.

Необходимо отметить, что у дезлоратадина отмечается самое продолжительное время (> 3 часов), необходимое для достижения пикового уровня в сыворотке крови (T<sub>max</sub>). То есть после приема дезлоратадина внутрь его концентрация в сыворотке крови достигает максимума приблизительно через три часа. Большая часть молекул дезлоратадина (83–87 %) в сыворотке крови находятся в связанном с белками сыворотки крови состоянии. Для дезлоратадина характерен и самый большой истинный объем распределения (примерно 49 л/кг). Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) дезлоратадина составляет 27 часов. Около 41 % дезлоратадина выводится с мочой, и 47 % — с калом [33, 35, 59].

Дезлоратадин подвергается практически полной метаболизации. Дезлоратадин метаболизируется в печени путем гидроксирования с образованием 3-ОН-дезлоратадина, соединенного с глюкурони-

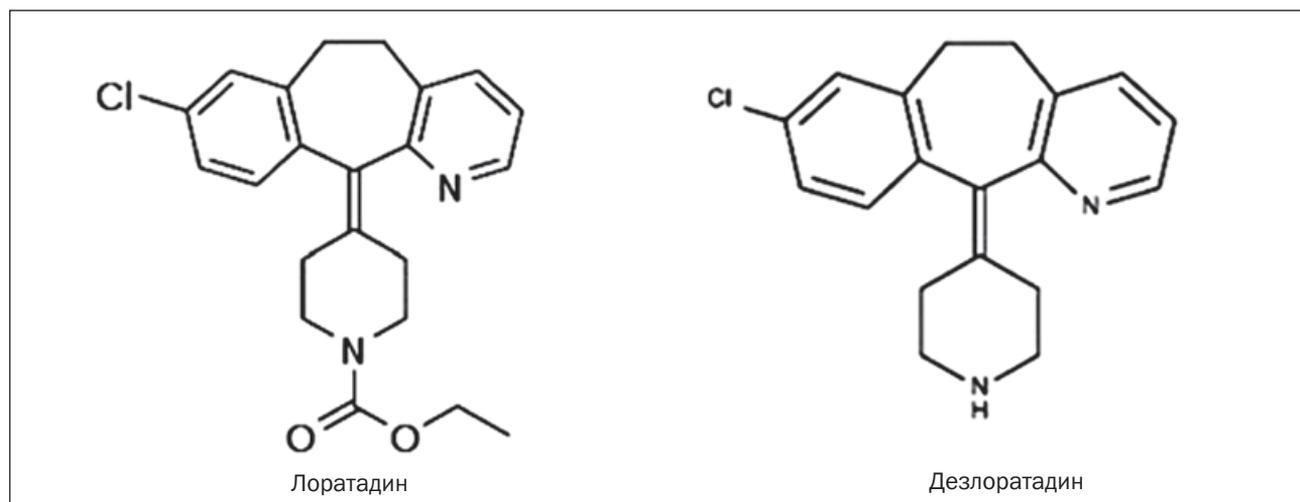
**Таблица 1. H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты II поколения, применяемые у детей; показания и доступные способы их введения [42]**

Препарат	Показание					Пути введения		
	Аллергический ринит	Аллергический конъюнктивит	Хроническая спонтанная крапивница	Атопический дерматит	Пищевая аллергия	Внутрь	В конъюнктивный мешок	Интраназально
Азеластин (Azelastine)	✓	✓					✓	✓
Акривастин (Acrivastine)	✓	✓	✓			✓		
Лоратадин (Loratadine)	✓	✓	✓			✓		
Дезлоратадин (Desloratadine)	✓	✓	✓			✓		
Цетиризин (Cetirizine)	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Левосетиризин (Levocetirizine)	✓	✓	✓			✓		
Олопатадин (Olopatadine)		✓					✓	
Фексофенадин (Fexofenadine)	✓		✓			✓		

дом [20]. Установлено, что у больных с нарушением функции печени максимальная концентрация в крови и изменение концентрации во времени дезлоратадина были значительно выше, чем у здоровых людей, хотя концентрация препарата не превышала такую при его применении 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 [3].

Дезлоратадин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает центрального действия. Показано, что частота развития сонливости/

седации на фоне лечения дезлоратадином аллергического ринита составляет 0,37 %, причем в течение первого месяца лечения риск развития сонливости при применении дезлоратадина в 5 раз ниже, чем при использовании левоцетиризина [44]. Таким образом, дезлоратадин по праву считают неседативным антигистаминным препаратом, который не оказывает подавляющего действия на когнитивные функции: не вызывает нарушения концентрации внимания, координации движений, снижения памяти и способности к обучению и не провоцирует психомоторные нарушения [2, 5, 9, 45].



**Рисунок 1. Химическая формула лоратадина и дезлоратадина [45]**

**Таблица 2. Фармакокинетика и фармакодинамика  $H_1$ -антигистаминных препаратов II поколения у здоровых людей [5]**

Препарат	Активный метаболит	Абсорбция после приема однократной дозы (Tmax)	Период полувыведения (T <sub>1/2</sub> , часы)	Клинически значимые взаимодействия с другими лекарствами	Начало действия (ч)	Продолжительность действия (ч)
Азеластин	Дезметилазеластин	5,3 ± 1,6	22–27,6	Нет	0,05	12
Акривастин	Аналог пропионовой кислоты	1,4 ± 0,4	1,4–3,1	Маловероятно	1,8	8
Алкафтадин	–	0,25	8–12	Нет	0,05	24
Левакабастин	–	1–2	35–40	Нет	0,25	12
Лоратадин	Дезкарбозтокси-лоратадин	1,2 ± 0,3 (1,5 ± 0,7)	7,8 ± 4,2 (24 ± 9,8)	Маловероятно	2	24
Дезлоратадин	–	1–3	27	Маловероятно	2–2,6	> 24
Олопатадин	–	0,5–2	8–12	Нет	0,25	12–24
Рупатадин	Дезлоратадин и 3-гидрокси-дезлоратадин	0,75–1,0	6 (4,3–14,3)	Маловероятно	2	24
Фексофенадин	–	1–3	11–15	Маловероятно	1–3	24
Цетиризин	–	1,0 ± 0,5	6,5–10	Маловероятно	0,7	> 24
Левоцетиризин	–	0,8 ± 0,5	7,0 ± 1,5	Маловероятно	0,7	> 24
Эбастин	Каребастин	2,6–5,7	10,3–19,3	Маловероятно	2,24	24
Эмедастин	–	1,4 ± 0,5	7	Нет	0,25	12

**Примечание:** время начала и длительность действия представлены на основании подавления препаратом кожной реакции на воздействие гистамином.

**Механизмы действия дезлоратадина**

Дезлоратадин, как и большинство H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов II поколения, вызывает антигистаминный и противовоспалительный эффекты. Учитывая, что в патофизиологической основе АР лежит ответ иммунной системы на воздействие аллергена, антигистаминные лекарственные средства, в том числе и дезлоратадин, являются препаратами выбора при лечении больных с данной патологией [6].

**Ответ иммунной системы на воздействие аллергена при аллергическом рините**

В основе аллергического ринита лежит локализованный аллергический ответ слизистой оболочки носовой полости, который характеризуется продукцией специфических антител иммуноглобулинового класса E (IgE), инфильтрацией слизистой оболочки Th<sub>2</sub>-клетками и секрецией провоспалительных медиаторов (гистамина, триптазы, эозинофильного катионного протеина) в ответ на воз-

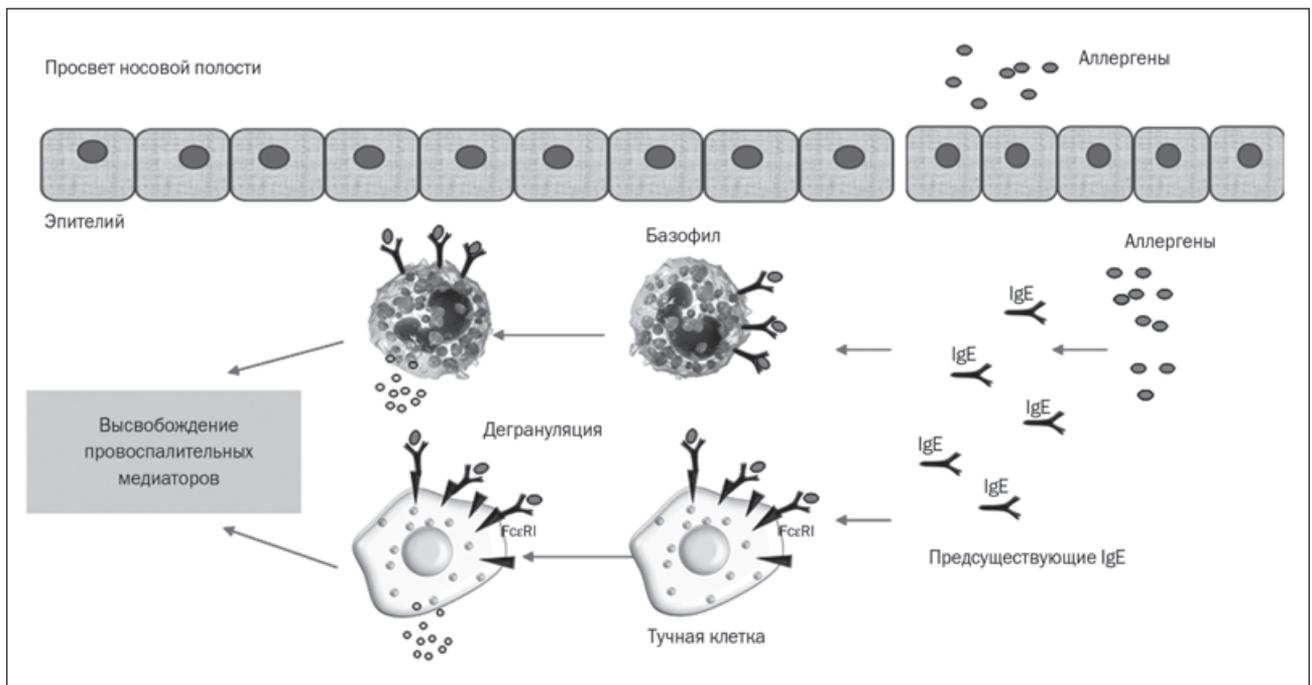
действие аллергенов. В настоящее время различают несколько типов АР (табл. 3).

В основе всех типов АР лежит IgE-опосредованное хроническое воспаление слизистой оболочки носа. Аллергический ринит представляет собой существенный фактор риска возникновения БА [68]. Ответ на воздействие специфического аллергена зависит от наличия предшествующей сенсибилизации и условно разделен на раннюю и позднюю фазы аллергического ответа [70].

Ранняя фаза аллергического ответа наблюдается на фоне предварительной сенсибилизации аллергеном и характеризуется активацией базофильных или тучных клеток за счет взаимодействия их мембранных высокоаффинных рецепторов FcεRI с комплексами аллергена и предсуществующих специфических IgE-антител [43, 48]. У несенсибилизированных пациентов наблюдается локальная продукция специфических IgE-антител [53]. Представляет интерес тот факт, что назальные солютабные IgE обнаруживаются у больных как с АР, так и

**Таблица 3. Классификация аллергического ринита [73]**

Тип аллергического ринита	Особенности
Аллергический ринит	Триггером являются аэроаллергены. Основными симптомами являются: ринорея, заложенность носа, зуд носа и чихание
Сезонный аллергический ринит	Триггером являются сезонные аэроаллергены
Многoletний аллергический ринит	Триггером являются круглогодичные аэроаллергены (пылевые клещи, аллергены животных и др.)
Интермиттирующий аллергический ринит	Симптомы проявляются < 4 суток в неделю или < 4 недель в году
Персистирующий аллергический ринит	Симптомы проявляются > 4 суток в неделю и > 4 недель в году
Эпизодический аллергический ринит	Возникает при контакте с аллергеном, который не является привычным для обычной окружающей среды человека (например, аллергены кошки знакомых)



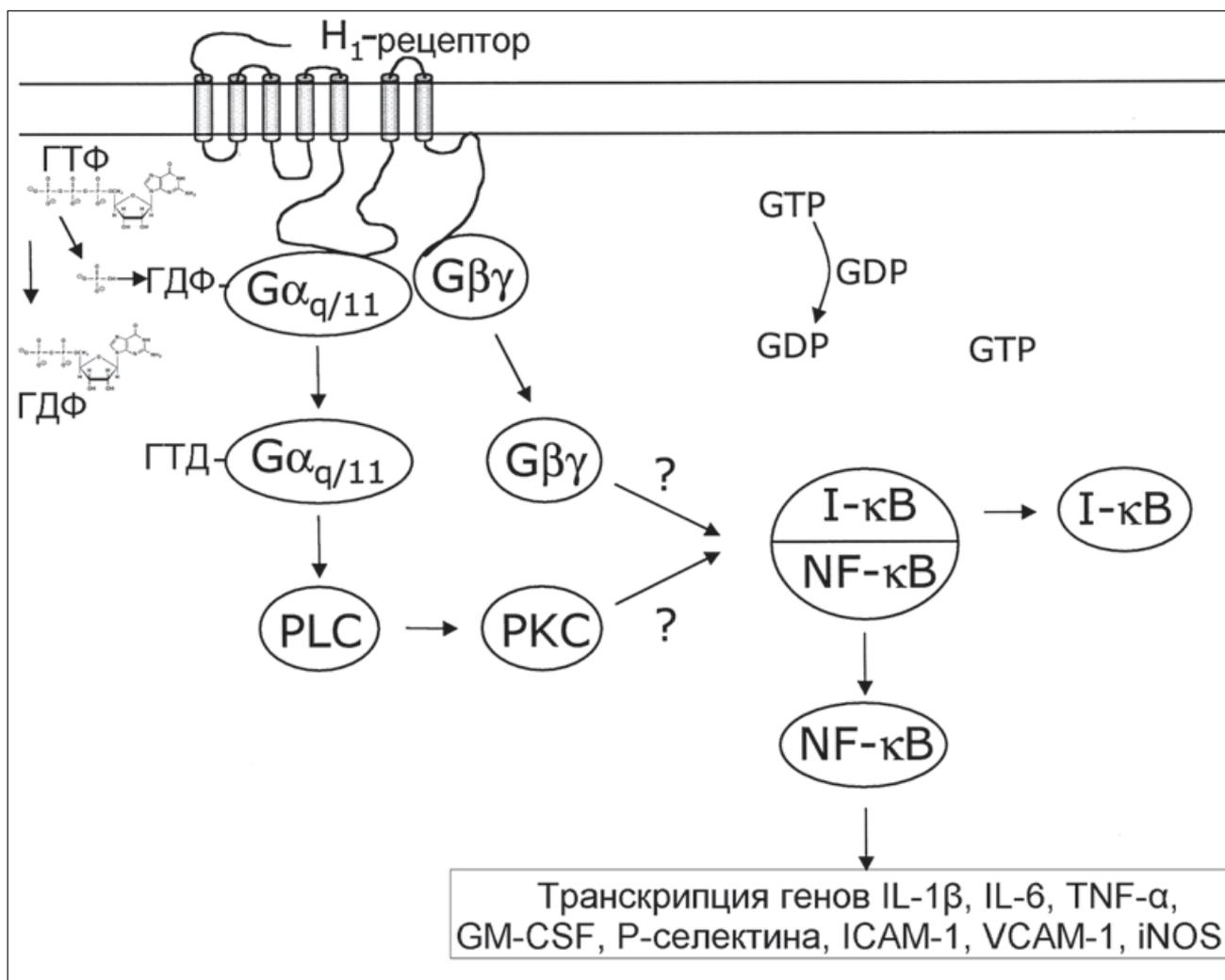
**Рисунок 2. Развитие ранней фазы локальной аллергической реакции слизистой оболочки носовой полости при аллергическом рините**

с ринитом неаллергического генеза [47, 69]. Активация базофильных или тучных клеток приводит к их дегрануляции и высвобождению провоспалительных медиаторов — как предварительно сформированных (гистамина, триптазы, брадикинина), так и непосредственно сгенерированных на воздействие аллергена (например, лейкотриена C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), простагландина D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), цитокинов) [17, 30]. Общее развитие ранней фазы аллергической реакции слизистой оболочки носа при АР представлено на рис. 2.

Во время ранней фазы аллергической реакции провоспалительным медиатором, определяющим манифестацию большинства патофизиологических и клинических эффектов (зуда в носо-

вой полости, чихания, ринореи и заложенности носа) при аллергическом рините, является гистамин. Прямые аллергические эффекты гистамина опосредуются через активацию H<sub>1</sub>-рецепторов, которые преимущественно экспрессируются эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами, клетками центральной нервной системы [17, 56, 68]. Возбуждение H<sub>1</sub>-рецепторов приводит к активации фактора транскрипции NF-κB, который вызывает экспрессию многочисленных генов, кодирующих провоспалительные цитокины, хемокины, молекулы адгезии (рис. 3) [19].

Клинические симптомы ранней фазы аллергического ответа проявляются через 5–15 мин после



**Рисунок 3. H<sub>1</sub>-рецепторзависимая активность фактора транскрипции NF-κB [19, модификация]**

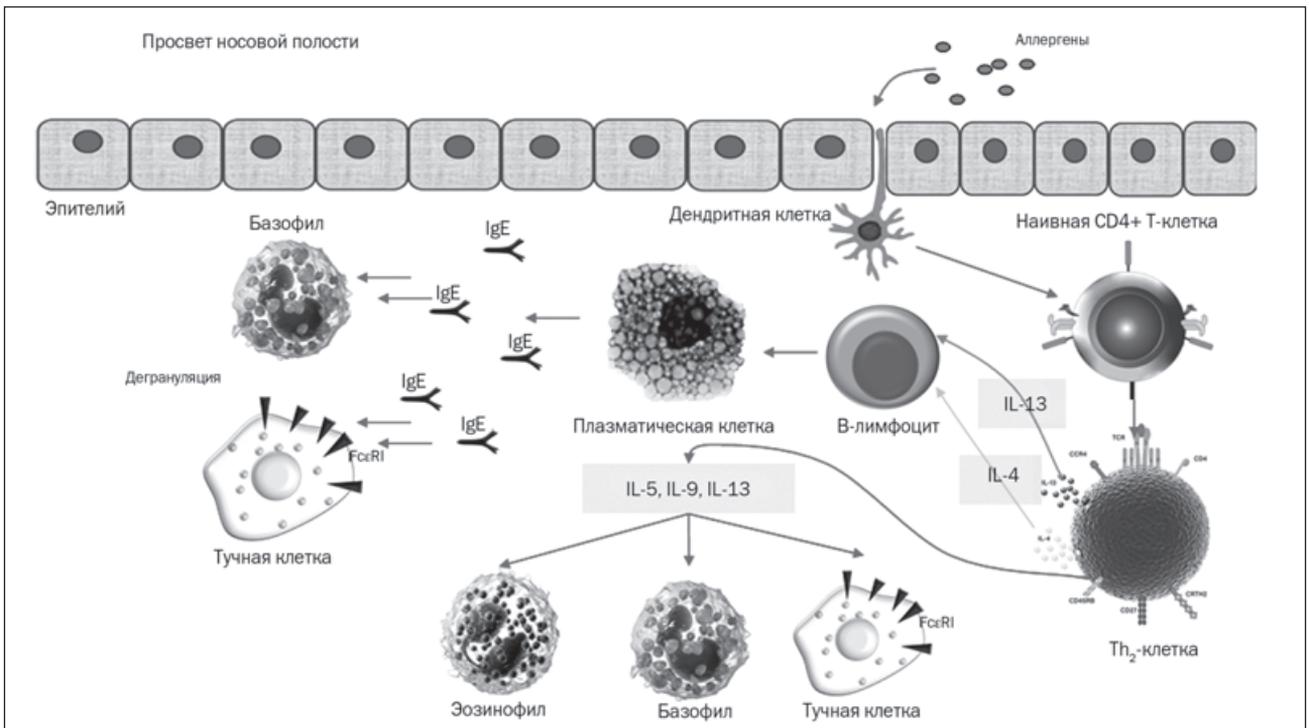
**Примечание:** активация H<sub>1</sub>-рецептора индуцирует передачу фосфатной группы на гуанозиндифосфат (ГДФ) Gα-субъединицы гетеротримера Gα<sub>q/11</sub>-Gβγ, что приводит к его диссоциации на Gα<sub>q/11</sub>-субъединицу, и гетеродимер Gβγ, который может активировать клеточные эффекторы. Активированная Gα<sub>q/11</sub>-субъединица (ГТФ-Gα<sub>q/11</sub>) возбуждает фосфолипазу C (phospholipase C — PLC), которая обуславливает высвобождение инозитол-3,4,5-трифосфата, способствующего высвобождению ионов кальция из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму клетки, и диацилглицерина, активирующего протеинкиназу C (protein kinase C — PKC). В свою очередь, PKC способствует диссоциации ингибирующего компонента I-κB от комплекса NF-κB/I-κB, и фактор транскрипции NF-κB транслоцируется в ядро клетки, индуцируя транскрипцию гена широкого спектра провоспалительных генов. Свободные Gβγ-субъединицы также активируют комплекс NF-κB/I-κB при помощи еще неизвестного механизма.

воздействия причинно-значимого аллергена; симптомы, связанные с ранней фазой аллергического ответа, обычно разрешаются спонтанно, после метаболизации провоспалительных медиаторов в слизистой оболочке носа [17].

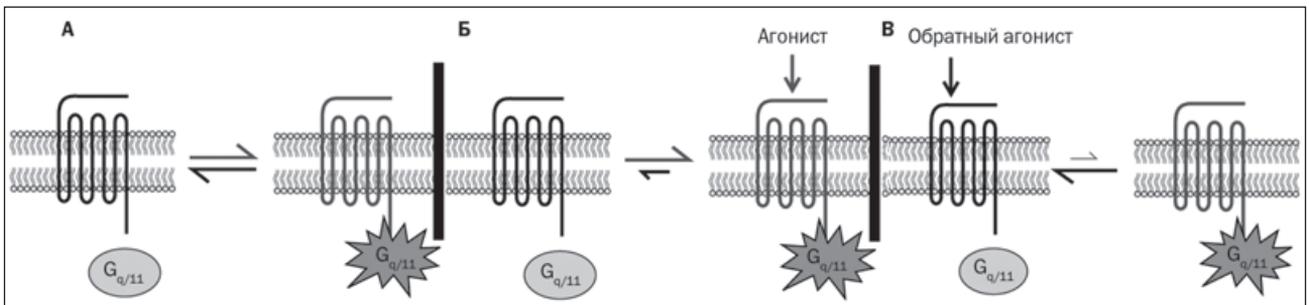
Поздняя фаза аллергического ответа характеризуется активацией эндотелиоцитов и высвобождения провоспалительных цитокинов (например, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNF- $\alpha$ , GMCSF), хемокинов и молекул адгезии, что приводит к рекрутингу новых провоспалительных иммуночитов (эозинофилов, нейтрофилов, Th<sub>2</sub>-лимфоцитов) в очаг поражения (рис. 4) [70]. Для АР характерна инфильтрация слизистой оболочки носа эозинофилами, базофилами, тучными клетками, CD31<sup>+</sup> и CD41<sup>+</sup> Т-клетками во время воздействия аэроаллергенов [68].

**Антигистаминное действие дезлоратадина**

Антигистаминное действие H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов II поколения обусловлено их способностью взаимодействовать с H<sub>1</sub>-рецепторами, в связи с чем антигистаминные лекарственные средства долгое время считались антагонистами рецепторов гистамина. Однако в последнее время они реклассифицированы и определены как обратные агонисты рецепторов гистамина, которые, связываясь с H<sub>1</sub>-рецепторами, стабилизируют их молекулярную структуру в неактивном состоянии и уменьшают или нивелируют сигнал гистаминассоциированного возбуждения (рис. 5). Обратные агонисты рецепторов гистамина могут снижать конститутивную рецепторную активность даже при отсутствии гистамина. В связи с этим термин «антагонисты H<sub>1</sub>-рецептора» признан ошибочным, и было предложено заменить



**Рисунок 4. Развитие поздней фазы локальной аллергической реакции слизистой оболочки носовой полости при аллергическом рините**



**Рисунок 5. Механизм действия антигистаминных препаратов как обратных агонистов H<sub>1</sub>-рецепторов [54]**

**Примечание:** гистаминовый H<sub>1</sub>-рецептор может находиться в активном и неактивном состоянии, и при условии покоя они уравнивают друг друга (А); агонист взаимодействует с активной формой рецептора и стабилизирует рецептор в этой конформации, сдвигая равновесие к активной форме рецептора (Б); обратный агонист, который стабилизирует рецептор в неактивной конформации, обуславливает снижение представительства активной формы рецептора (В).

его на «H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты». Действие антигистаминных лекарственных средств препятствует проявлению H<sub>1</sub>-индуцированной констрикции гладких мышц сосудов, респираторного и пищеварительного трактов, гистаминзависимой активации секреции слюнных и слезных желез [36, 42].

У дезлоратадина значение аффинитета к H<sub>1</sub>-рецепторам достигает очень высокого уровня (K<sub>i</sub> 0,87 нмоль/л) и превышает таковое у большинства антигистаминных препаратов (табл. 4) [31].

John C. Anthes и соавт. [18] продемонстрировали, что после формирования ассоциация дезлоратадина с H<sub>1</sub>-рецептором сохраняется достоверно дольше, чем при участии других молекул антигистаминных лекарственных средств: примерно 63 % дезлоратадина остаются связанными на протяжении 6 часов. Показатель замещения рецепторов через 4/24 часа составляет 71/43.

### Противовоспалительное действие

Дезлоратадин, кроме антигистаминного, индуцирует выраженный противовоспалительный эффект, который реализуется рецепторнезависимым и рецепторзависимым способами [17].

#### Рецепторнезависимое противовоспалительное действие

Одним из важнейших рецепторнезависимых эффектов антигистаминных препаратов является ингибирование высвобождения биологически активных веществ базофилами и тучными клетками. Продемонстрировано, что антигистаминные препараты, в том числе и дезлоратадин, прямо ингибируют повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция, тем самым индуцируя мембраностабилизирующий эффект [41, 51]. Ингибирование мобилизации кальция и выделение внутриклеточно расположенных ионов кальция приводит к подавлению активности мембраносвязанных ферментов, таких как РКС и NOX (NADPH oxidase) [54].

#### Рецепторзависимое противовоспалительное действие

В основе рецепторзависимого противовоспалительного механизма действия всех антигистаминных препаратов, в том числе и дезлоратадина, лежит их

способность ингибировать H<sub>1</sub>-рецепторзависимую активность фактора транскрипции NF-κB и, как следствие, подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии [32, 54, 57, 86].

По выраженности эффекта подавления активности NF-κB препараты I–II поколения располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин > лоратадин > фексофенадин [8].

#### Влияние на эпителиоциты

Дезлоратадин, оказывая влияние на эпителиальные клетки слизистой оболочки респираторного тракта, подавляет активность фактора транскрипции NF-κB и, как следствие, ингибирует продукцию хемоаттрактантов (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP1-α, CCL4/MIP1-β, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8), рекрутирующих иммунocyты [29, 31, 32, 39].

Эпителиальные клетки слизистой оболочки носовой полости или полипов, стимулированные 10% фетальной бычьей сывороткой, после действия дезлоратадина резко снижают продукцию провоспалительного цитокина IL-6 [63].

#### Влияние на тучные клетки

Ранний период аллергического воспаления преимущественно поддерживается функциональной активностью тучных клеток, основных продуцентов гистамина. Дезлоратадин ингибирует экспрессию ассоциированного с лизосомами мембранного протеина 1 (lysosomal associated membrane protein 1 — LAMP1) — маркера дегрануляции тучных клеток и высвобождение биологически активных веществ, в том числе и гистамина, тучными клетками [46, 82]. Установлено, что дезлоратадин подавляет высвобождение предварительно сформированного гистамина из индуцированных как IgE-зависимым, так и IgE-независимым способом человеческих тучных клеток и базофилов. Вероятно, дезлоратадин предотвращает высвобождение гистамина из тучных клеток путем прямого ингибирования повышения внутриклеточной концентрации кальция. Также дезлоратадин *in vitro* ингибирует высвобождение и других предварительно сформированных медиаторов воспаления, связанных с ранней фазой аллергической реакции, таких как триптаза и PGD<sub>2</sub>, из человеческих тучных клеток [17]. Прде-

**Таблица 4. Сравнительная характеристика селективности связывания с H<sub>1</sub>-рецептором и аффинитета к H<sub>2/3</sub>-рецепторам антигистаминных препаратов II поколения [81]**

Препарат	Селективность связывания с H <sub>1</sub> -рецептором	Аффинитет к H <sub>2/3</sub> -рецепторам
Биластин	+++	±
Дезлоратадин	++	±
Лоратадин	+	±
Левочетиризин	++	±
Фексофенадин	+	±
Цетиризин	+	±
Эбастин	++	+

монстрировано, що дезлоратадин подавляє высвобождение IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$  і гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF) індуктованими тучними клітками. Причому цитокін-інгібіруюче діє дезлоратадина не поступає такому дексаметазону [55].

#### *Влияние на базофилы*

Базофилы играют решающую роль как в IgE-зависимом, так и в IgE-независимом аллергическом воспалении за счет секреции различных медиаторов, включая цитокины, хемокины и протеазы. Человеческие базофилы являются основным продуцентом IL-4, предопределяющего цитодифференцировку T-лимфоцитов Th<sub>2</sub>-клетки. Базофильный IL-4 играет универсальную роль в аллергическом воспалении, действуя на различные типы клеток, включая макрофаги, врожденные лимфоидные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки [58, 85]. John T. Schroeder и соавт. [72] продемонстрировали, что дезлоратадин на 80 % подавляет IgE-индуцированную продукцию IL-4 базофилами. Также дезлоратадин ингибирует базофильную продукцию IL-13. Причому подавление интерлейкиновой продукции практически в 6–7 раз сильнее, чем ингибирование высвобождения гистамина и LTC<sub>4</sub>.

#### *Влияние на эозинофилы*

Эозинофилы являются ключевым клеточным компонентом поздней фазы аллергического воспаления слизистой оболочки респираторного тракта, который предопределяет развитие АР и БА. Ингибирование миграции эозинофилов в очаг поражения и их активации — важнейшее направление терапии аллергических заболеваний. Показано, что дезлоратадин ингибирует TNF- $\alpha$ -индуцированное высвобождение из эпителиоцитов носовых полипов хемокина CCL5/RANTES, который является основным хемоаттрактантом для эозинофилов, моноцитов и T-лимфоцитов. Дезлоратадинассоциированное ингибирование продукции хемокина CCL5/RANTES сопровождается уменьшением высвобождения триптазы и LTC<sub>4</sub> [51]. Дезлоратадин подавляет продукцию эотаксина, ключевого фактора, рекрутирующего эозинофилы, клетками слизистой оболочки носа. По всей вероятности, дезлоратадин блокирует миграцию эозинофилов из периферического русла крови в место аллергического воспаления слизистой носовой полости [38].

На фоне терапии дезлоратадином снижается представление эозинофилов, и уровень продукции солотабной молекулы 1 межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1 — ICAM-1) клетками слизистой оболочки носовой полости [37].

#### **Отсутствие кардиотоксического эффекта**

В отличие от таких антигистаминных препаратов II поколения, как терфенадин и астемизол, которые индуцируют удлинение интервала QT и развитие

потенциально смертельной желудочковой аритмии, дезлоратадин у взрослых и детей не вызывает неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22, 52, 61, 83].

#### **Взаимодействие дезлоратадина с лекарственными средствами и пищевыми продуктами**

Дезлоратадин совместим практически с любыми лекарственными средствами, так как он не ингибирует (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19) или слабо ингибирует (CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4/5) изоферменты системы цитохрома P450 [49].

Прием различных продуктов питания не изменяет биодоступность дезлоратадина [21].

Также необходимо отметить, что употребление грейпфрутового сока, как известно, содержащего ингибитор цитохрома CYP3A4 (cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4) и транспортера органических анионов SLC01A2 (solute carrier organic anion transporter family member 1A2), не изменяет абсорбцию и биодоступность дезлоратадина [62, 66].

#### **Эффективность применения дезлоратадина при аллергическом рините у детей**

Согласно рекомендациям экспертов Американской академии оториноларингологии, хирургии головы и шеи (Guideline Otolaryngology Development Group, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery), клиницисты обязаны рекомендовать применение пероральных антигистаминных препаратов II поколения, в том числе и дезлоратадина, взрослым и детям старше двухлетнего возраста с АР при первых жалобах на чихание и зуд в носовой полости (*строгая рекомендация*). Дезлоратадин разрешен для применения детям с 6 месяцев; суточная доза дезлоратадина для детей в возрасте от 6 до 11 мес. составляет 1 мг, от одного года до 5 лет — 1,25 мг, от 6 до 11 лет — 2,5 мг [74].

Проведенный метаанализ рандомизированных двойных слепых и контролируемых исследований эффективности дезлоратадина при лечении АР у взрослых показал, что применение данного антигистаминного препарата сопровождается достоверным уменьшением по сравнению с плацебо суммарного индекса симптомов заболевания, индекса назальных симптомов, улучшением назальной проходимости. Установлено преимущество эффективности (по уровню снижения количества эозинофилов в смывах со слизистой оболочки носовой полости) терапии дезлоратадином над таковой при применении плацебо. Согласно полученным данным, считают, что рекомендация о применении дезлоратадина при лечении АР соответствует *уровню доказательности Ia* [12]. Результаты исследования (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02507635) эффективности антигистаминных препаратов у больных со стойким аллергическим ринитом и риском развития бронхиальной астмы

через 1,5 года показали, что четырехнедельная терапия дезлоратадином способствует угасанию всех клинических симптомов аллергического ринита и снижению концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови [23]. Jean Bousquet и соавт. [24] на основании результатов проведенного 12-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого проспективного исследования (Aerius Control: Clinical and Evaluative Profile of Treatment 2; NCT00405964) эффективности терапии дезлоратадином в суточной дозе 5 мг у больных со средней или выраженной тяжестью АР показали, что применение данного антигистаминного препарата способствует не только снижению степени проявления клинических признаков заболевания, но и повышению качества жизни пациентов.

Согласно последнему пересмотру протокола лечения АР, эксперты рекомендуют применять антигистаминные препараты внутрь совместно с интраназальными кортикостероидами в терапии сезонного (*уровень доказательности Ia*) и многолетнего хронического АР (*уровень доказательности Ib*) [28].

Несколько групп исследователей продемонстрировали, что применение дезлоратадина при лечении АР у детей характеризуется высоким уровнем эффективности и безопасности [10, 11, 16, 40].

Согласно результатам открытого наблюдательного многоцентрового исследования, проведенного Paolo Tassinari и соавт. [78], дезлоратадин хорошо переносится больными детьми и является эффективным и безопасным выбором для терапии многолетнего или сезонного АР у детей. Терапия дезлоратадином достоверно уменьшает заложенность носа, активность ринореи, носовой зуд и частоту чихания. Авторами подчеркивается, что монотерапия дезлоратадином и его сочетанием с кортикостероидами сопоставима по уровню эффективности. В то же время установлено, что комбинация дезлоратадина с преднизолоном позволяет эффективно контролировать острые периоды АР у детей и улучшать вентиляционную функцию носа [80].

Cristina Suárez-Castañón и соавт. [77] провели кросс-секционное ретроспективное исследование, посвященное анализу применения антиаллергических препаратов у детей до 14-летнего возраста. Авторы продемонстрировали, что при лечении АР

практические врачи наиболее часто используют дезлоратадин и цетиризин.

Метаанализ показал, что H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты и антагонисты лейкотриенового рецептора обладают сходными эффектами и безопасностью при лечении АР. Однако H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты более эффективны при дневных проявлениях АР (ринорее, зуде и чихании), тогда как антилейкотриеновые лекарственные средства более эффективны при ночных симптомах (трудности засыпания, ночные пробуждения и заложенность носа во время пробуждения) [84].

### Побочные эффекты терапии дезлоратадином

Vanesa González-Núñez и соавт. [45] на основании данных анализа многочисленных исследований продемонстрировали, что частота встречаемости неблагоприятных эффектов, индуцированных или связанных с применением дезлоратадина, не превышает вероятность побочных эффектов плацебо. Наиболее часто встречаются такие неблагоприятные явления, как фарингит, сухость во рту, острые респираторные инфекции, кашель, сонливость, чувство усталости, головная боль (табл. 5) [50, 75].

Как дезлоратадин, так и лоратадин не обладают канцерогенными свойствами [45].

Оценивая в целом вероятность развития неблагоприятных эффектов, можно считать, что дезлоратадин характеризуется хорошим профилем безопасности во время его использования как у взрослых, так и у детей.

### Заключение

Таким образом, дезлоратадин — H<sub>1</sub>-антигистаминный препарат II поколения — обладает высоким профилем эффективности, безопасности и переносимости при лечении аллергического ринита у детей. Дезлоратадин является мощным и селективным по отношению к H<sub>1</sub>-рецепторам обратным агонистом с самым продолжительным периодом полураспада, который ингибирует раннюю и позднюю фазу иммунного ответа на воздействие причинно-значимого аллергена. Дезлоратадин не только эффективно подавляет гистаминассоциированные клинические проявления, но и ингибирует активность воспалительного процесса за счет снижения активности фактора транскрипции NF- $\kappa$ B.

**Таблица 5. Частота встречаемости побочных эффектов при лечении дезлоратадином у взрослых и подростков, % [45]**

Неблагоприятное событие	Плацебо (n = 1,652)	Дезлоратадин (5 мг в сутки) (n = 1,655)
Фарингит	2,0	4,1
Сухость во рту	1,9	3,0
Сонливость	1,8	2,1
Миалгия	1,8	2,1
Дисменорея	1,6	2,1
Повышенная утомляемость	1,2	2,1

Терапия дезлоратадином больных с аллергическим ринитом эффективно подавляет клинические проявления (ринорею, зуд в носовой полости, чихание) аллергического ринита у детей. Применение дезлоратадина безопасно, не сопровождается кардиотоксическим, седативным эффектами, когнитивными и психомоторными нарушениями. Дезлоратадин можно считать препаратом первого выбора при лечении аллергического ринита у детей.

## References

1. Abaturov AE, Borisova TP. The optimal choice of antihistamine medicine in allergic diseases in children. *Zdorov'e rebenka*. 2017;12(1):81-89. (in Russian).
2. Vishneva YeA. Application of nonsedative antihistamins at allergic pathology in children. *Desloratadine*. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2009;6(1):70-74. (in Russian).
3. Goriachkina LA. Modern antihistamines in the treatment of allergic diseases. *RMJ*. 2001;9(21):945-950. (in Russian).
4. Gushchin IS. Prospects for improving the anti-allergic effect of H1-antihistamines. *Lechaschi Vrach*. 2009;(5):64-67. (in Russian).
5. Emelyanov AV. Clinical use of H1-antihistamines. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(4):74-81. (in Russian).
6. Ilyna NI, Pavlova KS. Antihistamines, anti-inflammatory and anti-allergic properties of desloratadine. *Consilium Medicum*. 2015;17(3):79-83. (in Russian).
7. Karaulov AV. Antihistamines in treatment of allergic diseases in children: focus on desloratadin in allergic rinse. *Pharmateca*. 2012;(Suppl 3):64-67. (in Russian).
8. Leonova MV, Dvornikov AS, Skripkina PA, Minkina OV, Gaidina TA. Antihistamines in treatment of chronic urticaria. Review of modern recommendations. 2016;(19):48-57. (in Russian).
9. Leonova MV. Modern antihistamines: choice in abundance of drugs. *Pharmateca*. 2011;(10):26-31. (in Russian).
10. Petrov VI, Maljuzhinskaya NV, Shishimorov IN. Clinical efficiency of desloratadine therapy in children with persistent form of allergic rhinitis and its effect on bronchial asthma symptoms. *Saratovskij naučno-medicinskij žurnal*. 2010;6(1):073-076. (in Russian).
11. Prosekova EV, Turyanskaya AI, Netesova SYu, Sabynych VA. Efficiency of antihistamine medications for treatment of persistent allergic rhinitis in primary school children: clinical and immunological aspects. *Russian Allergy Journal*. 2016;(1):57-62. (in Russian).
12. Saigitov RT. Desloratadine in treatment of allergic rhinitis: results of randomized, placebo-controlled trial. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2008;7(1):82-91. (in Russian).
13. Svistushkin VM, Starostina SV. Modern approaches to systemic therapy of allergic rhinitis. *RMJ*. 2016;24(4):240-244. (in Russian).
14. Tataourshikova NS. Desloratadine is a modern effective treatment for allergic rhinitis. *Pharmateca*. 2013;(263):66-68. (in Russian).
15. Umanets TR. Bronchial asthma and allergic rhinitis: ways to optimize the compliance and effectiveness of treatment. *Astma ta alergija*. 2015;(1):61-64. (in Russian).
16. Fajzullina RM, Guseva YeD. Efficacy of desloratadine treatment of children with allergic rhinitis. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2015;14(5):597-599. (in Russian).
17. Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy*. 2004 Sep;34(9):1342-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02026.x.
18. Anthes JC, Gilchrist H, Richard C, et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H(1) receptor. *Eur J Pharmacol*. 2002 Aug 9;449(3):229-37. doi: 10.1016/S0014-2999(02)02049-6.
19. Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol*. 2001 Nov;60(5):1133-42. doi: 10.1124/mol.60.5.1133.
20. Barecki ME, Casciano CN, Johnson WW, Clement RP. In vitro characterization of the inhibition profile of loratadine, desloratadine, and 3-OH-desloratadine for five human cytochrome P-450 enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2001 Sep;29(9):1173-5. PMID: 11502723.
21. Berger WE. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. *Drug Saf*. 2005;28(12):1101-18. PMID: 16329713.
22. Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin*. 2004 Dec;20(12):1959-65. doi: 10.1185/030079904X14148.
23. Boçsan CI, Bujor AI, Miron N, Vesa ŞC, Deleanu D, Buzoianu AD. In vivo anti-inflammatory effect of H1 antihistamines in allergic rhinitis: a randomized clinical trial. *Balkan Med J*. 2015 Oct;32(4):352-8. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15884.
24. Bousquet J, Zuberbier T, Canonica GW, Fokkens WJ, Gopalan G, Shekar T. Randomized controlled trial of desloratadine for persistent allergic rhinitis: correlations between symptom improvement and quality of life. *Allergy Asthma Proc*. 2013 May-Jun;34(3):274-82. doi: 10.2500/aap.2013.34.3668.
25. Bousquet J, Bindsløv-Jensen C, Canonica GW, et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy*. 2004;59(Suppl 77):4-16. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00577.x.
26. 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 Mar;58(3):192-7. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00054.x.
27. Bożek A. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly. *Drugs Aging*. 2017 Jan;34(1):21-28. doi: 10.1007/s40266-016-0425-7.
28. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
29. Camelo-Nunes IC. New antihistamines: a critical view. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Nov;82(5 Suppl):S173-80. doi: 10.2223/JPED.1552.
30. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rndoón C. Local Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016 May;36(2):321-32. doi: 10.1016/j.iaac.2015.12.008.
31. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and anti-allergic properties of the nonsedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J*. 2011 Feb;4(2):47-53. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182093e19.
32. Chen M, Xu S, Zhou P, He G, Jie Q, Wu Y. Desloratadine citrate disodium injection, a potent histamine H(1) receptor antagonist, inhibits chemokine production in ovalbumin-induced allergic rhinitis guinea pig model and histamine-induced human nasal epithelial cells via inhibiting the ERK1/2 and NF-kappa B signal cascades. *Eur J Pharmacol*. 2015 Nov 15;767:98-107. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.10.014.
33. Church DS, Church MK. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J*. 2011 Mar;4(3 Suppl):S22-7. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181f385d9.
34. Church MK. Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:321-331. doi: 10.1007/164\_2016\_85.
35. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol*. 2013 May;58(3):219-24. doi: 10.4103/0019-5154.110832.
36. Church MK, Maurer M. Antihistamines. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:302-10. doi: 10.1159/000359963.
37. Ciebiada M, Barylski M, Gorska Ciebiada M. Nasal eosinophilia and serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Mar-Apr;27(2):e58-62. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3881.
38. Cyr MM, Hayes LM, Crawford L, Baatjes AJ, Keith PK, Denburg JA. 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 Nov;138(3):209-16. doi: 10.1159/000088721.
39. Di Sciascio MB, Vianale G, Verna N, et al. Eosinophil recruiting chemokines are down-regulated in peripheral blood mononuclear cells of allergic patients treated with deflazacort or desloratadine.

- Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007 Oct-Dec;20(4):745-51. doi: 10.1177/039463200702000410.
40. Dizdar EA, Sekerel BE, Keskin O, et al. The effect of regular versus on-demand desloratadine treatment in children with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Jun;71(6):843-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.02.003.
41. Fischer MJ, Paulussen JJ, de Mol NJ, Janssen LH. Dual effect of the anti-allergic astemizole on Ca<sup>2+</sup> fluxes in rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells: release of Ca<sup>2+</sup> from intracellular stores and inhibition of Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> influx. *Biochem Pharmacol.* 1998 Apr 15;55(8):1255-62. doi: 10.1016/S0006-2952(97)00600-X.
42. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015 Jun;100(3):122-31. doi: 10.1136/archdischild-2013-304446.
43. Gauvreau GM, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Allergen-induced airway responses. *Eur Respir J.* 2015 Sep;46(3):819-31. doi: 10.1183/13993003.00536-2015.
44. Gillman S, Gillard M, Benedetti MS. The concept of substitution of receptors as a predictor of the clinical effectiveness of the drug: a comparative analysis of second-generation H1-receptor blockers. *Sovremennaya Pediatriya.* 2015;(69):29-35. (in Russian).
45. González-Núñez V, Valero A, Mullol J. Safety evaluation of desloratadine in allergic rhinitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 May;12(3):445-453. doi: 10.1517/14740338.2013.788148.
46. Grützkau A, Smorodchenko A, Lippert U, Kirchhof L, Artuc M, Henz BM. LAMP-1 and LAMP-2, but not LAMP-3, are reliable markers for activation-induced secretion of human mast cells. *Cytometry A.* 2004 Sep;61(1):62-68. doi: 10.1002/cyto.a.20068.
47. Incorvaia C, Fuiano N, Martignago I, Gritti BL, Ridolo E. Local allergic rhinitis: evolution of concepts. *Clin Transl Allergy.* 2017 Nov 2;7:38. doi: 10.1186/s13601-017-0174-7.
48. Kashiwakura JI, Ando T, Kawakami T. Role of Histamine-releasing Factor in Allergic Inflammatory Reactions. *Yakugaku Zasshi.* 2017;137(5):517-521. doi: 10.1248/yakushi.16-00239-3. (in Japanese).
49. Kazmi F, Yerino P, Barbara JE, Parkinson A. Further Characterization of the Metabolism of Desloratadine and Its Cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase Inhibition Potential: Identification of Desloratadine as a Relatively Selective UGT2B10 Inhibitor. *Drug Metab Dispos.* 2015 Sep;43(9):1294-302. doi: 10.1124/dmd.115.065011.
50. Kim K, Sussman G, Hébert J, Lumry W, Lutsky B, Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Mar;96(3):460-5. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60914-3.
51. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A, DuBuske L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. *Allergy.* 2005 Jan;60(1):80-5. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00642.x.
52. Layton D, Wilton L, Shakir SA. Examining the tolerability of the non-sedating antihistamine desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf.* 2009;32(2):169-79. doi: 10.2165/00002018-200932020-00009.
53. Lee KS, Yu J, Shim D, et al. Local Immune Responses in Children and Adults with Allergic and Nonallergic Rhinitis. *PLoS One.* 2016 Jun 9;11(6):e0156979. doi: 10.1371/journal.pone.0156979.
54. Leurs R, Church MK, Tagliatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy.* 2002 Apr;32(4):489-98. doi: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x.
55. Lippert U, Möller A, Welker P, Artuc M, Henz BM. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists. *Exp Dermatol.* 2000 Apr;9(2):118-24. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009002118.x.
56. London NR Jr, Tharakan A, Ramanathan MJR. The role of innate immunity and aeroallergens in chronic rhinosinusitis. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016;79:69-77. doi: 10.1159/000445132.
57. Matsubara M, Tamura T, Ohmori K, Hasegawa K. Histamine H1 receptor antagonist blocks histamine-induced proinflammatory cytokine production through inhibition of Ca<sup>2+</sup>-dependent protein kinase C, Raf/MEK/ERK and IKK/I kappa B/NF-kappa B signal cascades. *Biochem Pharmacol.* 2005 Feb 1;69(3):433-49. doi: 10.1016/j.bcp.2004.10.006.
58. Miyake K, Karasuyama H. Emerging roles of basophils in allergic inflammation. *Allergol Int.* 2017 Jul;66(3):382-391. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.007.
59. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004 Aug;18(4):399-411. doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00254.x.
60. Monczor F, Fernandez N, Fitzsimons CP, Shayo C, Davio C. Antihistaminergics and inverse agonism: potential therapeutic applications. *Eur J Pharmacol.* 2013 Sep 5;715(1-3):26-32. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.06.027.
61. Moneret-Vautrin DA, de Chillou C, Codreanu A. Long QT syndrome in a patient with allergic rhinoconjunctivitis and auto-immune diabetes: focus on the choice of anti-H1 drugs. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006 Dec;38(10):347-50. PMID: 17274518.
62. Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO, Sene D, Bergmann JF. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacol Res.* 2017 Apr;118:82-92. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.038.
63. Mullol J, de Borja Callejas F, Martínez-Antón MA, et al. Mometasone and desloratadine additive effect on eosinophil survival and cytokine secretion from epithelial cells. *Respir Res.* 2011 Feb 27;12:23. doi: 10.1186/1465-9921-12-23.
64. Numminen J. Allergic rhinitis. *Duodecim.* 2017;133(5):473-8. PMID: 29205994.
65. Panula P, Cahzot PL, Cowart M, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacol Rev.* 2015 Jul;67(3):601-55. doi: 10.1124/pr.114.010249.
66. Paško P, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Palimonka K, Marcinkowska M, Owczarek D. Second generation H1 - antihistamines interaction with food and alcohol-A systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2017 Sep;93:27-39. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.008.
67. Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 Sep;4 (Suppl 2):S35-40. doi: 10.1002/alr.21381.
68. Rondón C, Campo P, Toggias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun;129(6):1460-7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.032.
69. Rondón C, Romero JJ, López S, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Apr;119(4):899-905. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.006.
70. Rosenwasser LJ. Current understanding of the pathophysiology of allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 Aug;31(3):433-9. doi: 10.1016/j.iac.2011.05.009.
71. Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017 Nov 2. pii: S1808-8694(17)30187-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.10.006.
72. Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, Kreutner W. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Clin Exp Allergy.* 2001 Sep;31(9):1369-77. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01130.x.
73. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(2):197-206. doi: 10.1177/0194599814562166.
74. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-43. doi: 10.1177/0194599814561600.
75. Simons FE, Prenner BM, Finn A Jr; Desloratadine Study Group. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Mar;111(3):617-22. PMID: 12642846.
76. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J.* 2008 Sep;1(9):145-55. doi: 10.1097/WOX.0b013e318186fb3a.
77. Suárez-Castañón C, Modroño-Riño G, Solís-Sánchez G. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 Sep-Oct;45(5):506-507. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.012.
78. Tassinari P, Suárez NR, Centeno J, et al. Desloratadine therapy improves allergic rhinitis symptoms in latin american children

aged 6 to 12 years. *World Allergy Organ J.* 2009 Apr;2(4):42-8. doi: 10.1097/WOX.0b013e31819cdfdb.

79. Varshney J, Varshney H. Allergic Rhinitis: an Overview. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jun;67(2):143-9. doi: 10.1007/s12070-015-0828-5.

80. Wandalsen GF, Miranda C, Ensina LF, et al. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017 Nov-Dec;83(6):633-639. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.08.009.

81. Wang XY, Lim-Jurado M, Prepageran N, Tantilipikorn P, Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Apr 13;12:585-97. doi: 10.2147/TCRM.S105189.

82. Weller K, Maurer M. Desloratadine inhibits human skin mast cell activation and histamine release. *J Invest Dermatol.* 2009 Nov;129(11):2723-6. doi: 10.1038/jid.2009.134.

83. Wilken JA, Daly AF, Sullivan CL, Kim H. Desloratadine for allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2006 Mar;2(2):209-24. doi: 10.1586/1744666X.2.2.209.

84. Xu Y, Zhang J, Wang J. The efficacy and safety of selective H<sub>1</sub>-antihistamine versus leukotriene receptor antagonist for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Nov 10;9(11):e112815. doi: 10.1371/journal.pone.0112815.

85. Yamanishi Y, Miyake K, Iki M, Tsutsui H, Karasuyama H. Recent advances in understanding basophil-mediated Th2 immune responses. *Immunol Rev.* 2017 Jul;278(1):237-245. doi: 10.1111/imr.12548.

86. Yuan X, Ghosh A, Jie Q, He G, Wu Y. Effects of desloratadine citrate disodium injection on rat models of ovalbumin-induced allergic rhinitis: involvement of T-cell responses modulation. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015 Dec;5(12):1170-6. doi: 10.1002/alr.21594.

87. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticarial. *Allergy.* 2006 Mar;61(3):321-31. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00962.x.

Получено 15.01.2018 ■

Абатуров О.Є., Кривуша О.Л., Бабич В.Л.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

### Антигістамінні препарати для лікування алергічного риніту в дітей

**Резюме.** В огляді літератури подані сучасні відомості щодо клінічної ефективності, безпеки та переносимості класичного представника другого покоління H<sub>1</sub>-антигістамінних препаратів дезлоратадину при лікуванні алергічного риніту в дітей. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar. Надана коротка характеристика фармакокінетики та фармакодинаміки дезлоратадину, що є потужним і селективним щодо H<sub>1</sub>-рецепторів зворотним агоністом із найтривалішим періодом напіврозпаду, який не проникає через гематоенцефа-

лічний бар'єр і не має седативної дії. Акцентовано увагу на здатності дезлоратадину не тільки ефективно пригнічувати гістамінасоційовані клінічні прояви алергічного риніту, але й пригнічувати активність запального процесу за рахунок зниження активності фактора транскрипції NF-κB. У наукових дослідженнях показана висока ефективність дезлоратадину в купіруванні клінічних проявів алергічного риніту в дітей та вказано на хороший профіль безпеки під час його використання.

**Ключові слова:** H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати; дезлоратадин; алергічний риніт; діти; огляд

A.E. Abatur, E.L. Krivusha, V.L. Babich

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Antihistamines in the treatment of allergic rhinitis in children

**Abstract.** The review of the literature provides current information about the clinical efficacy, safety and tolerability of the classic second-generation H<sub>1</sub>-antihistamine, desloratadine, in the treatment of allergic rhinitis in children. For writing the article, we used such databases, as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar. A brief description of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, which is a potent and selective inverse agonist for H<sub>1</sub>-receptors, with the longest half-life, does not penetrate the blood-brain barrier and does not have a

sedative effect. Attention is focused on the ability of desloratadine not only to effectively inhibit histamine-associated clinical manifestations of allergic rhinitis, but also to inhibit the activity of the inflammatory process by decreasing the activity of transcription nuclear factor kappa B. Scientific studies demonstrate a high efficacy of desloratadine in the relief of clinical manifestations of allergic rhinitis in children and a good safety profile during its use.

**Keywords:** H<sub>1</sub>-antihistamines; desloratadine; allergic rhinitis; children; review