

А.В. Караулов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Лечение аллергического ринита у детей: выбор антигистаминного препарата и необходимость проведения дальнейших исследований

Contacts:

Karaulov Aleksandr Viktorovich, Doctor of Medical Science, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergy at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University SBEI HPE, MH RF

Address: 8 Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119992, Tel.: (495) 395-64-97, e-mail: drkaraulov@mail.ru

Article received: 20.11.2013, Accepted for publication: 23.12.2013

В обзоре литературы проводится анализ результатов исследований о лечении аллергического ринита у детей с позиций доказательной медицины. Оральные антигистаминные препараты, наряду с интраназальными глюкокортикоидами, являются препаратами первой линии терапии аллергического ринита, хотя последние более эффективны для устранения заложенности носа. Рассматриваются применяемые в настоящее время в медицинской практике антигистаминные препараты I и II поколения. Подчеркиваются преимущества неседативных антигистаминных препаратов II поколения, в особенности т.н. активных метаболитов (фексофенадин, цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин). Подробно представлены данные по лоратадину и дезлоратадину как по одним из наиболее эффективных препаратов у детей с аллергическим ринитом. Обсуждаются возможные направления исследований по обеспечению эффективного контроля аллергического воспаления у детей, резистентных к лекарственным препаратам.

Ключевые слова: аллергический ринит у детей, антигистаминные препараты, лоратадин, дезлоратадин.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 67–72)

Одна из наиболее распространенных аллергических болезней у детей — аллергический ринит (АР). Это заболевание характеризуется IgE-опосредованным воспалением, которое развивается в результате попадания аллергенов на слизистую оболочку носа, и наличием следующих симптомов: зуд в полости носа, повторяющиеся чихания, выделения из носа и его заложенность, нередко — anosmia [1].

АР относится к широко распространенным заболеваниям, поражающим 10–25% населения большинства

стран мира. Существуют определенные особенности распространенности, диагностики и лечения АР у детей, обобщенные осенью 2013 г. группой ведущих экспертов Европейской академии алергологии и клинической иммунологии [2].

Исследование распространенности симптомов АР и бронхиальной астмы у детей (ISAAC) показало, что 8,5% (от 1,8 до 20,4%) детей в возрасте 6–7 лет и 14,6% (от 1,4 до 33,3%) детей в возрасте 13–14 лет имеют симптомы АР [3]. По данным наших собственных

A.V. Karaulov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Treatment of Allergic Rhinitis in Children: Selection of Antihistamine Drug and Necessity of Further Investigations

This literature review contains analysis of research results on treatment of allergic rhinitis in children according to the evidence-based medicine. Oral and intranasal antihistamine drugs along with intranasal steroids are the first-line drugs for treatment of allergic rhinitis, although the latter are more efficient in suppression of nasal stuffiness. First- and second-generation antihistamine agents used nowadays in medical practice are discussed in the article. The advantages of non-sedative 2d-generation antihistamine drugs, especially so called active metabolites (fexofenadine, cetirizine, levocetirizine, desloratadine) are emphasized. The data on loratadine and desloratadine as ones of the most effective drugs in childhood allergic rhinitis are shown in detail. The possible directions for the further investigations in order to provide effective control over allergic inflammation in children resistant to medicinal agents are discussed.

Key words: allergic rhinitis in children, antihistamine drugs, loratadine, desloratadine.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (6): 67–72)

исследований в г. Москве, среди детей от 1,5 до 4 лет распространенность АР составляет 9,9% [4]. Наиболее низкие показатели распространенности АР у детей выявлены в Индонезии, Грузии, Греции, наиболее высокие — в Австралии, Великобритании, Латинской Америке и США. В возрастной группе до 5 лет распространенность АР ниже, чем среди школьников и подростков; подъем заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте [5]. Однако статистические данные о заболеваемости АР, основанные на обращаемости пациентов, не отражают истинной распространенности этой патологии, т. к. не учитывают тех, кто не обратился за медицинской помощью, а также больных, у которых АР не был правильно диагностирован [6]. От 50 до 75% детей с АР страдают астмой, у 76% детей с впервые диагностируемой астмой был выявлен АР [2]. Другими самыми распространенными сопутствующими заболеваниями являются атопический дерматит, аллергический конъюнктивит, риносинуситы и нарушения сна и слуха [2, 4].

В основе развития АР лежит IgE-опосредованная реакция, сопровождающаяся воспалением слизистой оболочки носа различной интенсивности. Как и при атопической бронхиальной астме, изменения слизистой оболочки полости носа и бронхов при этих заболеваниях поддерживаются эозинофилами, лимфоцитами, тучными клетками, базофилами и эндотелиальными клетками [7]. Очень важен тот факт, что и для атопической бронхиальной астмы и для АР характерен единый спектр провоспалительных медиаторов (гистамин, лейкотриены, простагландины), цитокинов T_{H2} лимфоцитов (ИЛ 4, 5, 13), хемокинов и молекул адгезии. Аллергены, вызывающие ринит, могут выступать в качестве триггеров и по отношению к слизистой оболочке бронхов [8].

Международной ассоциацией по АР (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Initiative, ARIA) совместно с экспертами Всемирной организации здравоохранения предложено классифицировать АР в зависимости от характера течения заболевания (интермиттирующий — симптомы беспокоят менее 4 сут в нед или менее 4 нед в году; персистирующий — симптомы беспокоят более 4 сут в нед или более 4 нед в году) и тяжести его симптомов (легкое или умеренное/тяжелое течение). Различают сезонный (пациенты, чувствительные к пыльцевым и грибковым аллергенам) и круглогодичный (пациенты с чувствительностью к бытовым, плесневым, профессиональным и эпидермальным аллергенам) АР. В течении АР выделяют 2 стадии: обострение и ремиссию.

Слизистая оболочка носа при АР поражается с двух сторон его полости. Чихание развивается внезапно, в виде пароксизмов, от 5–7 до 20–30 толчков подряд. При ринорее обильное выделение водянистого секрета приводит к гиперемии, раздражению кожи крыльев носа и верхней губы. Аллергический отек слизистой оболочки полости носа объясняет возникновение заложенности носа; это приводит к сужению просвета воздухоносных путей, затруднению носового дыхания или даже его полному отсутствию. Отек слизистой оболочки полости носа ведет к снижению слуха, обоняния, появлению головной боли. Симптомы АР наиболее интенсивно выражены в утренний период, сразу после пробуждения. Это происходит не только из-за максимальной концентрации пыли в воздухе именно в это время, но и под влиянием циркадных (суточных) ритмов. Возможное объяснение этого явления — увеличение содержания гистамина и других провоспалительных медиаторов в утренние часы. Однако

утренние симптомы снижают качество жизни пациентов с АР и в течение дня. Обычно пациенты, страдающие от утренних симптомов ринита, отмечают усталость и раздражительность на протяжении всего дня [9]. АР может оказывать существенное негативное влияние на качество жизни ребенка, в т. ч. при легком его течении. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость ранней диагностики и адекватного лечения заболевания у детей данной возрастной группы для предотвращения прогрессирования болезни и нарастания распространенности числа сочетанных форм.

Главной целью фармакотерапии АР является круглосуточный контроль симптомов заболевания при однократном суточном приеме препарата. Учитывая тот факт, что гистамин играет основную роль в патофизиологии АР, блокаторы H_1 -рецепторов являются важнейшим звеном фармакотерапии АР. В современных рекомендациях группы ARIA–BO3 H_1 -антигистаминные препараты II поколения без седативного эффекта рекомендованы всем пациентам с АР независимо от характера (интермиттирующий или персистирующий) и тяжести течения заболевания (легкое или умеренное/тяжелое). Другими словами, антигистаминные препараты должны оставаться в составе комплексной терапии при среднетяжелом и тяжелом течении АР наряду с топическими интраназальными глюкокортикоидами [10].

АР — системное заболевание, поэтому значительная часть пациентов имеют гиперреактивность бронхов или бронхиальную астму. В связи с этим регулярное применение антигистаминных препаратов может обеспечивать более эффективный контроль астмы и повышенной реактивности бронхов. Кроме того, комбинированная терапия антигистаминными препаратами и интраназальными глюкокортикоидами может способствовать достижению клинического эффекта при использовании более низких доз гормонов при том, что симптомы заложенности носа наиболее эффективно контролируются интраназальными глюкокортикоидами [2]. Однако по результатам 11 плацебоконтролируемых исследований, которые включали объективную оценку заложенности носа, применение дезлоратадина, фексофенадина и левоцетиризина было связано с облегчением симптома заложенности носа [11].

ARIA рекомендует антагонисты лейкотриеновых рецепторов у детей с сезонным АР и у детей дошкольного возраста с персистирующим АР [29]. Обоснованием данной рекомендации является высокий профиль безопасности и хорошая переносимость монотелукаста. ARIA также считает интраназальные глюкокортикоиды предпочтительными при лечении заложенности носа средней и тяжелой степени выраженности. Исследования также показали, что интраназальное применение мометазона фуората не вызывает задержку роста детей и не обладает другими возможными системными побочными действиями [12].

В последних рекомендациях Европейской академии иммунологии и аллергологии от 2013 г. предложена ступенчатая терапия АР [2]. В частности, предложено начинать лечение с антигистаминных средств как препаратов 1-й линии. При неудовлетворительной эффективности целесообразен переход на назальные глюкокортикоиды, в случае отсутствия должной эффективности которых рекомендовано добавление к ним антигистаминных препаратов и антагонистов лейкотриенов. Предложенная ступенчатая терапия с применением антигистаминного

препарата на каждой ступени расценивается нами как целесообразная.

В настоящее время антигистаминные препараты широко используют для контроля симптомов АР. Для купирования аллергических реакций важную роль играют антигистаминные препараты, обладающие способностью связывать H_1 -гистаминовые рецепторы и обеспечивающие блокаду активности гистамина. Известно, что на 1 молекулу белка с антигистаминными свойствами прикрепляется 11 молекул гистамина. Связанный с белком гистамин неактивен и не вызывает воспалительной реакции, но эта связь нестойкая, и под действием различных факторов она разрывается, в результате чего образуется свободный гистамин. Повышение его концентрации в организме осуществляется как при IgE-зависимых аллергических реакциях (гиперчувствительности немедленного типа), так и вследствие неиммунологических стимулов, приводящих к повышенной активности тучных клеток и базофилов [13].

Применение антигистаминных препаратов первого поколения может повлечь за собой возникновение множества неблагоприятных побочных эффектов, как, например, негативное влияние на центральную нервную систему (блокада центральных H_1 - и М-холинорецепторов), результирующее в снижении когнитивных функций и выраженном седативном эффекте, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей. Атропиноподобное действие (сухость слизистых оболочек, повышение вязкости бронхиального секрета) противопоказано при бронхиальной астме; вероятность снижения тонуса гладкой мускулатуры ограничивает их использование при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. К отрицательным явлениям относят и тахифилаксию — снижение клинической эффективности препарата при его длительном применении. Низкое сродство антигистаминных препаратов первого поколения к H_1 -гистаминовым рецепторам обуславливает необходимость назначения высоких доз для достижения клинического эффекта и частого приема препаратов. H_1 -антигистаминные препараты II поколения характеризуются большей безопасностью, включая уменьшение (левоцетиризин, цетиризин, рупатадин) или отсутствие в рекомендованных дозах (дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин) седативного действия, отсутствие антихолинергических эффектов и низкую вероятность или отсутствие клинически значимого (дезлоратадин) взаимодействия с лекарственными веществами и пищевыми продуктами. Важно отметить, что распространенная у педиатров практика чередования препаратов I (вечером перед сном) и II поколения (утром) неоправдана. При назначении антигистаминных препаратов важно учитывать соотношение риска и пользы, поскольку эти средства предназначены для лечения нежизнеугрожающих состояний. Важно также учитывать, что симптомы АР (чихание, слезотечение, зуд и т.д.) оказывают негативное влияние на способность детей к обучению в школе. В то же время современные возможности терапии ринита позволяют полностью нивелировать негативное влияние этого заболевания. Препараты для лечения АР необходимо выбирать правильно. Доказано, что препараты I поколения не улучшают обучаемость детей с АР, а наоборот, по данным контролируемых исследований, оказывают негативное влияние на способность детей к обучению, что является следствием их проникновения в центральную нервную систему [14].

В педиатрической практике рекомендовано применение препаратов II поколения, не вызывающих сонливости. К одним из первых наиболее изученных препаратов относится лоратадин (Кларитин). Последний является оригинальным препаратом лоратадина. Он не вызывает сонливости, действует более 24 ч. Средство показало свою эффективность и высокий профиль безопасности во многих рандомизированных исследованиях [15]; высокий профиль безопасности продемонстрирован в клинических исследованиях в дозировке 5, 10 и 40 мг, что превышает рекомендованную дозу в 4 раза. В этих исследованиях не отмечено антихолинергического эффекта или какого-либо значимого изменения в лабораторных показателях. Профиль безопасности лоратадина сравним с плацебо, в то время как эффективность сравнима с такими препаратами I поколения, как клемастин [16]. Высокий профиль безопасности является логическим следствием возможности применения данного препарата (с осторожностью) у беременных. Кларитин был успешно протестирован у пилотов гражданских и военных самолетов [17]. Также доказано, что он не оказывает влияния на способность к управлению транспортом. Особого внимания требует факт законодательно закреплённой разницы между оригинальным препаратом и его производными (дженериками). Эффективность и безопасность оригинальных препаратов подтверждается результатами полноценных доклинических и клинических исследований. По общему правилу, дженерики регистрируют по упрощённой схеме на основании результатов исследований биоэквивалентности. При исследованиях биоэквивалентности допустимы отклонения основных показателей дженерика от таковых оригинального препарата в установленных рамках. Результаты клинических исследований наглядно демонстрируют разницу между оригинальным лоратадином и его дженериками: препараты в разной степени влияют на проявления круглогодичного АР [18]. Абсолютным предубеждением является опасение некоторых педиатров аллергенности лоратадина в форме сиропа. Важно помнить, что аллергия на сладкое не означает наличие аллергии на сахарозу. Сироп продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в контролируемых клинических испытаниях с участием детей [19].

Особого внимания заслуживает недавно зарегистрированный в России препарат рупатадин. Он был впервые зарегистрирован в Испании около 10 лет назад, обладает свойством блокировать PAF-рецепторы [20], однако в клинических исследованиях рупатадин не продемонстрировал статистически значимого превосходства в лечении АР над такими препаратами, как эбастин, цетиризин, лоратадин [20]. При выборе рупатадина необходимо учитывать лекарственные взаимодействия препарата с кетоконазолом, эритромицином и любыми другими средствами, подвергающимися метаболизму в печени (изоферментом CYP3A4 цитохрома P450), вследствие того, что рупатадин не является активным метаболитом. Важно также помнить, что препарат нельзя назначать детям младше 12 лет.

Группой ARIA-BO3 сформулирован ряд требований к фармакологическим и фармакокинетическим свойствам H_1 -антигистаминных препаратов:

- селективная блокада ими H_1 -рецепторов;
- высокий антиаллергический эффект;
- быстрое наступление клинического эффекта;
- продолжительность действия 24 ч;

- отсутствие тахифилаксии (возможность длительного применения без снижения клинической эффективности);
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами.

Были также выдвинуты дополнительные требования к безопасности применения H_1 -блокаторов, заключающиеся в отсутствии у них:

- седации и влияния на познавательные и психомоторные функции;
- атропиноподобного действия;
- эффекта увеличения массы тела;
- кардиотоксических эффектов.

Всем выше перечисленным критериям для H_1 -антигистаминных препаратов, применяющихся в лечении АР, соответствует дезлоратадин (далее речь об оригинальном препарате Эриус). Дезлоратадин — это первичный активный метаболит лоратадина, селективного блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения. Дезлоратадин обладает сходными фармакодинамическими свойствами, однако по активности превосходит другие препараты этой группы в 2,5–4 раза [21, 22]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что наличие антигистаминного, противоаллергического и противовоспалительного эффекта, высокая селективность и аффинность к H_1 -гистаминовым рецепторам определяют высокую эффективность дезлоратадина при АР, в частности в отношении заложенности носа, ринореи, зуда глаз, носа, чихания и слезотечения. Селективность препарата подтверждают результаты плацебоконтролируемых фармакологических и клинических наблюдений, в которых он не вызывал антихолинергических симптомов. Дезлоратадин обладает дополнительными антиаллергическими эффектами, не связанными с блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов: ингибирует экспрессию молекул адгезии, выработку и высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, факторов хемотаксиса эозинофилов. Антиаллергические и противовоспалительные свойства существенно повышают системные возможности дезлоратадина в лечении как острых аллергических реакций, так и хронических аллергических болезней на системном уровне. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, не оказывает седативного действия и не угнетает психомоторные функции, не обладает антимиокардиальным и антихолинергическим эффектом, о чем свидетельствуют многочисленные доклинические и клинические исследования [23, 24]. Средство не взаимодействует с пищей, не метаболизируется системой цитохромов печени и не взаимодействует с белками транспортной системы, что сводит к минимуму возможность лекарственного взаимодействия. Дезлоратадин не вызывает тахифилаксии: при длительном применении достоверно сохраняет свою эффективность, купируя симптомы АР [25]. Он не вызывает удлинение интервала $Q-T$ и не влияет на другие параметры сердечной проводимости. Во всех исследованиях по эффективности он достоверно превосходил плацебо и уменьшал выраженность всех симптомов ринита (ринореи, зуда, чихания, заложенности носа и т.д.). Дезлоратадин имеет лучший профиль безопасности в своей группе при изучении частоты развития побочных эффектов, а также взаимодействия с пищей и лекарственными препаратами, что было показано при анализе 3 крупных рандомизированных исследований по изучению безопасности препарата в форме

сиропа у детей в возрасте 6–11 лет ($n = 486$) [13, 23]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании была изучена эффективность дезлоратадина в дозе 5 мг 1 раз/сут при АР у 331 пациента. Препарат достоверно уменьшал заложенность носа у больных АР. Положительный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (29 сут). Данные 2 других рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований подтвердили высокую эффективность дезлоратадина у больных АР на протяжении всего периода лечения (4 нед), что свидетельствует об отсутствии у препарата эффекта тахифилаксии.

Средство удовлетворяет всем современным критериям группы ARIA–BOЗ для H_1 -антигистаминных препаратов, применяющихся в лечении АР, обеспечивает эффективное облегчение назальных и неназальных симптомов АР на протяжении 24 ч, включая утренние часы, когда эти симптомы наиболее выражены. Однократный прием и наличие двух форм выпуска (таблетки и сироп) позволяют пациентам более тщательно следовать рекомендациям врача, что повышает эффективность терапии. Дезлоратадин имеет лучшие показатели по безопасности в группе антигистаминных препаратов II поколения с точки зрения частоты развития побочных эффектов, а также взаимодействия с пищей и лекарственными препаратами. В клинических наблюдениях показано, что в случае сочетания атопической бронхиальной астмы с АР действие дезлоратадина распространяется не только на симптомы ринита, но и на клиническое течение астмы, приводя к улучшению показателей функции внешнего дыхания и уменьшению потребности в противоастматических средствах (β_2 -агонистах). В многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, оценивавших степень выраженности назальных и неназальных симптомов АР и астмы (кашель, удушье, затрудненное дыхание), показали, что помимо значительного облегчения симптомов АР дезлоратадин опосредованно уменьшает выраженность симптомов астмы [13, 24]. Препарат вызывал существенное снижение суммарного индекса симптомов астмы на 1–2-й ($p = 0,003$) и 1–4-й нед ($p = 0,022$) по сравнению с плацебо. Противоастматический эффект наблюдался уже через 12 ч после приема 1-й дозы препарата. По сравнению с плацебо применение дезлоратадина привело к снижению потребности в ингаляциях β_2 -агонистов. Среднее число ингаляций β_2 -агонистов в группах дезлоратадина и плацебо на 1–2-й нед снизилось на 14 и 7%, соответственно ($p < 0,001$), на 1–4-й нед — на 12 и 10% ($p = 0,003$). Уже в течение 12 ч после приема первой дозы дезлоратадина выявлено снижение суммарного индекса симптомов АР на 20,6% по сравнению с исходным против 7,2% в контрольной группе ($p < 0,001$).

Принимая во внимание тот факт, что дезлоратадин не оказывает седативного эффекта, не влияет на внимание, память, координацию движения и способность к обучению, он может быть рекомендован как препарат первого выбора у детей школьного возраста. Тяжесть течения АР и бронхиальной астмы тесно взаимосвязаны, поэтому адекватная терапия АР приводит к улучшению течения бронхиальной астмы, повышает эффективность ее лечения и улучшает качество жизни детей [26].

Вместе с тем клинический опыт убеждает в необходимости применения интраназальных глюкокортикоидов

при среднетяжелом и тяжелом течении АР, также как и их совместного применения с возможным добавлением антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Цетиризин и левоцетиризин являются активными метаболитами гидроксизина — препарата I поколения, что, возможно, и объясняет, что препараты вызывают сонливость в 4–6% случаев [5]. Лоратадин в форме сиропа можно применять у детей старше 2 лет, в длительных исследованиях подтверждены его эффективность и безопасность. Дезлоратадин в форме сиропа разрешен к применению у детей с 1 года. Возможно длительное применение фексофенадина: препарат во всех дозах (15, 30 и 60 мг) хорошо переносится и не оказывает седативного действия у детей, страдающих сезонным АР, что позволяет рекомендовать его при этом заболевании [27]. В плане профилактики нужно отметить возможность предотвращения развития симптомов АР с использованием инертной целлюлозы, которая создает естественный барьер, защищая дыхательные пути от попадания аллергена на слизистую оболочку носа и предотвращая аллергическую реакцию [28]. При назначении фексофенадина необходимо учитывать его лекарственные взаимодействия с эритромицином или кетоконазолом.

В заключении необходимо еще раз подчеркнуть недопустимость длительного применения антигистаминных препаратов I поколения ввиду угнетения когнитивной

сферы и нарушения сна. Препараты подавляют REM (rapid eye movement) фазу сна, после чего вызывают выраженный синдром отмены. Постепенно сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развивается тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ), что приводит к дневной сонливости, снижению дневной активности и нарушению когнитивной функции, что особенно опасно для детей вследствие существенного снижения способности школьников к обучению, нарушения концентрации внимания и памяти [6].

В настоящее время существует ряд нерешенных клинических задач, обуславливающих необходимость в проведении новых клинических исследований [2]. Целесообразно проведение двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по эффективности различных типов специфической иммунотерапии и их возможного влияния на развитие АР и перехода в астму. Важны также исследования мукозального иммунитета, в частности роли локальной продукции IgE в развитии АР у детей, роли вирусных инфекций в этиологии АР и развитии симптомов при экспозиции к аллергенам. И, наконец, требуется дальнейшая образовательная кампания, направленная на признание проблемы АР у детей как важнейшей проблемы здравоохранения.

REFERENCES

- Guschin I. S., Ilyina N. I., Polner S. A. *Allergichesky rinit. Posobiye dlya vrachev* [Allergic rhinitis. Manual for physicians]. Moscow, Institut Immunologii Publ., 2002. 68 p.
- Roberts G., Xatzipsalty M., Borrego L. M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013; 68: 1102–1116.
- Ant K., Pearce N., Anderson H. R. et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children. The international study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Phase Three. *Allergy*. 2009; 64: 123–148.
- Karaulov A. V., Sidorenko I. V., Bosenko Yu. A. Rasprostranennost i klinicheskiye osobennosti allergicheskogo rinita u detey 1,5–4 let [Prevalence and clinical features of allergic rhinitis in children of 1.5–4 year-olds]. *Rossyskiy allergologicheskiy zhurnal — Russian Allergology Journal*. 2007; 4: 42–47.
- Allergologiya i immunologiya* [Allergology and immunology]. Under the general editorship of A. A. Baranov and R. M. Khaitov. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii Publ., 2010. P. 75–91.
- Karaulov A. V., Sidorenko I. V., Zakharzhevskaya T. V., Treskunov V. K. Antigistaminnye preparaty v lechenii allergicheskikh zabolevaniy u detey [Antihistamines in treating allergic diseases in children]. *Rossyskiy allergologicheskiy zhurnal — Russian Allergology Journal*. 2005; 2: 81–83.
- Karaulov A. V. Novye kontseptsii razvitiya bronkhialnoy astmy: immunologicheskiye i geneticheskiye aspekty [New concepts of bronchial asthma development: Immunological and genetic aspects]. *Praktikuyushchiy vrach — Practicing physician*. 1998; 2: 3–5.
- Karaulov A. V. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* [Clinical Immunology and Allergology]. Moscow, MIA Publ., 2002. 651 p.
- Gevorkyan A. K., Tomilova A. Yu., Namazova L. S., Botvinyeva V. V. Allergicheskiy rinit: diagnostika i lecheniye [Allergic rhinitis: Diagnosis and treatment]. *Pediatricheskaya Farmakologiya — Pediatric Pharmacology*. 2008; 5 (1): 62–67.
- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (Suppl. 5): 147–334.
- 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; 3 (5): 921–944.
- Karaulov A. V., Sidorenko I. V. *Sovremennye protivallergicheskie sredstva v apteke* [Current Antiallergic Drugs in Pharmacy]. Moscow, MTsFER, 2006. 234 p.
- Bousquet J., Bindsev, Jensen C. et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines. Assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy*. 2004; 59 (Suppl. 77): 4–16.
- Vishnyova E. A., Alekseeva A. A., Gevorkyan A. K. Primeneniye dezloratadina pri allergicheskom rinite i sopushtvuyushchey bronkhialnoy astme u detey [Application of desloratadine in allergic rhinitis and concomitant bronchial asthma in children]. *Pediatricheskaya Farmakologiya — Pediatric Pharmacology*. 2008; 5 (2): 33–37.
- Karaulov A. V. Klarotadin v lechenii allergicheskikh zabolevaniy [Clarotadin in the treatment of allergic diseases]. *Rossyskiy immunologicheskiy zhurnal — Russian Immunology Journal*. 2001; 6 (1): 109–112.
- Clissold S. P., Sorkin E. M., Goa K. L. Loratadine: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1989; 37 (1): 42–57.
- Roman I. J., Danzing M. R. Loratadine. A review of recent findings in pharmacology, pharmacokinetics, efficacy and safety, with a look at its use in combination with pseudoephedrine. *Clin. Rev. Allergy*. 1993; 11: 89–109.
- Wilkinson C., Moskowitz H. Presented at 11th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. *Chicago*. 1989.
- van Cauwenberge P. B. *Drug Invest.* 1992; 4 (4): 283–291.
- Yang Y. H., Lin Y. T., Lu M. Y., Tsai M. J., Chiang B. L. A double-blind, placebocontrolled, and randomized study of loratadine (Clarityne) syrup for the treatment of allergic rhinitis in children

aged 3 to 12 years. *Asian Pac.J. Allergy Immunol.* 2001; 19: 171–175.

21. Keam S.J., Plosker G.L. Rupatadine: a review of its use in the management of allergic disorders. *Drugs.* 2007; 67: 457–474.

22. Berger W.E. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. *Drug Saf.* 2005; 28 (12): 1101–1118.

23. Schenkel E.J. Effect of desloratadine on the control of morning symptoms in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proceed.* 2006; 27 (8): 465–472.

24. Villa E., Rogkakou A., Garelli V., Canonica G.W. Review of desloratadine data using the ARIA guidelines. *WAO J.* 2012; 5: 6–13.

25. Baena Cagnani C. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2001; 56 (Suppl. 65): 21–27.

26. Norman P., Dimmann A., Rabasseda. Desloratadine: a preclinical and clinical overview. *Drugs Today.* 2001; 37 (4): 215–227.

27. Karaulov A.V. Antigistaminnye preparaty s pozitsiy dokazatelnoy meditsiny: vybor preparatov pri allergicheskom rinite [Antihistamines from the evidence-based medicine point of view: Choosing drugs for allergic rhinitis treatment]. *Rossyskiy allergologicheskiy zhurnal — Russian Allergology Journal.* 2013; 2: 43–49.

28. Zakharzhevskaya T.V., Sidorenko I.V., Treskunov V.K., Karaulov A.V. Vozmozhnosti ispolzovaniya novogo nazalnogo spreya nazal v lechenii i profilaktike allergicheskogo rinita [Possibility of using the new nasal spray Nasal in treatment and prevention of allergic rhinitis]. *Rossyskiy allergologicheskiy zhurnal — Russian Allergology Journal.* 2009; 4: 82–86.

29. Brozek J., Bousquet J., Baena-Cagani C., Bonini S., Canonica G., Casale T. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines — 2010 Revision using GRADE. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 466–476.