

СЕРГЕЕВ Ю.В.¹,
 НОВИКОВ П.Д.²

¹Институт аллергологии
 и клинической иммунологии,
 Медицинский центр
 Управления делами
 Президента Российской
 Федерации, Москва

²Витебский государственный
 медицинский университет,
 Витебск

УДК: 612.017.616.4-056.2-092-053.1/.5(046)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ СРЕДСТВ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Приводятся данные о клинической эффективности антигистаминных средств II поколения. Оценена эффективность “ларатадина” (лоратадина) в педиатрической и дерматологической практике. Показана эффективность ларатадина при атопических диатезах у детей, аллергодерматозах (атопический дерматит, экзема, токсидермия, контактные дерматиты), а также ряде дерматозов у взрослых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лоратадин, аллергические заболевания, экзема, псориаз, кожный зуд.

Иммунопатология, аллергология, инфектология 2001, 2: 56-63.

EFFECTIVENESS OF LORATADINE IN PATIENTS WITH CUTANEOUS DISEASES

Y.V. SERGEEV¹, P.D. NOVIKOV²

¹Institute of Allergy and Clinical Immunology, Russian Presidential Medical Center, Moscow

²Vitebsk Medical University, Belarus, Vitebsk

Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 2: 56-63.

A study was performed to evaluate effectiveness of treatment with loratadine in patients with allergic and inflammatory cutaneous disease. The results show the reduction of most symptoms during the 1st week of therapy. Loratadine proved to be superior in 140 children with atopic and non-atopic cutaneous diathesis compared to the antihistamines of first generation. It was also effective in 239 adult patients with allergic skin conditions. Loratadine was successfully used in 165 adult patients with chronic inflammatory cutaneous disease of non-atopic origin.

KEY WORDS: antihistamines, loratadine, allergic cutaneous disease, inflammatory cutaneous disease.

Один из важнейших медиаторов аллергии, гистамин образуется за счет декарбоксилирования гистидина ферментом гистидиндекарбоксилазой. Гистамин является физиологическим регулятором тканевого и иммунологического гомеостаза, служит универсальным индуктором местных процессов, медиатором нервного возбуждения, входит в систему активаторов выделения гормонов, нейрогуморальными механизмами связан с гипоталамо-гипофизар-

но-надпочечниковой системой. Система гистамин-гистидиндекарбоксилаза регулирует микроциркуляцию, изменяет проницаемость сосудов и скорость кровотока.

Большая часть гистамина разрушается и далее выводится с мочой, часть депонируется в клетках. Основное депо гистамина – базофилы и тучные клетки, несколько меньше его содержание в тромбоцитах. В тромбоцитах гистамин находится в не-

связанном состоянии, тогда как в тканях и плазме крови – в связанном. Выделение гистамина может быть обусловлено иммунологическими и прочими (неспецифическими) механизмами. Иммунологический механизм состоит во взаимодействии антител, фиксированных на клетках-мишенях, с антигеном. При аллергической реакции немедленного типа из тучных клеток выделяется 20-35% общего содержания гистамина в клетках.

Факторы, которые переводят гистамин из связанного и неактивного состояния в несвязанное и активное называются либераторами. Неспецифический (псевдоаллергический) механизм заключается в действии веществ-либераторов. В настоящее время известно более ста таких соединений, к которым относятся вещества самого различного происхождения: токсины, ферменты (фибрин, фибринолизин и др.), макромолекулярные соединения типа декстрана, поливинилпирролидона, органические соединения, препарат 48/80, алкалоиды (морфий, кодеин). У детей раннего возраста в связи с недостаточностью ферментных систем такими либераторами могут быть пептиды и гликопротеиды пищевых продуктов и пищевых красителей.

Антигистаминные препараты конкурируют с гистамином за взаимодействие со специфическими рецепторами на клетках различных тканей, блокадой гистаминовых рецепторов предупреждая эффект гистамина. Непосредственным нейтрализующим действием на выделяющийся гистамин они не обладают, однако отмечена их способность уменьшать высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов при аллергических реакциях немедленного типа.

В зависимости от химической структуры различают несколько групп антигистаминных препаратов-блокаторов H_1 -рецепторов I поколения: этаноламины (димедрол, тавегил, сетастин и др.), фенотиазины (пипольфен, этизин, банистил, терален и др.), этилендиамины (супрастин, дегастин, антизан, антазолин и др.), алкиламины (фенистил, авил и др.), пиперазины (циннаризин, вистарил, афилан и др.), пиперидины (перитол, триналин и др.), хинуклидилы (фенкарол, бикарфен).

Фармакологические эффекты этих препаратов появляются через 30 мин. после приема, а пик концентрации в крови достигается через 2–3 ч. Период полужизни разных препаратов составляет 9–27 ч. У большинства антигистаминных препаратов H_1 -

блокаторов I поколения выражены седативный и снотворный эффекты, которые могут сочетаться с нарушением концентрации внимания и атаксией. Эти эффекты потенцируются алкоголем. В связи с антихолинергическими свойствами H_1 -блокаторов высокие дозы их могут вызывать возбуждение, дрожь, сухость во рту, потерю аппетита, тошноту, рвоту, задержку мочи, тахикардию, запор (атропиноподобные эффекты). Они всегда усугубляют обструкцию бронхов из-за повышения вязкости трахеобронхиального секрета. У отдельных больных появляются кожные аллергические реакции, обычно через 6–12 ч. после приема антигистаминных препаратов H_1 -блокаторов. Имеются сообщения о случаях фотосенсибилизации, агранулоцитоза и гемолитической анемии. Эффективность препаратов в процессе лечения неодинакова: первые 7 дней применения дают терапевтический эффект, затем наступает фаза привыкания, а на 3-й неделе – фаза побочного действия. С учетом этого больше 10–14 дней один препарат назначать нельзя [1, 2].

Антигистаминные препараты II поколения лишены многих из перечисленных недостатков. Они, как правило, не имеют снотворного эффекта, не вызывают тахифилаксии и могут применяться длительно в виде пероральных форм. К антигистаминным средствам II поколения относятся *терфенадин, астемизол, акривастин, кларитин (лоратадин), зиртек, кестин, эбастин, фексофенадин (телфаст)*. Характеристика некоторых клинико-фармакологических свойств этих препаратов представлена в табл. 1.

Антигистаминные препараты II поколения легко абсорбируются из кишечника и попадают в кровь. Прием пищи не влияет на их всасывание, за исключением астемизола, абсорбция которого замедляется.

Многие препараты метаболизируются в печени цитохромами P-450. Так, например, терфенадин метаболизируется изоферментом CYP3A4 этой системы, экспрессия которого различна у разных людей и активность – подавляется антибиотиками-макролидами (эритромицин, кларитромицин), противогрибковыми препаратами (кетоконазол и др.), пищевыми веществами (нарингенин винограда), что приводит к накоплению терфенадина в ткани сердца, удлинению интервала QT, нарушению желудочкового ритма – “веретенообразной” тахикардии [2, 3]. В связи с этим терфенадин и астемизол во многих странах более не используются.

Таблица 1

Клинико-фармакологические эффекты антигистаминных препаратов II поколения

Показатели	Астемвол	Цетиризин	Эбастин	Лоратадин	Терфенадин	Фексофенадин
<i>Клиническая эффективность</i>						
Сезонный ринит	+++	+++	+++	+++	++	+++
Круглогодичный ринит	++	++	++	++	++	++
Крапивница	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Бронхиальная астма	?	++	?	++	-	?
Начало действия, (часы)	24–72	4–8	<1	<1	1–2	<1
Продолжительность действия, (часы)	>24	24	24	24	12–18	24
Сонливость	нет	да	да	нет	слабая	нет
Усиление действия алкоголя	нет	да	да	нет	нет	нет
<i>Негативный кардиоваскулярный эффект с</i>						
- кетоконазолом	да	нет	да	нет	да	нет
- эритромицином	да	нет	да	нет	да	нет
- циметидином	?	нет	нет	нет	да	нет
- барбитуратами	нет	да	нет	нет	нет	нет
<i>Взаимодействие с</i>						
- теофиллином	?	да	?	нет	?	нет
Увеличение массы тела	да	Нет	нет	нет	нет	нет
<i>Необходимость уменьшения дозы при</i>						
- дисфункции почек	да	да	да	нет	да	нет
- дисфункции печени	да	да	да	да	да	?

Цетиризин (зиртек) слабо метаболизируется, хорошо проникает в кожу. У больных с поражениями печени и почек замедляется выделение цетиризина, к тому же он усиливает сонливость на 13% по сравнению с плацебо [3, 4].

Фексофенадин (телфаст) является метаболитом терфенадина и обычно рекомендуется при аллергических ринитах и хронических крапивницах (см. табл. 1).

По ряду свойств среди антигистаминных препаратов лидирует лоратадин (klaritin). Лоратадин – длительно действующий антигистаминный препарат, специфический блокатор H_1 -гистаминных рецепторов. Он быстро, в течение первых 30 мин., оказывает противоаллергический эффект и действует в течение 24 часов. Не вызывает привыкания. Не проникает через гемато-энцефалический барьер, поэтому не оказывает влияния на центральную нервную систему и не оказывает седативного действия (сонливость). Не обладает холиноблокирующим действием и не оказывает побочного действия на сердечно-сосудистую систему. Совместим с любой пищей и напитками. Применяется как короткими, так и длительными курсами.

Антигистаминная активность лоратадина выше, чем у астемизола и терфенадина из-за большей селективности к H_1 рецепторам. Лоратадин не усиливает действие алкоголя и практически не взаимодействует с другими лекарствами, в частности – с эритромицином и кетоконазолом.

Лоратадин метаболизируется в печени CYP3A и CYP2D6 системами цитохрома P450, превращаясь в активный метаболит дескарбо-этоксилоратадин.

Помимо селективного блокирования H_1 рецепторов, лоратадин ингибирует различные составные элементы аллергического воспаления:

- выделение гистамина тучными клетками и базофилами, индуцированное аллергенами и неспецифическими агентами [5-10];
- синтез и выделение лейкотриенов различными клетками [2, 11];
- хемотаксис эозинофилов в слизистые оболочки при аллергии [12];
- образование адгезинов ICAM-1 и селектина P [13];
- уровень внутриклеточного кальция [14, 15];
- агрегацию тромбоцитов в связи с аллергической реакцией [10];

– экспрессию HLA-DR антигенов и активацию эндотелия [16, 17].

Таким образом, лоратадин обладает широкой и разнонаправленной противоаллергической активностью.

“Кларитин” широко апробирован при различных аллергических заболеваниях. Он уменьшает отечность и проницаемость слизистой оболочки и высокоэффективен при аллергических ринитах [18, 19], уменьшает бронхоспазм и чувствительность бронхов к гистамину, подавляет раннюю и позднюю фазу обструкции бронхов при бронхиальной астме [20-23]. При атопическом дерматите и крапивнице, пищевой аллергии препарат снижает интенсивность зуда, выраженность высыпаний [24, 25].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности “кларитина” при аллергодерматозах у детей и взрослых, а также при различных дерматозах в качестве комплексной патогенетической терапии

Эффективность “кларитина” у детей с атопическими диатезами

Проявления экссудативного диатеза – частое явление у детей первого года жизни. Практикующие врачи сталкиваются с ним у каждого второго ребенка, находящегося на искусственном вскармливании. Однако и при грудном вскармливании встречаются пациенты с тяжелыми проявлениями атопического диатеза.

В настоящее время чаще принято называть экссудативный диатез атопическим, что обусловлено некоторым сходством клинических проявлений атопического дерматита и диатеза, а при необходимости лечения – использованием однотипных антиаллергических препаратов.

Мы наблюдали 140 детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет с выраженными проявлениями атопического диатеза. Девяносто пять из них получали раннее смешанное и искусственное вскармливание с использованием адаптированных молочных смесей, а также смесей на основе сои. Проявления экссудативного характера у всех детей развивались в течение первой недели перехода на искусственное вскармливание: появлялись зуд кожи, эритематозные пятна на щеках, себорея волосистой части головы, затем элементы сыпи пятнисто-папулезного характера, которые локализовались на коже ягодич,

верхних и нижних конечностей, а у 15 детей – по всему телу. При этом дети становились более раздражительными, нарушался дневной и ночной сон. У 45 детей - явления экссудативно-катарального диатеза формировались на фоне грудного вскармливания, начиная с возраста 5-7 мес.

Тяжесть течения заболевания оценивали в баллах: 1- симптомы слабо выражены; 2 – умеренно выражены; 3 – интенсивные; 4 – очень интенсивные, генерализованные.

Все дети были обследованы для исключения гельминтозов, дисбактериоза, лактазной недостаточности. Аллергологическое обследование включало определение уровня общего и аллергенспецифического IgE в сыворотке крови с пищевыми аллергенами в ИФА, а также тестирование с ними лейкоцитов в реакции повреждения гранулоцитов (РПГ).

Результаты исследования выявили лактазную недостаточность у 3 детей, отсутствие повышенного уровня IgE и IgE-антител в сыворотке крови, пассивной сенсibilизации лейкоцитов к белку коровьего молока и другим пищевым аллергенам – у 64 детей. Механизм заболевания у этих детей считали неспецифическим (псевдоаллергическим). У 26 детей в сыворотке крови уровень общего IgE был повышен (135 ± 33 МЕ/мл) и обнаружены IgE-антитела к аллергенам коровьего молока, яйца, сои, пищевым красителям, орехам (ко всем или 2-3 из них), что указывало на атопическую природу процесса. Дополнительно у 28 детей в РПГ определялась сенсibilизация гранулоцитов - цитотоксический индекс $0,45-0,61$ ($0,52 \pm 0,06$). Эта реакция тоже позволила считать генез проявлений диатеза у этих детей аллергическим, несмотря на следовые концентрации общего IgE в сыворотке крови и отсутствие IgE-антител.

В плане лечения дети были подразделены на две равные группы. Семьдесят детей получали энтеросорбенты, антигистаминные I поколения (тавегил, супрастин или фенкарол в возрастной дозе) и местное лечение индифферентными мазями, купание в отварах антисептических трав.

Второй группе (70 детей) вместо антигистаминных препаратов I поколения был назначен “кларитин”: детям с 2-х лет в дозе ? таблетки 1 раз в день утром, от 6 мес. – по 1/3 таблетки. Курс лечения составлял 4 недели.

Результаты лечения оценивали в баллах по степени выраженности симптомов заболевания: 0 – от-

сутствие положительного эффекта; 1 (удовлетворительный эффект) – уменьшение симптомов на 40–50%; 2 (хороший эффект) – уменьшение симптомов на 51–75%; 3 (очень хороший), их уменьшение на 76–95%; 4 (отличный) – отсутствие симптомов.

Результаты лечения выявили четкую клиническую эффективность использования “кларитина” у детей как при атопическом диатезе, так и при псевдоаллергическом варианте диатеза. У них исчезали зуд, эритематозные пятна, улучшался сон и аппетит (табл. 2). Отрицательный эффект наблюдался в случаях длительного течения заболевания (более года) предыдущего постоянного применения препаратов первого поколения, наличия осложнений в виде пиодермии. Отличные и очень хорошие эффекты отмечались при недавнем начале атопического диатеза с IgE-зависимым механизмом (наличие IgE-антител к пищевым аллергенам). Однако и при псевдоаллергическом механизме диатеза в ряде случаев эффект был хорошим и очень хорошим.

У 23 детей из этой группы “кларитин” применялся повторно через 2–2,5 месяца после 1 курса в связи с возобновлением картины атопического поражения кожных покровов. Побочного действия “кларитина” не было выявлено ни в одном случае.

Лабораторный контроль у детей с пищевой сенсибилизацией выявил существенное достоверное снижение уровня общего IgE ($60 \pm 18 \text{ ME/мл}$, $p < 0,05$), антител и цитотоксического индекса РПГ ($0,19–0,23$, $0,20 \pm 0,07$, $p < 0,05$) при использовании “кларитина”.

В группе детей с использованием антигистаминных препаратов I поколения (тавегила, супрастина и др.) результаты лечения были явно хуже, приходилось назначать эти препараты не только внутрь, но и парентерально и проводить практически всем детям по 2–3 курса лечения в связи с рецидивами.

Эффективность “кларитина” у взрослых больных с аллергодерматозами

В практике дерматолога использование антигистаминных препаратов при аллергодерматозах является базисным, так же как и применение кортикостероидных мазей [26]. Их назначение обосновывается аллергическими механизмами развития заболевания. Применяемые антигистаминные препараты I поколения имеют ряд недостатков, в первую очередь, связанную с их недостаточно приемлемой переносимостью и эффективностью. В связи с этим дерматологи активно внедряют антигистаминные препараты 2 поколения.

Среди них наиболее частым и апробированным по праву считается “кларитин”. Другие препараты, появляющиеся на фармацевтическом рынке (астемизол, эбастин, цетиризин, фексофенадин) еще не нашли такого широкого применения в дерматологии, не накоплен достаточный клинический опыт их применения при большинстве нозологических форм аллергодерматозов.

Мы наблюдали 239 больных с различными формами аллергодерматозов (табл. 3), среди них 82 больных – с атопическим дерматитом, 62 – с контактными аллергическими дерматитами, 49 – с различными формами экземы, 31 – с аллергической крапивницей, и 15 – с токсидермией. Среди них было 112 мужчин, и 127 женщин в возрасте от 19 до 62 лет. У всех больных, включенных в данную группу, тяжесть заболевания оценивалась как легкая или средняя. Больные получали комплексную патогенетическую терапию, включая назначение “кларитина” (по 1 таб. 1 или 2 раза в день) курсом в 7–10 дней. Всем больным назначалась местная терапия, в большинстве случаев использовался 0,1% крем мометазона фуората (“элоком”). Результаты лечения оценивались по стандартной методике, включающей следующие критерии: клиническое излечение, значи-

Таблица 2

Клиническая эффективность “кларитина” и препаратов I поколения у детей с атопическим и псевдоаллергическим диатезами

Баллы симптомов	Количество больных (в скобках указан процент)	
	«Кларитин» (n=70)	Антигистаминные средства I поколения (n=70)
0	6 (8,6)	13 (18,6)
1	9 (12,9)	25 (35,7)
2	15 (21,4)	21 (30)
3	24 (34,2)	10 (14,3)
4	16 (22,9)	1 (1,4)

тельное улучшение и улучшение. У всех больных ухудшения от лечения не отмечалось.

Как видно из таблицы 3, клиническое излечение и значительное улучшение зафиксированы у 87% больных. При этом наилучшие результаты получены у больных с незначительной давностью заболевания и островоспалительными явлениями: крапивницей (93%), контактным аллергическим дерматитом (96,7%), токсидермией (73,3%). Менее выраженный эффект отмечен у больных и атопическим дерматитом (73,8%) и экземой (71,45). На фоне проводимой терапии исчезал зуд, уменьшалась воспалительная эритема, мокнутие и экзематизация. Переносимость лечения у всех больных была хорошей, побочных эффектов не отмечалось. В ряде случаев, при упорном течении заболевания больным рекомендовали увеличить дозу препарата до 2 таблеток в сутки. Эффект от лечения усиливался, побочных эффектов не отмечалось. У пациентов с рецидивирующим характером течения заболевания и с многократным применением в анамнезе антигистаминных препаратов складывалось впечатление о лучшей переносимости и эффективности кларитина по сравнению с тавегилом, супрастином, диазолином и другими препаратами I поколения.

Эффективность кларитина у взрослых с различными дерматозами, в патогенезе которых медиаторы аллергии играют существенную роль

При ряде кожных заболеваний с недостаточно ясным происхождением, но протекающих с явными признаками воспаления и доказанным участием в патогенезе медиаторов воспаления эмпирическое применение антигистаминных средств считается традиционным способом лечения [27]. Применение антигистаминных препаратов первого поколения показало их достаточную эффективность. Применение антигистаминных препаратов второго поколения – вопрос мало изученный и перспективный. Наш опыт применения кларитина может оказаться интересным для совершенствования их терапии.

Мы применили кларитин в комплексной патогенетической терапии, в качестве базисного препарата у 165 больных с различными дерматозами: кожным зудом – у 52 больных, псориазом – у 48, себорейным дерматитом – у 38, красным плоским лишаем – 15, мигрирующей эритемой – у 6, пигментной крапивницей (мастоцитоз) и фотодерматозами – по 3 (табл. 4).

Таблица 3

Эффективность “кларитина” у взрослых больных с аллергодерматозами

Заболевания	Число больных	Клиническое выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение
Атопический дерматит	82	9	51	22
Экземы	49	10	25	14
Контактный аллергический дерматит	62	50	10	2
Крапивница	31	20	9	2
Токсидермия	15	8	3	4
Итого	239	100	107	32
%	100	41,84	44,76	13,38

Таблица 4

Эффективность кларитина у взрослых больных с различными дерматозами, в патогенезе которых медиаторы аллергии играют существенную роль

Заболевания	Число больных	Клиническое выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение
Зуд кожный	52	35	10	7
Красный плоский лишай	15	3	5	7
Пигментная крапивница	3	-	2	1
Мигрирующая эритема	6	-	3	3
Псориаз	48	-	25	23
Фотодерматозы	3	1	2	-
Себорейный дерматит	38	25	8	5
Итого	165	64	54	47
%	100	38,78	32,72	28,48

Среди наблюдаемых мужчин было 115, женщин – 50, возраст больных составлял от 23 до 78 лет. Все больные в соответствии с нозологической формой заболевания проходили стандартное обследование, получали патогенетическую терапию. Для купирования воспалительных явлений, отечности и зуда в комплексную терапию включали кларитин по 1 таблетке 1 раз в день, назначая его длительностью от 7 до 10 дней. Результаты лечения оценивали также по стандартной методике.

Как видно из табл. 4, применение кларитина в комплексной терапии данных заболеваний приводило к клиническому излечению и значительному улучшению у 72% больных, при этом наилучшие результаты отмечены у больных фотодерматозами (100%), кожным зудом и себорейным дерматитом (по 86%), пигментной крапивницей (66%) красным плоским лишаем (53%), псориазом (52%) и мигрирующей эритемой (52%). На фоне проводимой терапии наиболее характерным являлся регресс зуда у больных фотодерматозами, страдающих эссенциальным кожным зудом, в том числе старческим, красным плоским лишаем и псориазом. При пигментной крапивнице требовалось повышение дозы кларитина до 2 таблеток, в дальнейшем мы предпочитали длительно использовать кетотифен. Хороший отзыв получил препарат у пациентов пожилого возраста с кожным зудом, а также при обострении псориаза, сопровождающегося зудом. На фоне при-

ема кларитина быстро регрессировали эритема и шелушение у больных себорейным дерматитом и фотодерматозами. Меньший эффект отмечен у больных мигрирующей эритемой. Переносимость лечения у всех больных была хорошей, побочных эффектов не отмечалось

Заключение

Наш опыт применения кларитина у детей раннего возраста подтверждает целесообразность и эффективность его использования не только при atopических диатезах, но и при их псевдоаллергических вариантах, в частности, при пищевой непереносимости. Кларитин при диатезах рекомендуется применять как можно раньше, что повышает эффективность лечения. Он не вызывает нежелательных побочных реакций даже при повторных курсах лечения. Применение кларитина при аллергических заболеваниях кожи наиболее эффективно при крапивнице, контактных аллергических дерматитах, а также atopическом дерматите и экземе. Получены хорошие результаты применения кларитина в комплексной терапии заболеваний кожи, сопровождающихся зудом и протекающим при участии в их патогенезе медиаторов воспаления: кожного зуда, себорейного дерматита, фотодерматозов, пигментной крапивницы (мастоцитоз) и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн.: 1991.
2. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: "Фармарус Принт", 1998: 252.
3. Cardiovascular safety of H₁ antihistamines. Schering-Plough Pharmaceuticals; Kenilworth: 1996.
4. Antihistamine Update: April 1996. Health Learning Systems Inc.; 1996.
5. Chyrek-Borowska S., Siergiejko Z., Michalska I. The effects of a new generation of H₁ antihistamines (cetirizine and loratadine) on histamine release and bronchial response to histamine in atopical patients. *Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1995; Vol.5, №2: 103.
6. Emery D.L., Siegel M.I., Cuss F.M. et al. Loratadine inhibits mediator release from dispersed human lung mast cells. *Clin. exp. Allergy.* 1990; Vol. 20: 40.
7. Kleine-Tebbe J., Josties C., Frank G. et al. Inhibition of IgE- and non-IgE-mediated histamine release from human basophil leukocytes in vitro by a histamine H₁-antagonist, desethoxycarbonyl-loratadine. *Allergy clin. Immunol.* 1994; Vol. 93, №2: 494.
8. Kreutner W., Chapman R.W., Gulbenkian A., Siegel M.I. Antiallergic activity of loratadine, a non-sedating antihistaminic. *Allergy.* 1987; Vol. 42: 57.
9. Miadonna A., Milazzo N., Lorini M. et al. Inhibitory effect of the H₁-antagonist loratadine on histamine release from human basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1994; Vol. 105: 72.
10. Pistelli A., Di Bello M.G., Raspanti S. et al. New pharmacological profiles of loratadine: effects on platelet aggregation and histamine release from respiratory cells. *Agents Actions.* 1993; Vol. 38: 200.
11. Temple D.M., McCluskey M. Loratadine an antihistamine. Blocks antigen- and ionophore-induced leukotriene release from human lung in vitro. *Prostaglandis.* 1988; Vol. 35: 549.

12. Raptopoulou-Gigi M., Itonidis G., Orphanou-Koumerkeridou H. et al. The effect of loratadine on activated cells of the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1993; Vol. 3: 192.
13. Staquet M.J., Reano A., Schmitt D., Czarlewski W. Loratadine down-regulates ICAM-1 expression on human keratinocytes and Langerhans cells. *Eur. J. Dermatol.* 1996; Vol. 6: 362.
14. Letari O., Miozzo A., Foico G. et al. Effects of loratadine on cytosolic Ca⁺⁺ levels and leukotriene release: novel mechanisms of action independent of the histamine activity. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; Vol. 266: 219.
15. Miadonna A., Milazzo N., Lorini M. et al. Inhibitory effect of loratadine on iLTC release from human leucocytes. *Allergy clin. Immunol.* 1993; Vol. 9: 193.
16. Molet S., Gosset P., Czarlewski W. et al. Inhibition by loratadine of histamine-induced activation of human endothelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; Vol 151: 380.
17. Vignola A.M., Crampette L., Mondain M. et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxylopratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy.* 1995; Vol. 50: 200.
18. Cuss F., Kreutner W., Danzig M. et al. Loratadine, a non-sedating antihistamine, inhibits allergen-induced nasal vasopermeability. *Clin. Exp. Allergy.* 1990; Vol. 20, Suppl. 1: 99.
19. Ревякина В.А., Лукина О.Ф., Балаболкин И.И., Гончарова Н.В., Ксензова Л.Д. Эффективность комбинированного применения назонекса и кларитина у детей с аллергическим ринитом. *Аллергология.* 2001; №2: 34.
20. Жиглинская О.В., Иванова В.А., Коростовцев Д.С., Разумльская Т.Н., Соколова И.Б. Кларитин (лоратадин) в лечении атопической бронхиальной астмы у детей. *Аллергология.* 1999; №2: 19.
21. Rosario N.A., Kantor Jr.O. Acute bronchodilator effects of loratadine in asthmatic children. *Allergy.* 1993; Vol. 48, Suppl. 16.
22. Емельянов А.В., Краснощекова О.И., Федосеев Г.Б. Опыт применения кларитина у больных атопической бронхиальной астмой. *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 1998, №9: 46.
23. Поспелова Р.А., Акимова Л.Г., Колганова Н.А., Златинская Г.Р. Кларитин в комплексной терапии бронхиальной астмы. *Терапевт. архив.* 1997, №10: 40.
24. Трофимова И.Б., Мишуриц Л.А. Кларитин и элоком в лечении больных атопическим дерматитом. *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 1998, №9: 52.
25. Monrol E. Loratadine in chronic urticaria and atopic skin conditions. A review. *Advances in Therapy* 1994.
26. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999, Том 1.
27. Сергеев Ю.В. Современные клинико-иммунологические особенности чесотки и новые подходы к ее диагностике и терапии *Иммунопатология аллергол инфектол* 2000;4:102-7