

Л.В. Лусс, Н.И. Ильина

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Вопросы и ответы

В помощь практическому врачу

УДК 616-056.3:615.03
ББК 52.5
Л86

Лусс, Л.В.

Л86 Антигистаминные препараты в общеклинической практике: Вопросы и ответы. В помощь практическому врачу / Л.В. Лусс, Н.И. Ильина. — 2017. — 184 с. + вкл. 2 с.

ISBN

Врач любой специальности неизбежно сталкивается с аллергическими болезнями. Если есть возможность, пациента направляют на консультацию к аллергологу-иммунологу. Но когда такой возможности нет, лечащий врач должен сам принять решение о проведении комплекса диагностических и терапевтических мероприятий. В пособии представлены ответы на самые распространенные вопросы по клиническому использованию антигистаминных препаратов в общеклинической практике. Авторы не ограничиваются только краткими ответами на вопросы, но также приводят патогенетическое обоснование и результаты клинических исследований, подтверждающие достоверность предлагаемых рекомендаций.

Пособие предназначено для врачей общей практики, но может быть полезным и аллергологам-иммунологам, преподавателям кафедр последипломного образования по проблемам клинической аллергологии и иммунологии и смежных дисциплин (отоларингология, дерматология, педиатрия, пульмонология, терапия и др.), студентам медицинских вузов.

УДК 616-056.3:615.03
ББК 52.5

ISBN

© Лусс Л.В., Ильина Н.И., 2017
© , 2017

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Список сокращений</i>	7
<i>Введение</i>	9
Вопрос 1. Какие фармакотерапевтические средства используются в лечении больных аллергическими заболеваниями?	13
Вопрос 2. Какое место занимают антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний?	17
Вопрос 3. Какова роль гистамина в механизме аллергических болезней и других заболеваний?	20
Вопрос 4. Какими свойствами должен обладать идеальный антигистаминный препарат, рекомендуемый для лечения аллергических заболеваний?	26
Вопрос 5. Какая классификация АГП принята в настоящее время и как она определяет и влияет на выбор терапии при аллергических заболеваниях?	29
Вопрос 6. Каковы особенности механизма действия антигистаминных препаратов I поколения?	36
Вопрос 7. Какие основные показания для назначения классических антигистаминных препаратов I поколения?	40
Вопрос 8. Какие существуют противопоказания к применению антигистаминных препаратов I поколения?	43
Вопрос 9. Какие основные недостатки и побочные эффекты имеются у антигистаминных препаратов I поколения?	45
Вопрос 10. Имеются ли преимущества у антигистаминных препаратов I поколения?	50
Вопрос 11. Особенности механизма действия антигистаминных препаратов II поколения	52
Вопрос 12. Показания к назначению антигистаминных препаратов II поколения	55

Вопрос 13. Существуют ли какие-либо рекомендации по безопасному применению противоаллергических средств?.....	56
Вопрос 14. Какие побочные эффекты могут развиваться после применения антигистаминных препаратов II поколения?.....	58
Вопрос 15. Какие преимущества имеются у антигистаминных препаратов II поколения?	60
Вопрос 16. Каковы особенности механизма действия антигистаминных препаратов — производных хинуклидина?	62
Вопрос 17. Какие преимущества имеются у антигистаминных препаратов — производных хинуклидина?	64
Вопрос 18. Каковы показания для назначения АГП — производных хинуклидина?.....	71
Вопрос 19. Нужно ли дополнительно назначать антигистаминные препараты при проведении терапии антибиотиками?.....	72
Вопрос 20. Как можно четырехкратно увеличивать дозу антигистаминных препаратов, если это не прописано в инструкции по применению этого лекарственного средства?.....	76
Вопрос 21. Можно ли комбинировать антигистаминные препараты I и II поколений при лечении аллергических заболеваний?	78
Вопрос 22. Можно ли вылечить аллергию антигистаминными препаратами?	82
Вопрос 23. Как долго можно принимать антигистаминные препараты? Вредны ли они?	83
Вопрос 24. Какие имеются способы введения антигистаминных препаратов?	85
Вопрос 25. Только ли анафилактический (анафилактоидный) шок является показанием к назначению антигистаминных препаратов для парентерального (внутримышечного, внутривенного) применения?.....	87
Вопрос 26. Какие имеются показания к назначению антигистаминных препаратов для местного применения?.....	92
Вопрос 27. Какие местные и системные антигистаминные препараты назначают при аллергическом рините? Каковы их дозы и схемы проведения терапии?	95

- Вопрос 28.** Какие местные антигистаминные препараты назначают при аллергическом конъюнктивите? Каковы их дозы и схемы проведения терапии? 99
- Вопрос 29.** Существуют ли особенности назначения антигистаминных препаратов у детей, и чем отличаются детские формы от взрослых? 104
- Вопрос 30.** Какие антигистаминные препараты относятся к высокоэффективным и какие к низкоэффективным? 114
- Вопрос 31.** Зависит ли клиническая эффективность антигистаминных препаратов при аллергических заболеваниях от способа введения препарата? 115
- Вопрос 32.** Можно ли назначать антигистаминные препараты при ОРВИ? 117
- Вопрос 33.** Можно ли назначать антигистаминные препараты при аллергическом рините у беременных? 122
- Вопрос 34.** Производные хинуклидина часто относят к антигистаминным препаратам первого поколения, то есть седативным. Почему к достоинствам производных хинуклидина относится отсутствие седативного эффекта? В каких клинических исследованиях было доказано отсутствие седативного эффекта у хинуклидинов, и проводились ли такие исследования в России? 131
- Вопрос 35.** Считают, что антигистаминные препараты нельзя назначать больным с бронхиальной астмой, но в клинической практике как у взрослых, так, особенно, и у детей отмечается значительное уменьшение бронхоспазма на фоне приема антигистаминных препаратов. Как это можно объяснить? 134
- Вопрос 36.** Антигистаминные препараты используют для проведения премедикации. В каких случаях проводится премедикация и какие применяют антигистаминные препараты в этих случаях? 137
- Вопрос 37.** Нужно ли назначать антигистаминные препараты при проведении АСИТ? 138
- Вопрос 38.** Назначают ли антигистаминные препараты при мастоцитозе? 140
- Вопрос 39.** Назначают ли антигистаминные препараты при фотодерматозах? 143

Вопрос 40. Нужно ли назначать антигистаминные препараты при атопическом дерматите?.....	145
Вопрос 41. Следует ли назначать антигистаминные препараты при укусах комаров?.....	148
Вопрос 42. Нередко пожилые люди принимают при бессоннице Димедрол. Можно ли назначать классические (седативные) антигистаминные препараты с целью лечения бессонницы (в частности, у пожилых людей)?	150
Вопрос 43. Нужно ли назначать антигистаминные препараты детям при ветрянке?.....	151
Вопрос 44. Нужно ли назначать антигистаминные препараты перед вакцинацией и после нее?	153
Вопрос 45. Нужно ли назначать антигистаминные препараты перед пробой Манту?.....	156
Вопрос 46. У некоторых больных после употребления определенных продуктов (ферментированные сыры, острые блюда, пиво, вино, морепродукты и др.), лекарственных препаратов и других воздействий возникают псевдоаллергические реакции: распространенный зуд, высыпания, гиперемия кожи и другие симптомы. Следует ли назначать в этих случаях антигистаминные препараты? В инструкции по применению антигистаминных препаратов об этом не написано.....	157
Вопрос 47. Можно ли применять антигистаминные препараты при ожогах от загара?.....	162
Вопрос 48. Можно ли назначать аллерген-специфическую терапию беременным?	164
Вопрос 49. Можно ли заменить антигистаминные препараты назначением альтернативных методов терапии? Какие из них лучше использовать?.....	165
Вопрос 50. Возможно ли включение психотропных препаратов в комплексную терапию больных с психическими нарушениями, страдающих аллергическими заболеваниями?	169
<i>Заключение</i>	173
<i>Литература</i>	178

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП	— антигистаминные препараты
АД	— артериальное давление
АО	— ангиоотек
АР	— аллергический ринит
АСИТ	— аллерген-специфическая иммунотерапия
БА	— бронхиальная астма
БАВ	— биологически активные вещества
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИЛ	— интерлейкин
МАО	— моноаминоксидаза
МНН	— международное непатентованное название
ПШ	— показатель шунтирования
ФНО	— фактор некроза опухоли
ХГ	— хорионический гонадотропин
ХРК	— хроническая рецидивирующая крапивница
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ARIA	— Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Initiative, аллергический ринит и его влияние на астму
FDA	— Food and Drug Administration, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов

- GINA — Global Initiative for Asthma, глобальная стратегия
лечения и профилактики бронхиальной астмы
- ICAM-1 — intercellular adhesion molecule-1, молекулы меж-
клеточного взаимодействия, молекулы адгезии
- PAF — фактор, активирующий тромбоциты
- Pg — простагландины

ВВЕДЕНИЕ

В связи с высокой медико-социальной значимостью проблем аллергии, особую актуальность приобретают вопросы унифицированных подходов к назначению научно обоснованных эффективных методов диагностики и терапии аллергических заболеваний.

Назначение патогенетически обоснованных методов лечения аллергических заболеваний, в том числе место антигистаминных препаратов в лечении аллергии, столь же актуально, как актуальна проблема аллергических заболеваний в современном мире.

Среди аллергических заболеваний к наиболее распространенным и социально значимым относятся аллергический ринит, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит, крапивница и другие зудящие алергодерматозы, аллергические реакции на пищевые продукты, лекарственные препараты, на укусы и укушения насекомых, на латекс и другие.

Исторически сложилось так, что одними из первых лекарственных средств, используемых в фармакотерапии аллергических заболеваний, стали антигистаминные препараты.

Однако в лечении аллергических заболеваний используются только те антигистаминные средства, механизм действия которых обусловлен блокадой H_1 -рецепторов.

Следует обратить внимание врачей первичного звена, что антигистаминные препараты широко применяются в клини-

ческой практике для лечения не только аллергических, но и других заболеваний, в механизме развития которых важная роль отводится гистамину.

За многие десятилетия использования в клинической практике антигистаминных средств накоплен огромный опыт как относительно их клинической эффективности, так и развития различных побочных фармакологических эффектов.

К одним из наиболее частых побочных эффектов, нарушающих социальную активность и качество жизни пациентов, до настоящего времени относят седативный эффект антигистаминных препаратов I поколения, из-за чего они получили название *седативные* антигистаминные препараты.

Наличие седативного эффекта послужило причиной появления дневной сонливости, замедления психомоторной активности, снижения памяти, ухудшения концентрации внимания, профессиональных навыков (в частности, у водителей транспорта) и др.

По результатам современных исследований было установлено, что почти 12% водителей, принимавших антигистаминные препараты, становились участниками дорожно-транспортных происшествий.

Тщательное изучение механизмов формирования побочных эффектов у антигистаминных препаратов позволяло не только избегать негативных последствий на организм этих нежелательных реакций, но и использовать их с пользой для больных в ситуациях, когда именно эти побочные эффекты были желательными для отдельных групп пациентов, например страдающих повышенной возбудимостью или бессоницей.

В настоящее время наиболее перспективное направление в создании новых лекарственных средств с антигистаминной активностью — изучение связи между химической структурой антигистаминных препаратов и их клинико-фармакологической эффективностью.

В последние годы особое внимание уделяется созданию модифицированных структур антигистаминных препаратов с целью получения оптимального фармакологического эффекта с минимальной вероятностью развития побочных реакций.

Основные принципы лечения аллергических заболеваний на современном этапе — это патогенетический подход, комплексность и этапность в проведении терапии.

Лечение может быть эффективно, когда оно патогенетически обосновано и включает в себя как медикаментозные, так и немедикаментозные средства, воздействующие на все звенья механизма развития аллергии (табл. 1).

Таблица 1

Уровни воздействия и общие методы лечения аллергии

Уровни воздействия	Методы лечения
Иммунологическая стадия	Устранение контакта с аллергеном (элиминационные мероприятия, барьерные методы фармакотерапии) АСИТ
Патохимическая стадия	Торможение выброса медиаторов аллергии (в частности, стабилизаторы мембран тучных клеток)
Патофизиологическая стадия (стадия клинических проявлений)	Подавление аллергического воспаления: <ul style="list-style-type: none"> ◆ воздействие на антагонисты H_1-рецепторов (антигистаминные препараты, преимущественно неседативные); ◆ глюкокортикостероиды; ◆ антагонисты рецепторов лейкотриенов; ◆ ингибиторы липоксигеназы, бронходилататоры; ◆ восстановление нарушенной барьерной функции кожи и слизистых и др.

В настоящее время стратегия лечения аллергических болезней основывается на следующем.

1. Просвещение врачей первичного звена, не ориентированных на аллергологию-иммунологию; внедрение образовательных программ для пациентов. На первом этапе после обращения больного важная роль в лечении аллергии отводится врачам первичного звена. Как правило, именно к ним впервые обращаются пациенты с аллергическими заболеваниями, и врачи первичного звена должны поставить начальный клинический диагноз, приступить к лечению и проводить мониторинг больного.

2. Элиминация (устранение) аллергена и контроль окружающей среды. Элиминация аллергенов относится к патогенетически обоснованным методам лечения и профилактики аллергических заболеваний. В случаях сенсibilизации к очень редким аллергенам (или только к единственному) — экзотические фрукты, каракатица и т.п. — элиминация может быть основным эффективным методом контроля за проявлениями аллергии.
3. Фармакотерапия.
4. Аллерген-специфическая иммунотерапия.

Фармакотерапия является важной составляющей в лечении аллергических заболеваний; она направлена на устранение как острых клинических состояний, так и хронических симптомов болезни.

Лечение пациентов с аллергическими заболеваниями осуществляют как профильные специалисты аллергологи-иммунологи, так и врачи первичного звена (терапевты, педиатры, дерматологи, отоларингологи и т.д.).

Очень важно довести до сведения врачей первичного звена и пациентов, что аллергия является системным заболеванием, носит хронический характер и требует выполнения долгосрочных лечебных и профилактических мероприятий.

Благодаря значительным достижениям в понимании механизмов формирования различных типов аллергического ответа, разработке и внедрению международных и отечественных согласительных документов по диагностике и лечению аллергических заболеваний (ARIA, GINA, EAACI/GA²LEN/EDF Guidelines и др.) для практического здравоохранения сформулированы основные принципы и стратегия лечения аллергических заболеваний.

Внедрение научно обоснованных методов лечения в современную клиническую аллергологию и иммунологию позволило достигнуть существенных положительных результатов в эффективности и безопасности фармакотерапевтических средств при аллергических заболеваниях.

Вопрос 1

КАКИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ?

Такой вопрос практического врача закономерен, так как полноценно оценить роль и место антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний можно только в сравнении с эффективностью основных методических подходов к назначению фармакотерапии при аллергопатологии.

К основным медикаментам, воздействующим на симптомы аллергии и контролирующим течение аллергических заболеваний, относятся средства, которые ингибируют секрецию и высвобождение медиаторов аллергии, а также препараты, подавляющие воспалительные аллергические реакции.

В клинической практике для лечения аллергических заболеваний применяют многочисленные лекарственные препараты, воздействующие на различные звенья иммунного ответа: антимедиаторные, противовоспалительные, восстанавливающие нормальный иммунный ответ и др.

Среди лекарственных средств для лечения аллергических болезней наиболее часто используются следующие группы препаратов, различающихся механизмами действия и фармакологическими эффектами:

- ◆ антигистаминные препараты;
- ◆ глюкокортикостероидные препараты (местные и системные);
- ◆ антагонисты липидных медиаторов;

- ◆ агонисты бета-адренорецепторов;
- ◆ синтетические холинолитики, метилксантины;
- ◆ другие фармакологические группы.

Фармакотерапия при аллергических заболеваниях проводится в соответствии с рекомендуемыми стандартами лечения клинических проявлений (по МКБ-10).

Выбор лекарственных средств при аллергических заболеваниях зависит от:

- ◆ нозологической формы заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз, аллергодерматозы и т.д.);
- ◆ степени тяжести заболевания;
- ◆ стадии заболевания;
- ◆ наличия сопутствующих заболеваний;
- ◆ возраста пациента;
- ◆ особенностей механизма действия препарата;
- ◆ наличия показаний и противопоказаний и др.

При назначении фармакотерапии необходимо строго придерживаться инструкции по применению препарата.

Так, при бронхиальной астме лечение назначается в соответствии с рекомендациями международного согласительного документа «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA), где изложены пути диагностики и лечения астмы.

При аллергическом рините и крапивнице к препаратам первой линии относятся неседативные антигистаминные препараты [ARIA. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М.: РААКИ, 2014; EAACI/GA2LEN/EDF, 2009, 2011] и др. При анафилактическом шоке и жизнеугрожающих аллергических реакциях в первую очередь и как можно быстрее вводится раствор эпинефрина (адреналина) в дозе 0,01 мг/кг в разведении 1:100 (0,1% раствор, 1 мг/мл); максимальная доза для взрослых — 0,5 мл, для детей — 0,3 мл.

При необходимости введение эпинефрина (адреналина) повторяется через 5–15 мин. Системные ГКС в начальной дозе: дексаметазон 8–32 мг внутривенно капельно; преднизолон 90–120 мг внутривенно струйно; метилпреднизолон 50–120 мг внутривенно струйно взрослым, 1 мг/кг детям,

максимум 50 мг; бетаметазон 8–32 мг внутривенно капельно и др.; для детей: преднизолон 2–5 мг/кг, бетаметазон 20–125 мкг/кг или 0,6–3,75 мг/мл через 12 или 24 ч. Длительность и доза ГКС подбирается индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений.

При сохраняющемся (несмотря на введение эпинефрина) бронхоспазме назначаются β_2 -агонисты: через небулайзер раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл, аминофиллин 5–6 мг/кг внутривенно в течение 20 мин.

Применение блокаторов H_1 -рецепторов при анафилактическом шоке возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики и при наличии показаний [Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М.: РААКИ, 2014; проф. Т.В. Латышева].

Блокаторы H_1 -рецепторов при системных реакциях вводятся парентерально внутривенно или внутримышечно.

В настоящее время наряду с известными антигистаминными препаратами для парентерального введения (клемастин, хлоропирамина гидрохлорид, дифенгидрамин и другие) появился современный неседативный антигистаминный препарат — **хифенадин** (торговое название — **Фенкарол**[®]). Одна ампула (2 мл) Фенкарола содержит активное вещество хифенадин 20 мг (10 мг в 1 мл); вспомогательные вещества — вода для инъекций (до 2 мл).

Способ применения: внутримышечно по 2 мл (20 мг) 2 раза в день в течение 3–5 дней, далее по 2 мл (20 мг) 1 раз в день в течение 2–3 дней.

Общая продолжительность лечения — 5–8 дней. Максимальная разовая доза — 20 мг; максимальная суточная доза — 40 мг.

После купирования острых аллергических реакций рекомендуется перейти на применения препарата хифенадин (Фенкарол) в виде таблеток.

Антигистаминные препараты при аллергических заболеваниях назначаются так часто, что их стали называть противоаллергическими средствами, хотя наиболее типичными мишенями для них являются рецепторы для гистамина — типичного представителя медиаторов воспаления.

Как уже сказано выше, при некоторых аллергических заболеваниях антигистаминные препараты относятся к препаратам первой линии (в частности, при аллергическом рините, аллергическом конъюнктивите, крапивнице) и входят в стандарты лечения аллергии, рекомендованные во многих международных согласительных документах, в том числе в России.

Среди антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний наиболее часто используют:

- ◆ классические антигистаминные препараты I поколения, или седативные;
- ◆ антигистаминные препараты нового II поколения, или неседативные;
- ◆ антигистаминные препараты, обладающие мембраностабилизирующим эффектом;
- ◆ комбинированные препараты;
- ◆ другие препараты с антигистаминным эффектом.

Но основным патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения аллергии является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) лечебными аллергенами.

Вопрос 2

КАКОЕ МЕСТО ЗАНИМАЮТ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

Антигистаминные препараты, как следует из их названия, — группа лекарственных средств, осуществляющих ослабление эффектов гистамина за счет блокады гистаминовых рецепторов в организме.

Мотивацией для создания противогистаминных средств послужили убедительные данные, полученные в эксперименте на животных, о важнейшей роли гистамина в патогенезе не только воспаления, но и аллергических реакций.

История создания противогистаминных препаратов относится к началу XX века (1907 г.), когда был синтезирован гистамин из имидазолпропионовой кислоты (Windaus A., Vogt W.).

В 1910 г. гистамин был извлечен из спорыньи (Barger G., Dale H.; Kutscher F.).

Кроме того, было установлено, что гнилостные бактерии образуют гистамин из гистидина под влиянием декарбоксилазы (Ackerman D.).

В этом же 1910 г. был изучен и показан фармакологический эффект гистамина на животных (Dale H., Laidlaw P.P.).

В 20-е годы прошлого столетия было сформулировано представление о гистамине как важнейшем медиаторе аллергии и у человека (на примере анафилаксии, аллергического ринита, бронхиальной астмы, крапивницы).

В историю создания антигистаминных препаратов важный вклад внесли Даниэль Бове (Daniel Bovet), Анн-Мари Штауб

(A. Staub), Бернар Халперн (B. Halpern) и их сотрудники, работавшие в Институте Пастера.

К 1937 г. были созданы первые синтетические соединения с антигистаминным эффектом и на животных показано их противогистаминное действие (Bovet D., Staub A.).

Уже в 1942 г. был получен и использован в клинической практике противогистаминный препарат Phenbenzamine (Halpen B.N.).

В 1942–1945 гг. были синтезированы антигистаминные препараты — блокаторы H_1 -рецепторов, такие как фенбензамин, малеатпериламин, трипеленамин, прометазин и др., часть из которых применяется до настоящего времени.

1940–1970-е годы часто называют эрой классических противогистаминных лекарственных средств, или антигистаминных препаратов I поколения.

К середине 60-х годов XX столетия были получены первые данные о гетерогенности гистаминовых клеточных рецепторов и выделены сначала 2 типа этих рецепторов: H_1 -, H_2 -, а позже и H_3 - и H_4 -гистаминовые рецепторы (Ash A.S.F., Schild H.O.).

В последующих исследованиях было показано, что несмотря на наличие в слизистой полости носа, бронхов, кишечника и других тканей H_1 - и H_2 -гистаминовых рецепторов, только антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов подавляют вызванные гистамином аллергические реакции.

В связи с высокой значимостью гистамина в развитии симптомов аллергии и роли антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов в подавлении аллергического ответа было обосновано использование этой группы препаратов в лечении аллергических заболеваний.

В связи с высоким ростом аллергических заболеваний среди населения в разных странах мира разработка и внедрение антигистаминных препаратов — блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов — стало наиболее перспективным направлением в клинической аллергологии.

1970–1980-е годы стали эрой создания высокоспецифичных и высокоаффинных антагонистов H_1 -рецепторов и H_2 -противогистаминных лекарственных препаратов ново-

го поколения, различающихся механизмами действия и фармакологическими эффектами.

В настоящее время основным путем получения новых лекарственных средств для лечения различных аллергических заболеваний является разработка различных модифицированных структур антигистаминных препаратов с целью получения оптимального фармакологического эффекта при минимальной возможности развития побочных реакций.

Назначение антигистаминных препаратов сегодня является по-прежнему наиболее частым подходом к лечению аллергии.

Новые более жесткие требования к антигистаминным препаратам, сформулированные экспертами Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), сфокусировали внимание специалистов на современных представителях этой фармакотерапевтической группы, одними из которых являются антигистаминные препараты с противовоспалительным действием.

Вопрос 3

КАКОВА РОЛЬ ГИСТАМИНА В МЕХАНИЗМЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

Гистамин относится к одним из важнейших медиаторов, участвующих в регуляции жизненно важных функций организма, и играет серьезную роль в патогенезе различных заболеваний.

Гистамин, β -имидазоллил-4(5)-этиламин, принадлежит к числу биогенных аминов и обладает выраженной биологической активностью (рис. 1).

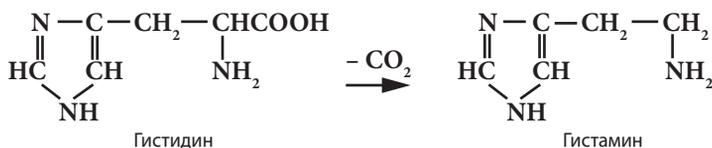


Рис. 1. Образование гистамина

Высвобождается гистамин при воспалительных и аллергических реакциях, анафилактическом и анафилактоидном шоке, псевдоаллергических реакциях и других состояниях.

Основное депо гистамина — базофилы периферической крови и тканевые базофилы или тучные клетки. У человека наибольшее содержание гистамина отмечается в тучных клетках, в легких и коже — до 1×10^6 на 1 г ткани.

В механизме развития воспалительных и аллергических реакций высвобождение гистамина происходит под действием гистаминолибераторов, к которым относятся ткане-

вые гормоны, аллергены, пищевые продукты, лекарственные средства и многие другие вещества.

Гистамин является медиатором воспаления любой природы, в том числе и аллергической, он играет важную роль в секреции желудочного сока, действует как нейромедиатор и нейромодулятор. В заднем отделе гипоталамуса мозга находятся нейроны, которые синтезируют гистамин.

Гистамин является нейротрансмиттером (наряду с серотонином, норадреналином, дофамином и др.). Эффекты гистамина в ЦНС определяются его воздействием на центральные H_1 -, H_2 - и H_3 -рецепторы. При этом гистамин обеспечивает и регуляцию общей мозговой активности: цикл сон–пробуждение (обеспечивает баланс), внимание, память, обучение, активность, процессы возбуждения, регуляцию аппетита.

Гистаминергическая система взаимодействует с другими нейропептидами, что обеспечивает ряд эффектов: модуляцию выделения ацетилхолина, эмоциональной памяти, бдительности (готовность к действию, активность, концентрация внимания); высокую активность гистаминергических рецепторов при пробуждении и незначительную во время сна; повышение активности серотонинергической системы (опосредованный антидепрессивный эффект); регулирование потребления пищи (снижение аппетита, повышение выделения окситоцина).

Образуется гистамин при декарбоксилировании аминокислоты L-гистидина.

Гистамин присутствует в растительных и животных тканях (где распределяется очень неравномерно), является компонентом некоторых ядов и секретов (волоски крапивы, комары и другие насекомые).

После образования гистамин либо депонируется, либо быстро инактивируется. В связанном виде гистамин находится во внутриклеточных депо и не проявляет физиологической активности.

В связанном виде гистамин находится в двух формах.

1. *Лабильно связанная.* В таком виде он присутствует во многих тканях, в том числе и в ЦНС, обеспечивая осуществление следующих физиологических реакций:

- секреторной (в частности, регуляции секреторной деятельности и трофики слизистой желудка);
 - синтеза белков в регенерирующей и растущей ткани;
 - регуляции капиллярного кровотока;
 - передачи нервных импульсов в ЦНС, участия в проведении вестибулярных рефлексов, регуляции активности рвотного центра, мобилизации симпат-адреналовой и гипофиз-адреналовой систем при стрессе и др.;
 - активации рецепторов боли и зуда и др.
2. *Относительно прочно связанная с гепарин-белковым комплексом в тучных клетках и базофилах.* Основная часть гистамина существует в связанном виде в гранулах тучных клеток. Избыточное образование гистамина или нарушение его инактивации приводит к развитию гистаминобусловленных клинических симптомов со стороны различных органов и систем:
- *органов дыхания* — ринорея, бронхоспазм, отек слизистой верхних и нижних дыхательных путей, повышение тканевой назальной и бронхиальной гиперреактивности, чиханье, зуд носа и др.;
 - *конъюнктивы* — гиперемия, отек, зуд конъюнктивы и век, слезотечение;
 - *кожи* — кожные высыпания (эритематозные, макулезные, волдырные и др.), зуд, ангиоотеки;
 - *сердечно-сосудистой системы* — расширение и повышение проницаемости капилляров, гипотензия, нарушение сердечного ритма, ангиоотеки;
 - *желудочно-кишечного тракта* — спазм гладких мышц ЖКТ, кишечная колика, расстройство стула (спастический запор или диаррея), тошнота, рвота, повышенное слюноотделение и др.;
 - *нейроэндокринной системы* — головокружение, головная боль, шум в ушах, расстройство сна, психотические расстройства (нарушения поведенческих реакций, в частности депрессия или агрессия и др.).

В связи с высокой значимостью гистамина в развитии симптомов аллергии и роли антагонистов H_1 -рецепторов в подавлении аллергического ответа наиболее перспективной в клинической аллергологии стала разработка и внедрение антигистаминных препаратов — блокаторов H_1 -рецепторов.

При различных заболеваниях и состояниях (инфекция, аллергические заболевания, травмы, стресс и др.) отмечается повышение содержания гистамина в крови и «шоковых» органах и тканях. Кроме того, при воспалительных реакциях (инфекция, аллергия и т.п.), наряду с гистамином, повышается содержание и других биологически активных веществ: серотонина, брадикинина, ацетилхолина, простагландинов и др.

Содержание гистамина в крови может увеличиваться и при употреблении некоторых пищевых продуктов (консервированные продукты, маринады, пиво, вино, морепродукты, земляника, яичный белок и многие другие), введении медикаментов (холинолитики, нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламидные препараты, антибиотики и др.).

В организме существуют специфические рецепторы, так называемые гистаминовые, или H -рецепторы (H_1 , H_2 , H_3 , H_4), с которыми связывается гистамин.

Выделение гистамина из клеток может быть обусловлено иммунологическими (специфическими) и неиммунологическими (неспецифическими) механизмами.

Иммунологический механизм лежит в основе аллергических реакций и заключается во взаимодействии аллерген-специфических IgE, фиксированных на базофилах и тучных клетках, с антигеном, что приводит к их дегрануляции и высвобождению гистамина. Высвободившийся гистамин по принципу обратной связи ингибирует дальнейшую секрецию гистамина.

Один из основных регуляторов этого процесса — цАМФ. Вещества, увеличивающие содержание цАМФ (метилксантины, катехоламины, некоторые бактериальные токсины), угнетают процесс высвобождения гистамина из клетки.

Гистамин оказывает существенное влияние на развитие симптомов как ранней, так и поздней фазы аллергической реакции. Действуя через H_1 -гистаминовые рецепторы, гистамин вызывает сокращение гладких мышц, особенно бронхов и кишечника, расширение сосудов и повышение их проницаемости, гиперсекрецию слизи в верхних дыхательных путях, снижение АД, появление крапивницы, ангиоотека и зуда.

Гистамин приводит к повышению внутриклеточной концентрации цГМФ, усилению хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, усилению продукции PG_E_2 , тромбксана B_2 , подавлению синтеза лимфокинов и др. При этом повышается содержание гистамина в крови и гиперчувствительность к нему клеток органов-эффекторов.

Неиммунологический механизм, который в клинической практике встречается чаще, заключается в действии на тучные клетки соединительной ткани веществ, обладающих способностью вызывать неспецифическую либерацию гистамина из этих клеток без специфического IgE.

Блокировать эффекты гистамина можно различными путями за счет:

- ◆ торможения его биосинтеза;
- ◆ усиления его нейтрализации;
- ◆ блокирования доступа гистамина к рецепторам;
- ◆ торможения высвобождения гистамина из тучных клеток.

Сегодня в арсенале врача имеется большое число антигистаминных препаратов с различными свойствами. Более того, арсенал антигистаминных препаратов постоянно пополняется. В настоящее время число только монокомпонентных системных антигистаминных препаратов приближается к сотне, а присутствие их в составах различных лекарственных средств, используемых для лечения простудных заболеваний (ОРВИ и др.), респираторных и кожных проявлений аллергии — Полинадим (дифенгидрамин 1 мг, нафазолин 0,25 мг), Бетадрин (дифенгидрамина гидрохлорид 1 мг, нафазолина нитрат 330 мкг), Окуметил — комбинированный препарат дифенгидрамин + нафазолин + цинка сульфат (Diphenhydramine + Naphazoline + Zinc

sulfate), Фенистил и другие — значительно увеличивает их количество.

Постоянно расширяется арсенал других средств, влияющих на аллергическое воспаление:

- ◆ антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст);
- ◆ ингибиторов 5-липоксигеназы (зелиутон);
- ◆ стабилизаторов мембран тучных клеток (производные кромоглициевой кислоты, кетотифен);
- ◆ антигемотаксических агентов и других.

При таком обширном терапевтическом арсенале антигистаминных средств аллергологу-иммунологу всегда предстоит решать вопрос оптимального выбора конкретного препарата для конкретного пациента с учетом нозологической формы заболевания, стадии и степени тяжести, возраста, особенностей химического строения и механизмов действия препарата, его профиля безопасности и других факторов.

Кроме того, врач решает, в какой форме следует использовать антигистаминный препарат у конкретного пациента и какой выбрать способ его доставки (парентерально, перорально, интраназально, в виде аэрозоля и т.д.).

В лечении пациентов следует придерживаться индивидуального (персонализированного) подхода к назначению лекарственного препарата в зависимости от особенностей клинического течения заболевания, предлагая либо монокомпонентные средства, либо комбинированные.

Однако необходимо понимать, что лекарственные препараты оказывают влияние лишь на симптомы заболевания (симптоматическое лечение), облегчая степень тяжести клинических проявлений аллергии. А единственно эффективным патогенетически обоснованным методом терапии аллергических заболеваний, протекающих по IgE-зависимому типу, является АСИТ.

Вопрос 4

КАКИМИ СВОЙСТВАМИ ДОЛЖЕН ОБЛАДАТЬ ИДЕАЛЬНЫЙ АНТИГИСТАМИННЫЙ ПРЕПАРАТ, РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

Создание идеального антигистаминного препарата в настоящее время является практически неразрешимой задачей. Это связано как с объективными, так и с субъективными причинами.

Тем не менее на основании особенностей формирования аллергического воспаления, фенотипических вариантов аллергических заболеваний, взаимосвязи особенностей клинического течения аллергии с возрастом, сопутствующими заболеваниями, особенностями ответа пациента на фармакотерапию можно дать характеристику пусть не идеального, но приближенному к нему антигистаминного препарата.

Идеальный антигистаминный препарат должен обладать такими свойствами, чтобы не только быть высокоэффективным и безопасным, но и препятствовать формированию сенсибилизации и аллергии, усилению аллергических реакций и развитию побочных фармакологических эффектов.

К таким свойствам, предъявляемым к идеальному антигистаминному препарату, относятся:

- ♦ способность блокировать медиаторы аллергии и воспаления: гистамин, простагландины (D_2), лейкотриены (C_4 , D_4 , E_4), фактор активации тромбоцитов (PAF) и др.;
- ♦ способность инактивировать провоспалительные хемокины (эотаксин, RANTES) и тормозить хемотаксис;

- ◆ способность предупреждать или тормозить специфическую IgE-опосредованную активацию тучных клеток и их дегрануляцию;
- ◆ способность тормозить высвобождение медиаторов из клеток-мишеней (тучных, эозинофилов и базофилов) под влиянием гистаминолибераторов (лекарства, пищевые продукты и т.п.);
- ◆ способность предупреждать или тормозить дегрануляцию тучных клеток продуктами активации системы комплемента (C3a, C5a);
- ◆ способность блокировать высвобождение цитокинов, участвующих в механизме развития и пролонгирования аллергического воспаления: ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, растворимой формы молекулы межклеточного взаимодействия (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) и др.;
- ◆ способность блокировать взаимодействие медиаторов аллергии и медиаторов воспаления со специфическими рецепторами эффекторных структур (клеток, сосудов, мышц и др.);
- ◆ способность подавлять продукцию супероксидного аниона активированными полиморфноядерными нейтрофилами и моноцитами;
- ◆ способность подавлять экспрессию молекул адгезии (P-селектина и др.) и препятствовать развитию воспалительного процесса;
- ◆ способность инактивировать протеазы, играющие важную роль в воспалении и повреждении тканей;
- ◆ неспособность к формированию сенсibilизации;
- ◆ способность предупреждать или тормозить активацию Th₂-лимфоцитов;
- ◆ способность блокировать синтез IgE.

В настоящее время такого идеального антигистаминного препарата, обладающего всеми вышеперечисленными свойствами, не существует, и вряд ли он появится в ближайшее десятилетие.

Существующие в настоящее время антигистаминные препараты не оказывают влияния ни на процесс сенсibilизации, ни на презентацию аллергена.

Фармакологический эффект антигистаминных препаратов сводится к воздействию преимущественно на раннюю и позднюю фазы аллергического воспаления, то есть они относятся к симптоматическим методам терапии при аллергопатологии.

А потому для лечения аллергических заболеваний используется множество различных противоаллергических средств, в той или иной степени обладающих свойствами «идеального» препарата, воздействующего на различные звенья патогенеза аллергического воспаления.

Сегодня продолжается разработка новых, современных, более эффективных «противоаллергических» лекарственных средств, созданных на основе современных достижений фармакологии и аллергологии.

Среди этих лекарственных средств антигистаминные препараты будут и впредь представлять самую распространенную группу медикаментов для симптоматического лечения аллергических заболеваний и болезней, в механизме развития симптомов которых принимает участие гистамин.

Вопрос 5

КАКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АГП ПРИНЯТА В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ И КАК ОНА ОПРЕДЕЛЯЕТ И ВЛИЯЕТ НА ВЫБОР ТЕРАПИИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ?

Как мы уже отметили ранее, в настоящее время в клинической практике врача, как специалиста (аллерголога-иммунолога, оториноларинголога, дерматолога и пр.), так и врача первичного звена, имеется огромное число антигистаминных препаратов, различающихся химическими свойствами и механизмами действия, что создает определенные трудности в выборе медикамента в разных клинических ситуациях.

Совершенно очевидно, что та «лавина антигистаминных лекарственных препаратов», которая обрушилась на врача и предназначена для лечения аллергии, значительно затрудняет их рациональное применение в конкретных случаях.

Возникает настоятельная необходимость в разработке классификации антигистаминных средств, которая помогла бы врачам индивидуально выбирать адекватное и оптимальное средство для больного. Классификация помогает выбрать тот или иной препарат на основании характеристики отдельных свойств, присущих группе лекарственных средств, в зависимости от химической принадлежности, механизма действия в конкретных условиях, наличия побочных фармакологических эффектов, присущих той или иной группе, позволяет предвидеть еще неизвестные или не изученные свойства и эффекты.

Однако **любая классификация условна**, и по мере появления новых данных о строении и механизмах действия лекарственных средств возможно дальнейшее ее совершенствование и внесение уточнений.

Чаще классификации разрабатывались на основе предложений, представленных академиком М.Д. Машковским (1982 г., дополнены в 1993 г.), которые составлялись по фармакологическому эффекту, влиянию на функции отдельных органов и систем или фармакотерапевтическому принципу (антидепрессанты, противоритмические и т.п.), по влиянию на рецепторные системы (антигистаминные, антихолинергические и другие эффекты).

По одной из наиболее распространенных классификаций, предназначенных для практических врачей, антигистаминные препараты подразделяют на препараты I и II поколений, различающиеся наличием или отсутствием седативного эффекта.

Препараты I поколения в связи с наличием у них седативного эффекта относятся к седативными, в отличие от неседативных препаратов II поколения.

По химическому строению антигистаминные препараты подразделяют на этаноламины, этилендиамины, алкиламины, производные альфакарболина, хинуклидина, фенотиазина, пиперазина и пиперидина и др.

В современной классификации все средства, воздействующие на гистаминовые рецепторы, делятся на две основные группы.

1. *Стимуляторы* H_1 - и H_2 -рецепторов (еще их называют гистаминомиметиками).
2. *Блокаторы* H_1 - и H_2 -рецепторов — антигистаминные средства.

Гистаминомиметики возбуждают H_1 - и H_2 -рецепторы, вызывая спазм гладкой мускулатуры, расширение капилляров, снижение АД, учащение сердечных сокращений, усиление секреции желудочного сока и др.

Ранее эти препараты использовались в клинической практике для лечения полиартритов, ревматизма, при поражении периферических нервов и др. Сейчас это уже история,

и для лечения вышеуказанных заболеваний применяются более эффективные, патогенетически обоснованные средства.

В терапии аллергических, псевдоаллергических и других заболеваний, в механизме которых важную роль играет гистамин, используются антигистаминные препараты, блокирующие гистаминовые рецепторы.

В настоящее время известно более 150 лекарственных средств, имеющих различное происхождение, химическое строение и механизм действия, которые способны блокировать высвобождение гистамина.

Среди антигистаминных препаратов (блокаторов H_1 - и H_2 -рецепторов) выделяют две подгруппы.

1. **Прямого действия** (блокаторы H_1 - и H_2 -рецепторов).
2. **Непрямого действия** (кромолин, международное непатентованное название (МНН) — кромоглициевая кислота; недокромил натрия — Nedocromil sodium; кетотифен — Ketotiphenum; гистаглобулин — Histaglobulinum и др.).

Антигистаминные препараты прямого действия. Среди антигистаминных препаратов прямого действия в клинической практике аллерголога преимущественно используются препараты, блокирующие H_1 -рецепторы, что обусловлено ролью именно этих гистаминовых рецепторов в патогенезе различных реакций аллергического воспаления.

В первую очередь гистамин является *обязательным* участником практически всех клинических проявлений аллергии, поэтому антигистаминные препараты останутся наиболее широко используемыми и востребованными средствами для устранения симптомов аллергии.

Кроме того, фармакологическое действие антигистаминных препаратов не ограничивается известными антигистаминными свойствами, а обладает и широким спектром противовоспалительной активности.

Установленные дополнительные противоаллергические свойства АГП мотивировали создание нового класса лекарственных средств полифункционального действия, объединяющего H_1 -антигистаминную активность и способность тормозить активацию клеток-мишеней аллергии и, соответ-

ственно, образование и секрецию проаллергических молекулярных посредников.

В современной клинике принято выделять классические, или седативные, антигистаминные препараты I поколения (табл. 2) и современные (неседативные) антигистаминные препараты II поколения (табл. 3).

Тем не менее следует отметить, что четкие дифференциальные критерии антигистаминных препаратов I и II поколений отсутствуют, а позиционированные отличия не столь категоричны.

Таблица 2

**Классические антигистаминные препараты I поколения
(седативные)**

Классы	Международное название	Торговое название
Этаноламины	Diphenhydramine	Димедрол*
	Dimenhydrinate	Драмина
	Doxylamine	Доксиламин
	Clemastine	Тавегил*
	Carbinoxamine	Ринопронт
	Phenyltoloxamine	Кодипронт
Фенотиазины	Promethazine	Пипольфен*
	Alimemazine	Терален
Этилендиамины	Chloropyramine	Супрастин*
	Antazoline	Сперсаллерг
Алкиламины	Dimetindene	Фенистил
Пиперазины	Hydroxyzine	Атаракс
	Meclozine	Бонин
Пиперидины	Cyproheptadine	Перитол
Пиридоиндолы	Mebhydrolin	Диазолин
Хинуклидины**	Sequifenadine	Гистафен
	Quifenadine	Фенкарол*
Бензоциклогептатиофены	Ketotifen	Задитен
Оксатомид	Oxatomide	Тинсет
Фталазины	Azelastine	Аллергодил
Пиперидин-карбоновые кислоты	Levocabastine	Гистимет

* — наличие парентеральной формы препарата;

** — сочетают преимущества антигистаминных препаратов I и II поколений.

Таблица 3

**Современные H₁-противогистаминные препараты
нового поколения**

Классы	Международное название	Торговое название
Пиперидиновые	Terfenadine	Трексил
Пиперидин-имидазолы	Astemizole	Гисманал
Азатиридиновые	Loratadine	Кларитин, Ломилан, Эролин, Кларотадин, Кларисенс, Лоратин и др.
Трипролидиновые	Acrivastine	Семпрекс
Пиперазиновые	Cetirizine Levocetirizine	Зиртек, Цетрин, Аллертек, Летизен и др. Ксизал, Гленцет
Оксипиперидиновые	Ebastine	Кестин
Метаболит терфенадина	Fexofenadine	Телфаст
Метаболит лоратадина 8-хлор-6,11-дигидро-11-(4-пиперидинилиден)-5Н-бензо[5,6]циклопента[1,2- <i>b</i>]пиридин	Desloratadine	Эриус
Метаболит астемизола	Норастемизол	Сепракор

В частности, к таким отличиям относятся:

- ◆ способность проникать через гематоэнцефалический барьер;
- ◆ селективность связывания H₁-гистаминовых рецепторов;
- ◆ способность блокировать другие рецепторы (H₂- и H₃-гистаминовые рецепторы, мускариновые рецепторы, M-холинорецепторы; 5HT-рецепторы; D-рецепторы и др.);
- ◆ способность подвергаться дополнительному метаболизму ферментами печени;
- ◆ удлинение рефрактерной фазы и развитие желудочковой тахикардии и т.д.

Легко заметить, что один и тот же препарат (цетиризин, хифенадин (Фенкарол), ципрогептадин (Перитол), кетотифен, Рупафин и др.) может одновременно обладать свой-

ствами I, и II поколений. В отличие от АГП I поколения, препараты II поколения обладают более выраженной специфичностью и более высоким сродством к H_1 -рецепторам, более продолжительным терапевтическим действием (до 24 ч), не проникают через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, не оказывают влияние на другие рецепторы, не вызывают тахифилаксии.

У АГП II поколения отсутствует связь абсорбции с приемом пищи. По всеобщему признанию, в лечении аллергических заболеваний предпочтение отдается неседативным антигистаминным препаратам, лишенным многих побочных фармакологических эффектов, присущих антигистаминным препаратам I поколения. Исключения составляют производные хинуклидина (Фенкарол и Гистафен), поскольку они занимают особое место в классификации антигистаминных препаратов и уникально сочетают преимущества АГП I поколения и современных АГП II поколения.

Антигистаминные препараты непрямого действия.

К антигистаминным препаратам непрямого действия относят кромолин (кромоглициевая кислота), недокромил натрия — *Nedocromil sodium*, кетотифен — *Ketotiphenum*, гистаглобулин — *Histaglobulinum* и др., эффект которых при их введении реализуется через медиатор, синтез или выделение БАВ, вызванных воздействием этих средств.

Противоаллергический эффект антигистаминных препаратов непрямого действия кромолина (кромогликат натрия) и недокромила натрия обусловлен их способностью тормозить высвобождение медиаторов из клеток-мишеней аллергии (тучные клетки). Кромогликат натрия отличается рецепторным механизмом. Препарат не проникает в клетки, не метаболизируется и экскретируется в неизменном виде с мочой и желчью. Кромолин медленно абсорбируется, длительно присутствует на слизистой оболочке, обеспечивая продолжительное действие и чрезвычайно низкую частоту нежелательных эффектов.

Недокромил натрия, так же как кромогликат натрия, является липофобным, высокополярным соединением, находящимся в концентрированном состоянии.

Он обладает высокой терапевтической эффективностью у пациентов при легкой и средней степени тяжести БА, АР, аллергическом конъюнктивите, у него практически отсутствуют побочные эффекты.

Кетотифен (фармакологический синоним: Задитен) тормозит высвобождение гистамина и других биологически активных веществ, действуя подобно кромолина натрия. Кроме того, кетотифен уменьшает реакции, вызываемые гистамином.

Кетотифен применяют в комплексной терапии бронхиальной астмы, аллергического ринита, дерматита и др. Кетотифен оказывает седативное действие.

Побочные действия: в начале лечения — седативный эффект, иногда сухость во рту, легкое головокружение. Эти явления проходят без прекращения лечения.

Препарат потенцирует действие снотворных и других средств, угнетающих ЦНС.

Противопоказания: беременность, пероральные антидиабетические средства, препараты, вызывающие тромбоцитопению.

Вопрос 6

КАКОВЫ ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ I ПОКОЛЕНИЯ?

Антигистаминные препараты I поколения, создаваемые в 1940–1970-х годах, по химической структуре напоминают структуру гистамина, на этом основано их свойство конкурентно (по отношению к гистамину) связываться с H_1 -рецепторами.

Они представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь замещенного этиламина (как и в молекуле гистамина), которая является весьма важной для проявления антигистаминной активности.

Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам, в качестве которых могут быть пиридин, пиперидин, пирролидин, пиперазин, фенотиазин, имидазол.

Конкурентное связывание с H_1 -рецепторами: связь АГП + рецептор быстро диссоциирует вследствие вытеснения препарата гистамином, который имеет более высокое сродство с рецептором.

Эти средства были не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они блокируют только незанятые рецепторы.

Антигистаминные средства I поколения конкурентно блокируют H_1 -рецепторы, но это взаимодействие быстро и обратимо. Для достижения целевого клинико-фармакологического эффекта необходимы высокие терапевтические

дозы блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения и их 3–4-кратное применение. По степени связывания с рецептором блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения уступают гистамину, поэтому они не нарушают его взаимодействие с H_1 -рецептором.

Клинически значимая эффективность блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения при аллергических заболеваниях проявляется и при их профилактическом применении.

К особенностям механизмов различных фармакологических эффектов у большинства антигистаминных препаратов I поколения относится (наряду с антигистаминной активностью) способность блокировать холинорецепторы, серотониновые, мускариновые рецепторы и оказывать местноанестезирующее и седативное действие.

Такой широкий спектр фармакологических эффектов у антигистаминных препаратов I поколения можно объяснить наличием общих структурных особенностей между антигистаминными средствами и препаратами антихолинэргического, анестезирующего и другого действия.

Например, молекулярная структура алкалоидов, используемых в медицине, содержит ряд общих групп атомов, включающих в себя третичную аминогруппу, связанную цепочкой из двух или трех (реже — четырех) насыщенных атомов углерода с другой аминогруппой (спиртовой или гидроксильной) или с ненасыщенным циклом. Такие фрагменты присутствуют в молекулах атропина, кокаина, хинина, стрихнина, морфина и др.

Но эти сложные молекулы содержат и другие группировки, циклы и заместители, однако их фармакологическое действие, несомненно, обусловлено наличием общих указанных выше фрагментов, которые могут быть частично включены в состав гетероциклического кольца, например пиперидина.

Молекулярная структура алкалоидов напоминает строение активных азотсодержащих агонистов — ацетилхолина, норадреналина, адреналина и **гистамина**. Кроме того, такие же фрагменты входят в состав многих современных фармакодинамических веществ, особенно местных анестетиков,

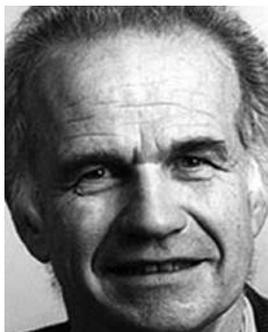


Рис. 2. Даниеле Бове
(D. Bovet)
(1907–1992)

антигистаминных и противорвотных средств, транквилизаторов и препаратов, во многих случаях заменяющих атропин.

В создание и объяснение механизмов действия антигистаминных препаратов внесли существенный вклад швейцарско-итальянский фармаколог D. Bovet (рис. 2) и французский химик и фармаколог E. Fourneau. Они работали в Институте Пастера, проводили фармакологические исследования, выявили новые классы лекарственных средств

и стали лидерами в создании и развитии местных анестетиков, сульфаниламидов и антигистаминных препаратов.

Fourneau и Bovet еще в 1933–1935 гг. в ходе исследований фармакодинамической активности соединений, в молекулах которых содержится тот же фрагмент структуры, нашли связанный с различными ненасыщенными ароматическими и гетероароматическими циклами новые и очень важные классы лекарственных препаратов — антигистаминные средства и нейролептики. Все эти вещества, будь то алкалоиды, нейромедиаторы или современные синтетические препараты, оказывают влияние на несколько рецепторов, похожих между собой по химической структуре.

Это позволяет сделать вывод, что рецепторы не обладают столь же высокой специфичностью, как многие ферменты, по отношению к их субстрату. Даже если допустить, что рецепторы лишь умеренно специфичны, то и тогда возможно создание специфических лекарственных средств.

Для этого следует:

- а) сочетать ионные и липофильные свойства различных соединений таким образом, чтобы обеспечить наилучший доступ вещества к его месту действия;
- б) в состав молекул ввести такие блокирующие группировки, которые создавали бы стерические препятствия для взаимодействия с другим рецептором.

В то же время необходимо сохранять максимально простую структуру лекарственного вещества, чтобы по возможности избежать появления побочных эффектов.

В 1939 г. D. Bovet занялся исследованием развития воспаления, вызываемого гистамином. Он отметил, что в случае, когда тот или иной раздражитель (например, пыльца или укусы комара либо ужаление пчелы, осы) вызывает локальное высвобождение гистамина с последующим развитием воспалительного отека, то он может стать причиной более серьезного повреждения в организме, чем сам раздражитель. D. Bovet обратил внимание на то, что у гистамина, в отличие от «некоторых гормонов организма», которые он изучал, нет естественных антагонистов. В то же время ему было известно, что гистамин по своей структуре близок к адреналину и ацетилхолину, для которых такие антагонисты имеются. Кроме того, он знал, что гистамин может оказывать токсическое действие, за исключением тех случаев, когда он всасывается из кишечника. Анализируя имеющиеся на тот период данные, он сделал вывод о том, что лишь какой-то определенный участок молекулы гистамина активен и эта активность в норме подавляется молекулой-«переносчиком». На основании этих исследований D. Bovet пришел к заключению, что необходимо найти вещество, способное надежно блокировать эффект свободного гистамина. Вначале D. Bovet проводил испытания с двумя группами веществ — симпатолитиками и холинолитиками, блокирующими соответственно действие адреналина и ацетилхолина.

В 1940 г. он синтезировал первое антигистаминное соединение — тимоксидиэтиламин, которое оказалось слишком токсичным, непригодным для клинического использования. В период с 1937 по 1941 г. D. Bovet поставил более 3 тыс. опытов, в которых пытался найти менее токсичное соединение. В этих исследованиях D. Bovet вскрыл структурные закономерности и особенности механизма действия большинства антигистаминных веществ, используемых в настоящее время.

В 1957 г. D. Bovet получил Нобелевскую премию по медицине за *открытия, касающиеся синтетических соединений, блокирующих действие некоторых веществ организма, и их действия на сосудистую систему и мышцы.*

Вопрос 7

КАКИЕ ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ КЛАССИЧЕСКИХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ I ПОКОЛЕНИЯ?

В настоящее время практически во всех согласительных документах, как международных, так и отечественных (ARIA, EAACI/GA²LEN/EDF Guidelines и др.), препаратами первой линии в лечении аллергического ринита, крапивницы и других аллергических заболеваний признаются неседативные антигистаминные препараты нового II поколения.

Однако антигистаминные препараты I поколения, обладающие наряду с высоким противогистаминным эффектом широким спектром фармакологической активности, широко используются не только при лечении аллергических заболеваний, но и при других болезнях инфекционного и неинфекционного генеза.

Основными показаниями для назначения антигистаминных препаратов I поколения являются следующие.

1. Аллергические заболевания:

- анафилактический или анафилактоидный шок;
- острый ангиоотек (парентерально в качестве дополнительного средства);
- сывороточная болезнь;
- интермиттирующий аллергический ринит, торпидный к АГП II поколения;
- персистирующий аллергический ринит, торпидный к АГП II поколения;
- аллергический конъюнктивит, торпидный к АГП II поколения;
- острая генерализованная крапивница;

- хроническая рецидивирующая крапивница, торпидная к АГП II поколения;
 - пищевая аллергия, торпидная к АГП II поколения;
 - лекарственная аллергия;
 - инсектная аллергия;
 - зудящие дерматозы (атопический дерматит, контактный дерматит и др.).
2. **Псевдоаллергические реакции, обусловленные неспецифическим высвобождением (либерацией) гистамина из клеток-мишеней аллергии (тучных клеток):**
- реакции, вызванные введением лекарственных препаратов;
 - реакции, вызванные пищевыми продуктами;
 - реакции, вызванные укусами и ужалениями насекомых;
 - реакции, вызванные другими воздействиями (холод, тепло, давление, вибрация и т.п.).
3. **Аллергические и неаллергические заболевания и состояния, в механизме которых гистамин не является основным медиатором:**
- наличие бессонницы при зудящих дерматозах, нарушающих сон и социальную активность;
 - гипервозбудимость, требующая седативного эффекта (дети с повышенной возбудимостью, лица пожилого и старческого возраста, страдающие бессонницей и др.);
 - вестибулярные расстройства;
 - рвота беременных;
 - комплексная терапия «простудных» заболеваний (ОРВИ и др.);
 - комплексная терапия паркинсонизма и др.
4. **При проведении премедикации в клинической практике:**
- для профилактики аллергических и псевдоаллергических реакций на медикаменты у лиц с лекарственной непереносимостью при проведении операций, экстракции зубов и т.п.;
 - проведение рентгеноконтрастных исследований у лиц с указанием в анамнезе на наличие аллерги-

ческих и псевдоаллергических реакций на медикаменты и др.

5. **Необходимость парентерального введения препарата:** Димедрол (Diphenhydramine), Супрастин (Chloropyramine), Тавегил (Clemastine), Пипольфен (Promethazine), Фенкарол (Quifenadine). Фенкарол сочетает свойства антигистаминных препаратов I и II поколений и является первым инъекционным антигистаминным препаратом без выраженного снотворного и седативного эффекта.

Чтобы избежать негативного воздействия побочных фармакологических эффектов, необходимо строго соблюдать инструкцию по применению этой группы лекарственных средств.

Некоторые антигистаминные препараты I поколения могут входить в состав комбинированных препаратов и назначаться при неаллергических заболеваниях. Например, при ОРВИ используются комбинированные средства, содержащие противовоспалительные и антигистаминные препараты I поколения:

- ◆ ТераФлю имеет сбалансированный состав для борьбы с симптомами ОРВИ, включающий парацетамол 325 мг (оказывает анальгизирующий и жаропонижающий эффект), фенилэфрин (оказывает сосудосуживающее действие), фенирамин (антигистаминный препарат I поколения) и аскорбиновую кислоту, как антиоксидант;
- ◆ Coldrex Nite содержит прометазин (Pipolphen, Diprazin) + парацетамол + декстрометорфан;
- ◆ Fervex содержит фенирамин + парацетамол + аскорбиновую кислоту (препараты с антихолинергическим действием оказывают «подсушивающее» действие на слизистые оболочки) и др.

Для подавления кашля при респираторных инфекциях используют дифенгидрамин (Dimedrol), прометазин (Pipolphen, Diprazin).

Раньше антигистаминные препараты — дифенгидрамин (Dimedrol), прометазин (Pipolphen, Diprazin) — назначали для профилактики тошноты и головокружения, обусловленного лабиринтитом или болезнью Меньера, а также для уменьшения проявлений морской болезни. В настоящее время с этой целью такие препараты не назначаются.

Вопрос 8

КАКИЕ СУЩЕСТВУЮТ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ I ПОКОЛЕНИЯ?

Все противопоказания к назначению антигистаминных препаратов I поколения представлены в инструкции по применению.

К ним относятся следующие.

- 1. Работа, требующая психической и двигательной активности и внимания.**
- 2. Аллергические и неаллергические заболевания, при которых введение препаратов этой группы приведет к усилению тяжести заболевания и развитию осложнений:**
 - бронхиальная астма;
 - глаукома;
 - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки со стенозирующими явлениями в пилорической и дуоденальной области;
 - аденома предстательной железы;
 - задержка мочеиспускания;
 - сердечно-сосудистые заболевания.
- 3. Нельзя применять вместе с некоторыми группами лекарственных средств:**
 - седативными — усиливают центральное депрессивное действие;
 - противосудорожными — усиливают действие М-холиноблокаторов;

- снотворными препаратами — усиливают центральное депрессивное действие;
- ингибиторами МАО, противодиабетическими средствами и алкоголем.

Вопрос 9

КАКИЕ ОСНОВНЫЕ НЕДОСТАТКИ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИМЕЮТСЯ У АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ I ПОКОЛЕНИЯ?

В процессе применения антигистаминных препаратов I поколения были установлены такие побочные эффекты, как седативный, адренолитический, снотворный, нарушение координации, вялость, головокружение, снижение способности концентрировать внимание и другие.

Иногда побочные фармакологические эффекты у антигистаминных препаратов I поколения бывают даже более выраженными, чем лечебный, а антигистаминный эффект нередко становится непродолжительным — всего 4–12 ч. Это диктовало необходимость повторного приема препаратов не менее 2–4 раз в сутки.

Непродолжительный клинический эффект антигистаминных препаратов объясняется тем, что связь «антигистаминный препарат + рецептор» быстро диссоциирует вследствие того, что гистамин, имеющий более высокое сродство с H_1 -рецептором, легко вытесняет антигистаминный препарат с рецептора.

Наличие побочных фармакологических эффектов лимитировало использование антигистаминных препаратов I поколения у многих пациентов. Это лица, профессия которых требовала повышенного внимания: водители, преподаватели, работники производств, студенты и многие другие.

Основные побочные эффекты H_1 -антигистаминных препаратов I поколения обусловлены особенностями их строения и механизмов действия.

В связи с наличием высокой липофильности (антигистаминные препараты хорошо растворяются в липидах) и электростатического заряда H_1 -антигистаминные препараты I поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют не только с H_1 -рецепторами, но и с H_2 - и H_3 -гистаминовыми рецепторами, D-рецепторами, 5HT-рецепторами, M-холинорецепторами и другими.

Самым характерным и хорошо известным побочным действием противогистаминных препаратов I поколения является седативный эффект.

Седативное действие может варьировать от легкой сонливости до глубокого сна.

Седация подразумевает два компонента: первый — сонливость, второй — влияние на тонкие функции мозга, психомоторную активность. Сонливость — это в основном субъективное ощущение пациента. Седация же имеет объективные признаки снижения или отсутствия определенных физических или умственных способностей. Например, на фоне приема препарата пациент отмечает ухудшение способности к вождению автомобиля или управлению сложной техникой.

Иногда при приеме антигистаминных препаратов I поколения развивается психомоторное возбуждение. Такой побочный эффект может развиваться при введении даже средних терапевтических доз у детей и токсических доз у взрослых.

Известно противорвотное действие антигистаминных препаратов (в частности, этаноламинов), которое связано как с H_1 -антагонистическим действием, так и отчасти с холинолитической и седативной активностью. Этот фармакологический эффект антигистаминных препаратов первого поколения иногда может использоваться в лечебных целях.

При приеме H_1 -антагонистов I поколения возможны побочные явления со стороны пищеварительной системы (повышение или снижение аппетита, тошнота, рвота, понос, неприятные ощущения в эпигастральной области). Эти расстройства чаще проявляются у некоторых представителей этилендиаминов.

Некоторые препараты обладают местноанестезирующими свойствами.

У дифенгидрамина и прометазина эта активность сильнее, чем у прокаина.

В редких случаях возможно кардиотоксическое действие (удлинение интервала QT).

Продолжительность побочных эффектов у антигистаминных препаратов I поколения может достигать нескольких часов, например при применении дифенгидрамина (Димедрола) — 7 ч, клемастина (Тавегила) — до 6 ч.

Следует учитывать, что многие препараты I поколения потенцируют действие седативных и снотворных лекарственных средств, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов МАО.

Особое внимание следует обращать на усиление седативного эффекта при сочетанном применении антигистаминных препаратов I поколения с психотропными средствами и алкоголем.

Наличие выраженного седативного эффекта у H_1 -антигистаминных препаратов I поколения мотивирует запрет их использования в период выполнения работ, требующих внимания (обучение, вождение транспорта и т.д.).

Наиболее выраженные седативные свойства выявлены у этаноламинов, фенотиозинов, пиперазинов.

В меньшей степени седативные свойства отмечаются у этилендиаминов и алкиламинов. Более того, в некоторых случаях у них может проявляться стимулирующее действие на ЦНС.

А у производных хинуклидина (Фенкарол, Гистафен) седативный эффект встречается крайне редко.

К другим побочным проявлениям действия H_1 -антигистаминных препаратов на ЦНС относятся нарушение координации, головокружение, чувство вялости, снижение способности координировать внимание.

Анксиолитическое действие (наиболее выражено у гидроксизина) предположительно связано с угнетением подкорковых отделов головного мозга.

Антигистаминные препараты I поколения обладают местнораздражающим действием.

Побочные эффекты антигистаминных препаратов I поколения проявляются также атропиноподобными реакциями.

Атропиноподобное действие, связанное с блокадой М-холинорецепторов, наиболее характерно для этаноламинов и этилендиаминов. При приеме этой группы препаратов развиваются сухость во рту, нарушение мочеиспускания, запоры, тахикардия и нарушение зрения. Вследствие повышения вязкости мокроты антигистаминные препараты I поколения способны усилить бронхообструкцию, что опасно при бронхиальной астме.

Вследствие блокады М-холинорецепторов возможно развитие приступов глаукомы и острой задержки мочи при аденоме предстательной железы.

Противорвотное и противоукачивающее действия предположительно также связаны с М-холиноблокирующей активностью АГП I поколения, способных уменьшать стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетать функцию лабиринта, в связи с чем они могут использоваться при болезнях движения.

Более того, благодаря наличию этих свойств, дифенгидрамин, прометазин, меклозин можно применять для предотвращения синдрома укачивания, при болезни Меньера.

Наличие способности блокировать центральные М-холинорецепторы объясняет противопаркинсоническую активность у отдельных АГП I поколения.

Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, что связано с прямым угнетением кашлевого центра продолговатого мозга.

У ципрогептадина наиболее выражено антисеротониновое действие, поэтому препарат иногда с эффектом применяют при мигрени.

К редким побочным эффектам антигистаминных препаратов I поколения можно отнести повышение аппетита (при приеме пиперидинов).

Для препаратов фенотиазинового ряда (Promethazine) — Пипольфен, дипразин — характерна α_1 -адреноблокирующая активность, приводящая к расширению сосудов и переходящему снижению АД.

Характерной чертой для многих антигистаминных препаратов I поколения является развитие тахифилаксии (снижение терапевтической эффективности препарата), которая практически отсутствует у производных хинуклидина (хифенадин (Фенкарол), сехифенадин (Гистафен)), что еще раз подчеркивает особое положение данных препаратов в классификации антигистаминных средств.

С наличием побочных фармакологических эффектов связаны противопоказания для применения антигистаминных препаратов I поколения при ряде заболеваний:

- ◆ астенодепрессивном синдроме;
- ◆ глаукоме;
- ◆ спастических явлениях в пилорической или дуоденальной областях;
- ◆ атонии кишечника и мочевого пузыря;
- ◆ при всех видах деятельности, требующих активного внимания и быстрой реакции.

Ципрогептадин (Peritol) вызывает повышение аппетита.

Вопрос 10

ИМЕЮТСЯ ЛИ ПРЕИМУЩЕСТВА У АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ I ПОКОЛЕНИЯ?

Побочные фармакологические эффекты, развивающиеся на фоне приема антигистаминных препаратов I поколения, безусловно лимитируют их использование у многих континентов населения, однако классические антигистаминные препараты имеют свою «нишу» для назначения у некоторых групп пациентов с аллергическими заболеваниями.

Это обусловлено наличием у классических антигистаминных препаратов I поколения ряда преимуществ.

В первую очередь классические антигистаминные препараты хорошо изучены, с них началась история создания антигистаминных средств.

Они имеют более чем 80-летний опыт (с 30-х годов XX столетия) практического применения, в том числе у детей с грудного возраста в соответствующих дозах.

Антигистаминные препараты I поколения имеют быстродействующие формы — инъекционные, поэтому они находят свое применение в оказании помощи при неотложных аллергических состояниях.

Антигистаминные препараты I поколения эффективны при лечении зудящих дерматозов (дерматит, экзема), когда мучительный кожный зуд вызывает бессонницу, снижает социальную активность и качество жизни и когда высокоселективные антигистаминные средства не оказывают достаточного эффекта.

В клинической практике антигистаминные препараты I поколения (клемастин и др.), а также производные хинуклидина (Фенкарол и Гистафен), которые сочетают свойства антигистаминных препаратов I и II поколений, используются для проведения премедикации с целью предупреждения избыточного выброса гистамина у больных с лекарственной непереносимостью, реакциями на пищевые продукты и другими проявлениями псевдоаллергии и аллергопатологии.

Кроме того, антигистаминные препараты I поколения эффективны при аллергических реакциях, в механизме которых **гистамин не является** ведущим медиатором, а развившиеся симптомы обусловлены участием других биологически активных веществ (серотонин, ацетилхолин, другие нейромедиаторы и т.п.).

Вопрос 11

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ II ПОКОЛЕНИЯ

Антигистаминные препараты II поколения (second-generation non-sedating antihistamines) появились в конце 70-х — начале 80-х годов XX столетия.

Отличительной особенностью антигистаминных препаратов II поколения является отсутствие у них седативного эффекта при наличии выраженной антигистаминной активности и высокой клинической эффективности при различных аллергических заболеваниях.

Несмотря на то что все антигистаминные препараты различаются особенностями химической структуры, их фармакологические характеристики и клинические эффекты во многом схожи.

Антигистаминные препараты II поколения не проникают через ГЭБ, что объясняется наличием структурных особенностей:

- ♦ антигистаминные препараты II поколения имеют амфотерные свойства молекулы (то есть большая часть вещества при физиологических значениях pH существует в виде цвиттер-иона);
- ♦ антигистаминные препараты II поколения являются субстратами для выведения органических ионов из клеток и тканей организма как с Р-гликопротеином, так и с транспортными белками.

Современные антигистаминные препараты II поколения различаются не только по химическому строению, но и по

механизмам действия, что определяет наличие преимуществ и снижение возможности развития побочных эффектов, свойственных АГП I поколения.

АГП II поколения главным образом являются веществами периферического действия, антагонистами H_1 -гистаминовых рецепторов и не оказывают влияния (или оно не значительно) на ЦНС.

Отсутствие влияния на ЦНС обусловлено наличием у антигистаминных препаратов II поколения низкой липофильности, вследствие чего они не проникают через гематоэнцефалический барьер и не блокируют другие рецепторы, чем объясняется отсутствие седативного действия (при приеме препаратов в терапевтических дозах). Умеренная сонливость, развивающаяся в некоторых случаях (цетиризин), редко служит причиной отмены препарата.

Большинство H_1 -антагонистов II поколения в отличие от антигистаминных препаратов I поколения связываются с H_1 -рецепторами неконкурентно.

H_1 -антагонисты II поколения образуют так называемый лиганд — рецепторный комплекс, который с трудом вытесняется с H_1 -рецептора, а диссоциирует сравнительно медленно, чем и объясняется их более продолжительное действие. Антигистаминные препараты II поколения обладают следующими особенностями:

- ◆ имеют высокую специфичность или селективность (селективность — способность *специфически* связываться с гистаминовым рецептором, т.е. распознавать данный тип рецептора среди множества других) к гистаминовым H_1 -рецепторам, но при этом не связываются с серотониновыми рецепторами, М-холинорецепторами и другими рецепторами;
- ◆ имеют высокое сродство к гистаминовым H_1 -рецепторам (сродство — способность прочно связываться с гистаминовыми рецепторами);
- ◆ оказывают быстрое начало клинического эффекта (через 30–60 мин);
- ◆ характеризуются длительным действием (24–48 ч);

- ◆ в значительной степени связываются с белками крови, кумулируются (возможна кумуляция лекарственного средства и/или метаболита);
- ◆ медленно выводятся из организма;
- ◆ воздействуют не только на первую фазу развития аллергического воспаления, блокируя развитие гистаминозависимых эффектов, но и на вторую за счет ингибирования простагландинов, триптазы, лейкотриенов, интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13), ФНО- α , ИСАМ-1 и др.;
- ◆ тормозят выделение провоспалительных хемокинов, подавляют адгезию и хемотаксис эозинофилов, IgE-обусловленную активацию базофилов.

Клинически значимая эффективность блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения при аллергических заболеваниях выше, чем препаратов I поколения.

Вопрос 12

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ II ПОКОЛЕНИЯ

В клинической практике основными показаниями для назначения АГП II поколения являются аллергические заболевания, такие как:

- ◆ аллергический ринит персистирующий (круглогодичный) и сезонный;
- ◆ поллиноз;
- ◆ аллергодерматозы с выраженным зудом (острая и хроническая крапивница, атопический дерматит и др.);
- ◆ круглогодичный или сезонный аллергический конъюнктивит;
- ◆ аллергический контактный дерматит;
- ◆ профилактика осложнений при аллерген-специфической иммунотерапии;
- ◆ аллергические реакции при вакцинации;
- ◆ другие гистаминазависимые аллергические и псевдо-аллергические реакции.

Вопрос 13

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ КАКИЕ-ЛИБО РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ?

При назначении противоаллергических средств вообще и антигистаминных препаратов в частности необходимо придерживаться общих рекомендаций по безопасности применения.

Основные рекомендации по безопасному применению противоаллергических средств:

- ♦ запрещается превышать дозу H_1 -блокаторов, предписанную инструкцией по применению препарата;
- ♦ нельзя *одновременно* назначать лекарственные средства, конкурирующие с антигистаминными препаратами за печеночный метаболизм с участием системы цитохрома P450 (макролиды, противогрибковые средства);
- ♦ обязательно предупреждать пациента о возможном усилении эффекта алкоголя при одновременном приеме со всеми антигистаминными препаратами I поколения, а также с цетиризином и левоцетиризином (производные хинуклидина не усиливают действие алкоголя на ЦНС);
- ♦ осторожно назначать антигистаминные препараты терфенадин, астемизол, эбастин пациентам с заболеваниями печени и нарушениями сердечного ритма (удлинением интервала QT, желудочковыми тахикардиями, атриовентрикулярными блокадами), а лучше отказаться от их приема;

- ♦ у пациентов, страдающих заболеваниями печени и нарушениями сердечного ритма, препаратами выбора среди антигистаминных средств являются те, которые не метаболизируются в печени (цетиризин, дезлоратадин);
- ♦ при аллергических заболеваниях и псевдоаллергических реакциях на пищевые продукты и другие вещества, требующие длительного приема антигистаминных препаратов, предпочтение отдается современным неседативным H_1 -блокаторам и производным хинуклидина.

Вопрос 14

КАКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОГУТ РАЗВИВАТЬСЯ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ II ПОКОЛЕНИЯ?

Как правило, антигистаминные препараты II поколения переносятся хорошо.

Однако и у антигистаминных препаратов II поколения возможны побочные эффекты, например кардиотоксические эффекты различной степени. В связи с этим при их использовании, особенно у лиц с нарушениями сердечного ритма, необходимо проводить контроль сердечной деятельности.

Кардиотоксический эффект некоторых антигистаминных препаратов II поколения обусловлен их способностью вызывать блокаду калиевых каналов клеток проводящей системы сердца, что приводит к удлинению интервала Q-T и нарушению ритма сердца (желудочковая тахикардия «пируэт»).

Риск развития побочного эффекта антигистаминных препаратов II поколения увеличивается при совместном использовании антигистаминных средств и ингибиторов изофермента цитохрома P450 3A4, например противогрибковых лекарственных средств (кетоконазол и итраконазол), макролидов (эритромицин, кларитромицин, но не азитромицин, так как последний не угнетает изофермент цитохрома P450 3A4), антидепрессантов (флуоксетин, сертралин и пароксетин), производных имидазола, некоторых других лекарств и пищевых компонентов, при употреблении грейпфрутового сока.

Риск развития побочных эффектов при применении антигистаминных препаратов II поколения увеличивается у больных с выраженными нарушениями функции печени.

У подобных пациентов метаболизм таких препаратов, как терфенадин и астемизол, замедляется ферментами печени, что приводит к накоплению исходных форм препаратов и, как следствие, к нарушению сердечного ритма.

Указанный побочный эффект, характерный для терфенадина и астемизола, явился причиной того, что оба препарата изъяты из продажи в целом ряде стран, в том числе и в России.

У других метаболизируемых препаратов этой группы, в частности лоратадина, дезлоратадина, клинически значимое кардиотропное действие не проявляется.

Именно на основании клинических наблюдений при применении в клинической практике терфенадина и астемизола были выявлены нежелательные побочные эффекты их действия, что мотивировало необходимость разработки антигистаминных препаратов II поколения за счет создания лекарств на базе фармакологически активных метаболитов: фармакологически активный метаболит терфенадина (фексофенадин); фармакологически активный метаболит лоратадина (дезлоратадин); фармакологически активный энантиомер цетиризина (левоцетиризин) и др.

Вопрос 15

КАКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ИМЕЮТСЯ У АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ II ПОКОЛЕНИЯ?

Антигистаминные препараты II поколения имеют ряд преимуществ, обусловленных особенностями их химического строения и механизмов действия:

- ♦ они не оказывают (в терапевтических дозах) антагонистического действия по отношению к таким медиаторам, как ацетилхолин, катехоламины, дофамин, и вследствие этого не вызывают многих побочных эффектов, свойственных препаратам I поколения;
- ♦ обладают высокой селективностью (селективность — способность *специфически* связываться с гистаминовым рецептором, т.е. распознавать данный тип рецептора среди множества других) и сродством (сродство — способность прочно связываться с гистаминовыми рецепторами) к H_1 -рецепторам;
- ♦ образование лиганд-рецепторного комплекса с гистаминовыми рецепторами определяет быстрое начало действия препарата;
- ♦ длительность клинического антигистаминного эффекта до 24 ч;
- ♦ то, что антигистаминные препараты II поколения не проходят через ГЭБ, объясняет отсутствие блокады других типов рецепторов;
- ♦ у этой группы антигистаминных препаратов отсутствует связь абсорбции препаратов с приемом пищи (кроме астемизола);
- ♦ отсутствие тахифилаксии и др.

Антигистаминные препараты II поколения хорошо всасываются из ЖКТ, пик концентрации в крови достигается уже через 2 ч. Они не метаболизируются системой цитохрома P450 3A4. Большинство антигистаминных препаратов II поколения, за исключением фексофенадина и цетиризина, подвергается печеночному метаболизму изоферментом CYP 3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений. Выведение этих препаратов и их метаболитов осуществляется через печень и почки, в связи с чем необходимо учитывать, что при нарушении функции печени концентрации препаратов в крови повышаются.

Увеличивается период полувыведения антигистаминных препаратов II поколения и с возрастом.

К преимуществам антигистаминных препаратов II поколения относится способность наряду с выраженным свойством блокировать гистаминовые рецепторы, еще и подавлять реакции воспаления, вызванные другими воспалительными медиаторами. Антигистаминные препараты II поколения воздействуют как на раннюю, так и на позднюю фазы аллергии, что значительно расширяет аспекты их клинического использования. В частности, они не только препятствуют развитию гистаминазависимых эффектов, но также ингибируют простагландины, триптазу, лейкотриены, интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13), ФНО- α , ИСАМ-1, тормозят выделение провоспалительных хемокинов, подавляют адгезию и хемотаксис эозинофилов, IgE-обусловленную активацию базофилов и т.д.

При использовании антигистаминных препаратов II поколения отсутствует тахифилаксия, что позволяет длительно применять их непрерывно, до 18 мес., при хронических рецидивирующих заболеваниях, таких как хроническая рецидивирующая крапивница (спонтанная крапивница), пищевая аллергия, зудящие дерматозы, поллиноз (с широким спектром сенсibilизации) и др.

В клинических исследованиях установлено отсутствие тахифилаксии и у антигистаминных препаратов — производных хинуклидина (хифенадин (Фенкарол), сехифенадин (Гистафен)).

Вопрос 16

КАКОВЫ ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ХИНУКЛИДИНА?

Хинуклидины относятся к азотсодержащим гетероциклическим лекарственным средствам, состоящим из двух конденсированных 1,4-пиперидиновых циклов, являются довольно сильными основаниями и образует соли с минеральными и органическими кислотами за счет третичного атома азота. Хинуклидиновое ядро впервые было обнаружено в молекуле хинина и других алкалоидов, выделенных из коры хинного дерева, произрастающего в Южной Америке и культивируемого на острове Ява.

Хинная корка известна как противомаларийное средство с начала XVII века.

В хинной корке структурной основой большинства алкалоидов служат две гетероциклические системы: хинолин (конденсированное ядро пиридина и бензола) и хинуклидин (конденсированная система, состоящая из двух пиперидиновых циклов).

Впервые хинуклидиновое ядро было синтезировано в 1909 г. из γ -пиколина и формальдегида.

Производные хинуклидина оказались интересными для синтеза многих лекарственных веществ. На основе хинуклидина в ВНИХФИ М.В. Рубцовым, М.Д. Машковским, Е.Е. Михлиной и Л.Н. Яхонтовым были созданы оригинальные лекарственные вещества, производные хинуклидина: ацеклидин, оксилидин, Фенкарол, квалидил и др.

Производные хинуклидина (Фенкарол и Гистафен) уникально сочетают преимущества АГП I поколения и современных АГП II поколения.

Можно считать, что хифенадин (Фенкарол) и сехифенадин (Гистафен) являются одними из первых примеров создания новых классов антигистаминных препаратов полифункционального действия, объединяющего в себе высокую избирательную активность блокировать H_1 -гистаминовые рецепторы, способность блокировать серотонин и разрушать гистамин непосредственно в тканях за счет активации фермента диаминооксидазы (гистаминазы), что усиливает их антигистаминный эффект (рис. 3).

Хинуклидины в связи с низкой липофильностью плохо проникают через ГЭБ и не вызывают выраженного седативного действия, что было продемонстрировано в клинических исследованиях, проведенных у больных аллергическим ринитом и хронической рецидивирующей крапивницей.

Антигистаминные препараты — производные хинуклидина — обладают выраженным клиническим эффектом, высоким профилем безопасности, отсутствием атропиноподобного и холинергического действия.

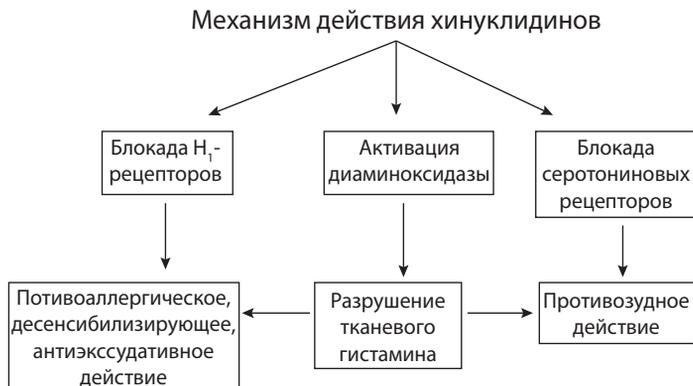
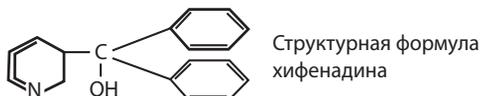


Рис. 3. Механизм действия хинуклидинов

Вопрос 17

КАКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ИМЕЮТСЯ У АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ХИНУКЛИДИНА?

Группа антигистаминных препаратов, которую представляют производные хинуклидина хифенадин (Фенкарол) и сехифенадин (Гистафен), созданные в лаборатории академика М.Д. Машковского в конце 70-х — начале 80-х годов XX столетия, заслуживают особого внимания.

Исторически сложилось так, что хинуклидины в современной классификация были отнесены к антигистаминным препаратам I поколения. Это было связано с тем, что во время создания хинуклидинов классификация антигистаминных препаратов просто отсутствовала.

Более того, при создании новых антигистаминных препаратов — производных хинуклидина — академик М.Д. Машковский (*рис. 4, цв. вкл.*) учитывал, что гистамин не единственный медиатор, определяющий характер и степень тяжести аллергической реакции, в развитии которой важную роль играет и другой медиатор — серотонин.

Таким образом, в лаборатории академика М.Д. Машковского в конце 70-х — начале 80-х годов XX столетия были созданы одни из первых антигистаминных препаратов с полифункциональными свойствами. Это производные хинуклидина хифенадин (Фенкарол) и сехифенадин (Гистафен).

Только позже, в начале 80-х годов XX века, по мере получения новых данных о механизмах эффективности анти-

гистаминных средств было установлено, что фармакологическое действие новых антигистаминных препаратов выходит за привычные рамки известных антигистаминных эффектов и их эффект обусловлен более широким спектром противоаллергической активности.

Гистамин, как оказалось, является не единственным медиатором, участвующим в развитии аллергического каскада.

В воспалительном процессе, развивающемся при аллергических реакциях, установлена патогенетическая роль ряда других факторов.

К этим факторам относятся протеазы, лейкотриены, цитокины, интерлейкины (ИЛ-4, -5 и -6), брадикинин, факторы некроза опухолей (ФНО- α), хемотаксиса, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий (ГМ-КСФ), активации тромбоцитов (PAF) и др.

В связи с этим в последующих исследованиях особое внимание обращалось на изучение дополнительных противоаллергических свойств антигистаминных препаратов, в результате чего были созданы новые классы медикаментов полифункционального действия, объединяющего в себе H_1 -антигистаминную активность и способность тормозить активацию клеток-мишеней аллергии.

Выяснилось, что такие дополнительные противоаллергические свойства обнаруживаются у большинства антигистаминных препаратов нового поколения (неседативные).

Эта дополнительная противоаллергическая активность у разных антигистаминных препаратов нового поколения может существенно различаться в зависимости от преимущественного действия на разные типы клеток-мишеней аллергии.

Позже были созданы и внедрены в клинику другие различные антигистаминные препараты с такими свойствами (дезлоратадин, эбастин, левоцитиризин, рупатадин и др.). Как уже указывалось в предыдущих публикациях, несмотря на то, что хинуклидины в современной классификации были отнесены к антигистаминным препаратам I поколения, можно считать, что хифенадин (Фенкарол) и сехифенадин (Гистафен) по свойствам, механизму действия и клиническому эф-

фекту в большей степени соответствуют антигистаминным препаратам II поколения.

Они не только обладают высокой избирательной активностью блокировать H_1 -рецепторы, но и блокируют рецепторы серотонина, а кроме того, разрушают гистамин непосредственно в тканях за счет активации фермента диаминооксидазы, что усиливает их антигистаминный эффект.

К преимуществам производных хинуклидина, в отличие от других антигистаминных препаратов, относится наличие антиаритмической активности. Это позволяет использовать антигистаминные препараты — производные хинуклидина — у пациентов с нарушениями сердечного ритма и пожилых лиц.

Выраженный клинический эффект, высокий профиль безопасности, отсутствие атропиноподобного и холинергического действия, отсутствие выраженного седативного действия антигистаминных препаратов — производных хинуклидина — было продемонстрировано у больных аллергическими заболеваниями в многочисленных клинических исследованиях.

Считают, что антиаритмическая активность Фенкарола связана как с прямой блокадой кальциевых каналов, так и с торможением высвобождения ионов кальция из клеточной мембраны и митохондрий [Свистов А.С., 1991; Яковлев Г.М. и др., 1993; Ардашев В.Н. и др., 1994].

При оказании неотложной помощи Фенкарол особенно эффективен у пациентов с пароксизмами мерцания предсердий. Для их подавления Фенкарол назначают внутрь в дозе 200 мг. При необходимости прием препарата в той же дозе повторяют через 2 ч.

Имеется еще одна область применения антигистаминных препаратов — производных хинуклидина сихефенадина (Гистафена) — геронтология. Пожилые люди часто страдают хронической рецидивирующей крапивницей (ХРК) и зудом (сенильный зуд). Сильное противозудное действие, отсутствие кардиотоксичности и тахифилаксии делают геронтологию важной сферой применения Sequifenadine (Гистафена).

В клинических исследованиях по оценке эффективности и переносимости производных хинуклидина у больных с аллергическими заболеваниями была показана их высокая клиническая эффективность и безопасность [6].

В частности, в рандомизированном (по диагнозу, степени тяжести, гендерным показателям) сравнительном исследовании, проведенном на базе клиники ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России (2003), были обследованы две группы пациентов с сезонным аллергическим ринитом, одна из которых получала хифенадин (Фенкарол), а вторая — лоратадин (Кларотадин) (табл. 4).

Диагноз верифицировался на основании анализа результатов анамнеза, клинических проявлений и аллергологического обследования (кожные прик-тесты).

1-я группа включала в себя 15 больных, страдающих сезонным аллергическим ринитом, которые получали хифенадин (Фенкарол) в дозе 25 мг 3 раза в день в течение 4 нед.

2-я группа включала 15 больных, страдающих сезонным аллергическим ринитом, которые получали лоратадин (Кларотадин) в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед.

Таблица 4

Характеристика обследованных групп

Препарат	Хифенадин (Фенкарол)	Лоратадин (Кларотадин)
Число пациентов	15	15
Мужчины	47%	67%
Женщины	53%	33%
Возраст (лет), $M \pm m$	$31 \pm 2,4$	$32 \pm 8,3$
Длительность заболевания (лет), $M \pm m$	$9 \pm 2,0$	$13 \pm 3,3$

Эффективность лечения оценивали в баллах:

- ♦ **1 балл** — отличный результат; исчезли все симптомы;
- ♦ **2 балла** — хороший результат; большинство симптомов исчезло, но некоторые (заложенность носа) проявлялись в слабой степени и не требовали дополнительного введения лекарственных средств;

- ♦ **3 балла** — удовлетворительный результат; отмечалось улучшение, но сохранялась потребность в приеме антигистаминного средства;
- ♦ **4 балла** — неудовлетворительный результат (лечение не дало результатов).

Установлено, что процент отличных и хороших результатов у больных, получавших хифенадин (Фенкарол), был выше (87%), чем у пациентов, получавших лоратадин (60%) (табл. 5).

Таблица 5

**Клиническая эффективность и переносимость АГП
Фенкарола и Кларотадина (II поколение) у пациентов
с сезонным аллергическим ринитом**

[Лусс Л.В., Ильина Н.И., Мастернак Ю.А., 2003]

Группы пациентов	Хифенадин (Фенкарол)		Лоратадин (Кларотадин)	
Число пациентов	15		15	
Отличный результат	2	13%	3	20%
Хороший результат	11	74%	6	40%
Удовлетворительный результат	0	0	2	13%
Лечение не дало эффекта	2	13%	4	27%

Все больные отметили хорошую переносимость как лоратадина, так и хифенадина (Фенкарола).

Ни у одного из 15 пациентов, получавших хифенадин (Фенкарол) в дозе 25 мг 3 раза в день, сонливости или других побочных эффектов не отмечалось.

Тахифилаксии после непрерывного четырехнедельного приема хифенадина (Фенкарола) в дозе 25 мг 3 раза в день не выявлено, при этом эффективность препарата не снизилась.

Высокая клиническая эффективность сехифенадина (Гистафена) показана у больных с хронической рецидивирующей крапивницей (табл. 6).

В результате применения Гистафена в дозе 150 мг/сут внутрь в течение 14 дней у пациентов с ХРК зарегистрировано подавление кожной реакции, вызванной гистамином. Размеры волдыря и гиперемии уменьшились соответственно на 50 и 40% от исходного значения.

Таблица 6

Динамика симптомов хронической рецидивирующей крапивницы до и после лечения Гистафеном

[Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И., 2010]

Суммарный индекс симптомов, баллы	Интенсивность сыпи	Зуд кожи	Суммарный индекс симптомов по группе	<i>p</i>
До лечения	26	28	54	0,009
После лечения	8	6	14	

У ХРК при исследовании состояния локальной микроциркуляции в коже после лечения Гистафеном отмечена стабилизация среднего арифметического значения показателя микроциркуляции *M*: выявлена тенденция к снижению нейрогенного ($p = 1$) и миогенного ($p = 1$) тонуса (табл. 7).

Показатель шунтирования (ПШ) практически не изменился. Полученные данные позволяют предположить, что для стабилизации показателя микроциркуляции в коже

Таблица 7

Оценка состояния локальной микроциркуляции в коже до и после лечения Гистафеном у больных ХРК (доза 150 мг/сут, 14 дней)

[Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И., 2010]

До лечения	После лечения
<i>M</i> (среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции), пф. ед.	
Медиана = 4,92 Q1 = 3,82 Q3 = 5,41	Медиана = 2,46 ($p = 0,07$) Q1 = 3,82 Q3 = 5,41
<i>HT</i> (нейрогенный тонус), пф. ед.	
Медиана = 2,31 Q1 = 1,84 Q3 = 2,4	Медиана = 1,89 ($p = 1$) Q1 = 1,68 Q3 = 4,58
<i>MT</i> (миогенный тонус), пф. ед.	
Медиана = 3,46 Q1 = 1,89 Q3 = 3,78	Медиана = 1,87 ($p = 1$) Q1 = 1,65 Q3 = 4,97
<i>ПШ</i> (показатель шунтирования), пф. ед.	
Медиана = 1,04 Q1 = 1,03 Q3 = 1,67	Медиана = 1 ($p = 0,37$) Q1 = 0,9 Q3 = 1,11

у больных крапивницей помимо нейрогенных и миогенных колебаний более значимую роль играют эндотелиальные колебания.

В процессе исследования показано отсутствие эффекта седации на фоне лечения Гистафеном. Отмечена хорошая переносимость Гистафена. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Не отмечено нарушений гемодинамики.

Вопрос 18

КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ АГП — ПРОИЗВОДНЫХ ХИНУКЛИДИНА?

В клинической практике основными показаниями для назначения хинуклидинов, как и современных АГП II поколения, являются:

- ◆ аллергический ринит — персистирующий (круглогодичный) и сезонный;
- ◆ поллиноз;
- ◆ аллергодерматозы с выраженным зудом (острая и хроническая крапивница, атопический дерматит и др.);
- ◆ круглогодичный или сезонный аллергический конъюнктивит;
- ◆ атопическая форма бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом, конъюнктивитом или атопическим дерматитом;
- ◆ аллергические реакции на укусы или ужаления насекомых;
- ◆ лекарственная и пищевая аллергия;
- ◆ псевдоаллергические реакции на различные группы аллергенов, пищевые продукты и лекарственные препараты;
- ◆ профилактика осложнений при аллерген-специфической иммунотерапии;
- ◆ аллергические реакции при вакцинации;
- ◆ другие гистаминазависимые аллергические и псевдоаллергические реакции.

Производные хинуклидина (Фенкарол и Гистафен) рекомендованы для лечения крапивницы и ангиоотеков, о чем указано в клинических рекомендациях по лечению крапивницы.

Вопрос 19

НУЖНО ЛИ ДОПОЛНИТЕЛЬНО НАЗНАЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ?

Это очень важный практический вопрос. Действительно, среди некоторых врачей существует ошибочное мнение, что для профилактики осложнений антибиотикотерапии следует их назначать в комбинации с антигистаминными средствами.

Более того, такие врачи, пугая пациентов, уверяют их, что, отказываясь от антигистаминных препаратов в период приема антибиотиков, у больных на 2–3-й день лечения будут появляться крапивница и другие реакции, обусловленные развитием аллергии на антибиотик.

Это миф, который необходимо развенчать. Решение вопроса о дополнительном включении в комплексную терапию с антибиотиками антигистаминных препаратов должно рассматриваться строго индивидуально с учетом отдельных групп пациентов, страдающих и не страдающих аллергопатологией.

Чаще всего при заболеваниях, требующих назначения антибиотиков, дополнительное включение антигистаминных препаратов **не показано**.

Антигистаминные препараты оказывают фармакологический эффект, когда имеется выброс гистамина, обусловленный развитием истинной аллергической реакции (аллергического воспаления) или псеудоаллергическими реакциями.

Большинство **современных антибиотиков**, используемых в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, не обладают свойствами гистаминолиберации.

Кроме того, антигистаминные препараты, **блокирующие гистаминовые рецепторы** как I, так и II поколения относятся к симптоматическим средствам и воздействуют только на симптомы развившейся реакции, обусловленной избыточным высвобождением гистамина.

Более того, антигистаминные препараты — H_1 -блокаторы **не способны** предупреждать развитие истинных аллергических реакций.

Если же говорить об антигистаминных препаратах, стабилизаторах клеточных мембран тучных клеток (например, кромонов), которые обладают профилактическим эффектом за счет торможения высвобождения медиаторов из тучных клеток, то их в таких случаях необходимо назначать за 2–4 нед. до воздействия этиологического фактора.

В частности, препараты кромоглициевой кислоты с целью профилактики обострения поллиноза назначаются за 2–4 нед. до сезона пыления растений (то есть воздействия аллергенов пыльцы).

Совершенно очевидно, что использовать антигистаминные препараты для профилактики реакций на введение антибиотиков нецелесообразно.

Призыв некоторых врачей принимать антигистаминные препараты вместе с антибиотиками в основном связан со страхом развития аллергической реакции после их введения.

Следует заметить, что, действительно, одной из самых частых причин развития лекарственной аллергии являются антибиотики. Но для профилактики развития реакций на антибиотики нужно не антигистаминные препараты назначать, а собирать анамнез и узнавать, принимал ли пациент рекомендуемый антибиотик ранее, а если принимал, то были ли у него реакции на этот препарат. Если он никогда ранее этот антибиотик или препарат, сходный с ним по химической структуре, не получал или получал и реакций на его введение не возникало, то показаний к дополнительному назначению антигистаминных средств у такого пациента нет.

Особенно осторожно к дополнительному назначению лекарственных средств, включая антигистаминные препараты,

следует относиться, ведя пациентов, страдающих лекарственной аллергией.

В результате частого необоснованного назначения лекарственных средств лицам с лекарственной аллергией у них резко повышается вероятность развития сенсибилизации к новым лекарственным препаратам, в том числе к антигистаминным.

К одним из распространенных провоцирующих факторов развития лекарственной аллергии как раз относят *полипрагмазию* и необоснованное назначение медикаментов.

Тактика назначения антибиотиков больным, страдающим аллергическими заболеваниями, отличается от стандартных методик.

В Федеральных клинических рекомендациях, утвержденных Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов в 2014 г., адресованных врачам первичного звена, представлены мероприятия для профилактики лекарственных осложнений, в том числе антибиотиков.

Для профилактики лекарственной аллергии, в том числе на антибиотики, необходимы следующие мероприятия:

- ◆ тщательный сбор фармакологического анамнеза;
- ◆ избегание полипрагмазии;
- ◆ строгое соблюдение соответствия дозы лекарственного средства возрасту и массе тела больного;
- ◆ строгое соответствие способу введения лекарственного средства;
- ◆ назначение лекарственных средств должно проводиться строго по показаниям;
- ◆ лекарственные средства гистаминолибераторы (например, ванкомицин и пр.) должны вводиться медленно.

Профилактика повторной аллергической реакции на лекарственные препараты сводится к следующим мероприятиям:

- ◆ нельзя назначать медикаменты и комбинированные препараты, его содержащие, которые ранее вызывали истинную аллергическую реакцию;
- ◆ нельзя назначать лекарственные средства, имеющие сходные антигенные детерминанты с препаратом, на

который ранее была аллергическая реакция, необходимо учитывать возможность развития перекрестных аллергических реакции;

- ◆ при назначении антибиотика или другого лекарственного средства следует уточнить их синонимы, производимые разными фармацевтическими компаниями;
- ◆ на титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать антибиотики и другие лекарственные средства, на которые в анамнезе отмечались аллергические реакции, дату реакции и ее клинические проявления.

В том случае, когда в антибиотикотерапии нуждаются пациенты, страдающие аллергическими заболеваниями (например, аллергический ринит, зудящие дерматозы и т.п.), в стадии обострения антигистаминные препараты включаются в комплексную терапию инфекционно-воспалительного заболевания.

Вопрос 20

КАК МОЖНО ЧЕТЫРЕХКРАТНО УВЕЛИЧИВАТЬ ДОЗУ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЕСЛИ ЭТО НЕ ПРОПИСАНО В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЭТОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА?

В международном согласительном документе по лечению крапивницы указано, что антигистаминные средства нового поколения — неседативные — являются препаратами первой линии в лечении заболевания. Если симптомы крапивницы не контролируются в течение 2 нед. после начала приема АГП, рекомендуется увеличение дозы неседативных антигистаминных препаратов в 4 раза (до четырехкратной дозы).

В комментариях к использованию АГП при крапивнице, указанных в клинических рекомендациях 2015 г. [Данилычева И.В., 2015], говорится о необходимости помнить, что повышение дозы H_1 -антигистаминных средств второго поколения **не зарегистрировано** (за исключением фексофенадина — в 1,5 раза и эбастина — в 2 раза). В случае высокой вероятности пользы для больного четырехкратного увеличения дозы антигистаминного препарата необходимо письменно обосновать необходимость увеличения дозы и подписать информированное согласие пациента на превышение дозы, указанной в инструкции по применению препарата.

Не рекомендуется дальнейшее увеличение дозы H_1 -антигистаминных препаратов II поколения в случае отсутствия эффекта четырехкратно увеличенной дозы.

Методические подходы при лечении крапивницы у детей такие же, как у взрослых, то есть к препаратам первой линии относятся неседативные антигистаминные препара-

ты, а в случае их неэффективности в течение 2 нед. показано увеличение дозы H_1 -антигистаминных препаратов с учетом возраста и веса.

Однако в России в настоящее время практика увеличения дозы H_1 -антигистаминных препаратов для лечения детей не является общепринятой.

Вопрос 21

МОЖНО ЛИ КОМБИНИРОВАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ I И II ПОКОЛЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

В клинических рекомендациях чаще рекомендуют увеличивать дозу одного неседативного H_1 -антигистаминного средства, а не комбинировать разные H_1 -антигистаминные препараты. Тем не менее в клинической практике врача нередко создаются ситуации, когда ни сам неседативный антигистаминный препарат, ни четырехкратное увеличение дозы эффекта не оказывают.

В этих случаях приходится комбинировать лекарственные средства, используя их особенности механизма действия и влияние на симптомы заболевания.

Особенно часто такие ситуации возникают у пациентов с хронической идиопатической крапивницей, зудящими дерматозами, при псевдоаллергических реакциях на медикаменты и пищевые продукты и других заболеваниях, сопровождающихся резко выраженным зудом, нарушающим сон, дневную и социальную активность и качество жизни, когда зуд обусловлен влиянием не только гистамина, но и другими медиаторами воспаления (серотонин, нейромедиаторы, вещество P и др.).

В этих случаях применяют различные методические подходы к назначению антигистаминных препаратов, отличающихся механизмами действия.

Иногда рекомендуют сначала в течение 10 дней проводить курс антигистаминных препаратов I поколения, а после

устранения тяжелых симптомов зуда и бессонницы заменить их на неседативные антигистаминные средства.

В других случаях рекомендуют утром назначать антигистаминные препараты нового поколения (неседативные), а вечером — I поколения.

Существуют и иные схемы комбинированного применения антигистаминных препаратов I и II поколений. При этом требуется индивидуальный подход к каждому конкретному пациенту и искусство врача.

Если в лечении аллергического заболевания комбинация антигистаминных препаратов I и II генерации патогенетически обоснована, то такие схемы лечения позволяют добиться контроля за симптомами заболевания.

В частности, в исследовании, проведенном в клинике ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в 2006 г., была показана клиническая эффективность и безопасность комбинированного применения седативных и неседативных антигистаминных средств в лечении хронической рецидивирующей крапивницы [Ильина Н.И., Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., 2006].

В исследование были включены 20 больных хронической рецидивирующей крапивницей в стадии обострения. Возраст больных колебался от 23 до 51 года, среди них женщин было 11, мужчин 9.

Особенности клинического течения крапивницы у обследованных больных — наличие резко выраженного зуда, связанной с этим бессонницы, резкого снижения активности и качества жизни пациентов. У всех больных отмечались сопутствующие заболевания ЖКТ, гепатобилиарной системы и псевдоаллергические реакции на пищевые продукты.

Лечение проводили в соответствии с медицинскими стандартами диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями (крапивницы).

Проводимая до момента обращения в клинику терапия антигистаминными препаратами II поколения (цетиризин 10 мг) в течение 2 нед. эффекта не достигла. У больных сохранялись высыпания, зуд, бессонница, ангиоотеки в области лица, губ. Антигистаминную терапию проводили по следую-

щей схеме: клоропирамин (Супрастин) по 25 мг (1 таб.) 3 раза в день в течение 10 дней, затем цетиризина (Парлазин) по 10 мг (1 таб.) в сутки в течение 2 мес.

Эффективность лечения крапивницы оценивали по результатам динамики симптомов заболевания: количеству уртикарных высыпаний, интенсивности кожного зуда, наличию и тяжести ангиоотечков, нарушениям сна.

Наличие или отсутствие седативного или других побочных эффектов клоропирамина (Супрастина) и цетиризина (Парлазина) пациенты отмечали в «Дневнике больного» и также оценивали по четырехбалльной шкале.

На момент включения в исследование у больных отмечались обострение заболевания и уртикарные высыпания различной степени выраженности — от 2 до 7 баллов (в среднем — 4,3 балла). К 10-му дню комплексной терапии у большинства больных отмечено значительное снижение интенсивности всех симптомов заболевания, что в среднем по группе составило 1,85 балла. Через 30 дней лечения практически у всех пациентов отсутствовали клинические признаки. К концу курса лечения только у 5 больных отмечены жалобы на редкие эпизоды уртикарных высыпаний слабой интенсивности, которые они оценили на 1 балл. К концу лечения достоверно снизилась интенсивность зуда и нормализовался сон.

Таким образом, было показано, что при интенсивных проявлениях крапивницы, сопровождающейся неспецифической гистаминолиберацией на фоне хронических заболеваний пищеварительной и эндокринной систем, целесообразно проводить комбинацию H_1 -блокаторов I и II поколений.

Такая комбинация позволяет в короткие сроки устранить наиболее мучительный симптом заболевания — кожный зуд — за счет липофильных свойств клоропирамина, накапливающегося в высокой концентрации в коже.

Кроме того, седативный эффект клоропирамина способствует нормализации ночного сна, снимает повышенную раздражительность у больных (при этом не требуется дополнительное назначение седативных препаратов). Для последующей поддерживающей антигистаминной терапии

предпочтительнее использовать неседативные препараты II поколения.

Наряду с комбинацией антигистаминных препаратов I и II поколений можно рекомендовать применение производных хинуклидина: хифенадина (Фенкарола) и сехифенадина (Гистафена), которые, как указано ранее, обладают одновременно положительными эффектами антигистаминных препаратов как I, так и II поколений.

Вопрос 22

МОЖНО ЛИ ВЫЛЕЧИТЬ АЛЛЕРГИЮ АНТИГИСТАМИННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ?

Нет, антигистаминные препараты лишь воздействуют на клинические симптомы аллергии, и если их отменить рано, то клинические проявления аллергии и все проблемы, связанные с ней, вернуться.

Антигистаминные препараты относятся к симптоматическим средствам для снятия острого состояния или обострения заболевания, в механизме которого ведущую роль играет гистамин. В дальнейшем назначается патогенетически обоснованная терапия, направленная на основные звенья аллергического ответа, включая АСИТ.

Вопрос 23

КАК ДОЛГО МОЖНО ПРИНИМАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ? ВРЕДНЫ ЛИ ОНИ?

Длительность приема антигистаминных препаратов прописана в инструкции по применению и зависит от химического состава, механизма действия, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, особенностей клинических проявлений заболевания и других характеристик.

Однако только врач устанавливает схему и сроки назначения антигистаминных препаратов в зависимости от нозологической формы заболевания, степени тяжести, стадии, возраста больного и сопутствующих заболеваний.

Как известно, одной из особенностей антигистаминных препаратов I поколения (хлоропирамин, клемастин и др.) является наличие тахифилаксии (привыкания), в связи с чем они назначаются на 7–14 дней, после чего рекомендуется смена антигистаминного препарата.

Исключение составляют производные хинуклидина (Фенкарол, Гистафен), которые сочетают преимущества препаратов I и II поколений, им свойственно отсутствие тахифилаксии и возможность непрерывного применения более месяца [Ильина Н.И., Лусс Л.В. и др., 2006].

Антигистаминные препараты II поколения (дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин и др.) можно назначать на длительный срок от 2 нед. до 18 мес. и более.

В медицинской литературе представлены данные о безопасности длительного приема неседативных антигистамин-

ных препаратов (дезлоратадин, цетиризин, левоцитиризин, рупатадин и др.).

При приеме антигистаминных препаратов в течение 4 нед., как правило, побочные реакции не развиваются.

Тем не менее следует помнить, что при длительном приеме медикаментов более вероятно развитие побочных эффектов даже у антигистаминных препаратов II поколения (седативный, кардиотоксичность и др.), вплоть до развития сенсibilизации и аллергических реакций на антигистаминные препараты.

При назначении антигистаминных препаратов необходимо предупредить пациента, что назначенные лекарственные средства он должен принимать курсом для ежедневного приема и назначение «по необходимости» не только неэффективно, но и может стать причиной обострения заболевания.

Вопрос 24

КАКИЕ ИМЕЮТСЯ СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ?

АГП выпускаются в разных лекарственных формах.

Наиболее часто антигистаминные препараты используются для внутреннего применения (таблетки, реже — капсулы).

Детские формы антигистаминных препаратов для внутреннего применения используют в каплях (цетиризин, лоратадин, дезлоратадин и др.).

Для местного применения антигистаминные препараты выпускают в виде мазей и капель.

Мази, содержащие антигистаминный препарат (например, гель Фенистил), как правило, назначаются при кожных проявлениях аллергии (атопический дерматит, контактный дерматит).

При аллергическом рините и конъюнктивите антигистаминные препараты можно назначать в виде капель: азеластин (Azelastine), олопатадина гидрохлорид (Olopatadine hydrochlorid), Opatanol, в виде глазных капель и др.

При аллергическом рините антигистаминные препараты, представляющие кромоны, выпускаются также в виде назального спрея (в частности, Кромогексал).

Нередко в практической работе врача возникают ситуации, когда необходимо экстренное оказание помощи или другие ситуации, требующие парентерального введения антигистаминных препаратов (анафилактический и анафилактоидный шок; системные реакции, развивающиеся после

введения медикаментов, пищевых продуктов, укусов и ужалений насекомыми, при АСИТ, генерализованной крапивнице и ангиоотеках опасной локализации и др.). В таких случаях используются парентеральные методы введения антигистаминных препаратов, которые выпускаются для внутримышечного и/или внутривенного введения (хлоропирамин, клемастин, дифенгидрамин, хифенадин (Фенкарол) и др.).

Вопрос 25

ТОЛЬКО ЛИ АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ (АНАФИЛАКТОИДНЫЙ) ШОК ЯВЛЯЕТСЯ ПОКАЗАНИЕМ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО (ВНУТРИМЫШЕЧНОГО, ВНУТРИВЕННОГО) ПРИМЕНЕНИЯ?

Нередко у практического врача складывается мнение, что показанием к назначению парентеральных форм антигистаминных препаратов является только экстренное оказание помощи (анафилактический и анафилактоидный шок, ангиоотек в области гортани).

Однако показания к назначению парентеральных способов введения антигистаминных препаратов значительно шире.

В частности, наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, нарушающих всасывание медикаментов в ЖКТ, или состояний, когда пероральный прием или местное применение не может контролировать симптомы заболевания (реакции), являются показанием для назначения парентеральных методов введения препаратов.

К таким показаниям относятся:

- ♦ наличие воспалительных и других заболеваний ЖКТ, гепатобилиарной системы и др., при которых нарушается нормальный метаболизм и всасывание лекарственного средства;
- ♦ необходимость приема сорбентов;
- ♦ лечение зудящих дерматозов (крапивница, обострение атопического дерматита, экзема и др.), когда мучительный кожный зуд вызывает бессонницу и снижает качество жизни;

- ♦ проведение премедикации в клинической практике — для профилактики аллергических и псевдоаллергических реакций на медикаменты у лиц с лекарственной непереносимостью (операции, проведение R-контрастных исследований и др.).

В настоящее время существует очень ограниченное число антигистаминных препаратов для парентерального введения, все они относятся к I поколению и обладают выраженным седативным эффектом: дифенгидрамин (Димедрол), клемастин (Тавегил), хлоропирамин (Супрастин), прометазина гидрохлорид (Пипольфен) и др.

Каждый из антигистаминных препаратов для парентерального введения имеет свои особенности механизма действия, преимущества и недостатки.

Дифенгидрамин (Димедрол) является одним из основных представителей антигистаминных препаратов первой генерации, имеющий формы для парентерального введения, но обладает выраженными побочными нежелательными эффектами, в связи с чем имеет много противопоказаний, указанных в инструкции по применению. Он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Димедрол обладает *выраженным* седативным эффектом, умеренным противорвотным свойством. Ввиду наличия выраженных побочных нежелательных фармакологических эффектов противопоказан в период лактации, в детском возрасте (период новорожденности и состояние недоношенности), закрытоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы, стенозирующей язве желудка и двенадцатиперстной кишки, пилородуоденальной обструкции, стенозе шейки мочевого пузыря, беременности, бронхиальной астме, в пожилом возрасте.

В период использования дифенгидрамина следует избегать употребления алкогольных напитков и УФ-облучения.

Дифенгидрамен **не вводится при анафилактическом шоке.**

Клемастин (Тавегил) по фармакологическим свойствам близок к Димедролу, но обладает более выраженной антигистаминной активностью, более продолжительным дейст-

вием (в течение 8–12 ч) и менее выраженным седативным эффектом.

1 ампула (2 мл) клемастина содержит *активное вещество* — 2,68 мг клемастина гидрофумарата (эквивалентно 2 мг клемастина), *вспомогательные вещества* — сорбитол 90 мг, этанол 140 мг, пропиленгликоль 600 мг, натрия цитрата дигидрат до рН 6,3, воду для инъекций до 2 мл.

Показания для применения раствора для инъекций:

- ♦ анафилактический или анафилактоидный шок и ангионевротический отек опасной локализации (в качестве дополнительного средства);
- ♦ профилактика или лечение аллергических и псевдоаллергических реакций (в т.ч. при введении контрастных веществ, переливании крови, диагностическом применении гистамина).

Клемастин противопоказан при:

- ♦ заболеваниях нижних отделов дыхательных путей (в том числе, бронхиальной астме);
- ♦ в детском возрасте до 1 года;
- ♦ в период лактации, т.к. клемастин в небольших количествах выделяется с грудным молоком;
- ♦ одновременном применении ингибиторов МАО;
- ♦ повышенной чувствительности к Тавегилу или другим антигистаминным препаратам сходной химической структуры.

Хлоропирамин (Супрастин) относится к классическим представителям этилендиаминов, имеет сходство по фармакологическим свойствам, с другими антигистаминными препаратами I поколения (седативные).

Одна ампула (1 мл) хлоропирамина содержит активное вещество — хлоропирамина гидрохлорид 20 мг; вспомогательные вещества — воду для инъекций до 1 мл.

Внутривенно введение хлоропирамина (Супрастина) показано **только в острых тяжелых случаях**.

Внутримышечно хлоропирамин (Супрастин) вводят при тяжелом обострении крапивницы, ангиоотеке, сывороточной болезни, атопическом дерматите; пищевой и лекарственной аллергии, реакциях на укусы насекомых.

Противопоказания к назначению хлоропирамина (Супрастина) такие же, как для других АГП I поколения.

Прометазина гидрохлорид (Пипольфен) относится к препаратам фенотиазинового ряда, обладает высокой антигистаминной активностью и выраженным влиянием на ЦНС. Оказывает седативное, снотворное, противорвотное, антипсихотическое, гипотермическое действие. Предупреждает и успокаивает икоту. Предотвращает, но не устраняет эффекты, опосредованные гистамином (включая крапивницу и зуд).

Прометазина гидрохлорид (Пипольфен) в настоящее время редко назначается при аллергических заболеваниях (зудящие дерматозы, реакции на медикаменты, сывороточная болезнь и др.) в связи с выраженными побочными нежелательными эффектами (особенно седативным).

Чаще прометазина гидрохлорид применяется в анестезиологии: при премедикации, в послеоперационном периоде, в качестве компонента литических смесей, применяемых для усиления общей анестезии и гипотермии, при искусственной гипбернации, а также в неврологии: при кинетозах, для уменьшения экстрапирамидных расстройств при применении антипсихотических лекарственных средств (нейролептиков), хорее, энцефалите и других заболеваниях ЦНС, синдроме Меньера и др.

К большим достижениям в современной клинике относится разработка и внедрение еще одного зарегистрированного антигистаминного препарата для парентерального введения — хифенадина (торговое название — Фенкарол), который имеет существенные преимущества перед другими антигистаминными препаратами для парентерального введения.

Хифенадин (Фенкарол) инъекционный впервые появился на фармацевтическом рынке в 2014 г. Код АТХ: R06AX31.

Появление хифенадина (Фенкарола) для парентерального введения без выраженного седативного эффекта и угнетающего действия на ЦНС позволило значительно расширить показания для применения инъекционных форм антигистаминных препаратов, в том числе для амбулаторных пациентов, профессия которых требует повышенного внимания (преподаватели, студенты, работники производств и др.).

Хифенадин (Фенкарол) для парентерального введения выпускается в ампулах по 2 мл (20 мг) и характеризуется высокой эффективностью и безопасностью при купировании и лечении острых аллергических реакций и обострении аллергических заболеваний.

Схема парентерального введения хифенадина (Фенкарола): внутримышечно по 2 мл (20 мг) 2 раза в день в течение 3–5 дней, далее по 2 мл (20 мг) 1 раз в день в течение 2–3 дней. Общая продолжительность лечения — 5–8 дней. Максимальная разовая доза — 20 мг; максимальная суточная доза — 40 мг.

После купирования острых аллергических реакций рекомендуется перейти на прием Фенкарола в виде таблеток.

К основным преимуществам хифенадина (Фенкарола) относятся двойной механизм действия, отсутствие кардиотоксичности, наличие антиишемического и антиаритмического эффектов, доступная цена.

В сравнительных клинических исследованиях, проведенных в крупных клиниках (в частности, клиника ГНЦ «Института иммунологии» ФМБА России), по оценке клинической эффективности и безопасности инъекционной формы Фенкарола у больных с острыми проявлениями крапивницы (при обострении) получены данные, свидетельствующие о его высокой клинической эффективности и безопасности, характеризующиеся отсутствием седативного эффекта, быстрым и длительным клиническим эффектом в сравнении с клемастином (Тавегилом).

Все АГП для парентерального введения, как указано выше, обладают выраженным седативным (кроме хифенадина (Фенкарола)) и другими нежелательными фармакологическими эффектами, нередко лимитирующими их использование в клинике.

Вопрос 26

КАКИЕ ИМЕЮТСЯ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ?

Перечень зарегистрированных и разрешенных к применению в России местных антигистаминных препаратов весьма ограничен.

Местные антигистаминные препараты в клинической практике чаще используются при назальных, конъюнктивальных, кожных проявлениях аллергии: блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов (азеластин, левокабастин, Фенистил (Dimetindene)) и др., антигистаминные препараты со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток (кромоны: кромогликат натрия (Оптикром, Хайкром, Лекролин); Кромогексал; лодоксамид (Аломид) и др., недокромил натрия, кетотифен) и др.

Местные антигистаминные препараты в отличие от системных обладают меньшими побочными эффектами.

Местные антигистаминные препараты назначаются:

- ◆ при наличии противопоказаний для применения системных антигистаминных препаратов;
- ◆ беременным (после I триместра), страдающим аллергическими заболеваниями;
- ◆ женщинам в период лактации;
- ◆ в детском возрасте.

Применение местных антигистаминных препаратов может быть рекомендовано при легких формах заболевания, ограниченных только одним органом (при аллергическом

рините, конъюнктивите), или «по потребности» на фоне лечения другими препаратами. Действие этих лекарственных средств только местное. При аллергическом рините левокабастин и азеластин эффективно снимают зуд, чиханье, ринорею, а при аллергическом конъюнктивите — зуд, слезотечение, покраснение глаз.

Очевидным преимуществом местных антигистаминных препаратов является исключение побочных эффектов (в том числе, седативного), которые могут возникать при применении препаратов системного действия. Это объясняется тем, что при местном применении H_1 -антигистаминных лекарственных средств их концентрация в крови намного ниже той, которая способна вызвать системное действие.

Для топических антигистаминных препаратов характерно достижение достаточно высоких локальных концентраций препарата при низкой дозе и быстрое начало терапевтического эффекта (через 15 мин после применения). Топические антигистаминные препараты обладают также некоторым противовоспалительным действием (азеластин может тормозить активацию клеток-мишеней аллергии: тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов) и способностью быстро улучшать затрудненное носовое дыхание. Однако этот эффект значительно менее выражен и менее стабилен в сравнении с топическими глюкокортикоидами.

При регулярном использовании дважды в день они могут предотвратить развитие симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита. Как указано выше, местные антигистаминные препараты выпускают в виде капель (глазные капли при аллергическом конъюнктивите), мази (при кожных проявлениях аллергии), назальных аэрозолей (при аллергическом рините).

Однако до настоящего времени вопрос о соответствии и сопоставимости эффективности клинического использования системных и эндоназальных антигистаминных препаратов у больных с аллергическими заболеваниями остается дискуссионным.

В России для лечения аллергического ринита преимущественно используются два местных антигистаминных препарата — азеластин и левокабастин. Левокабастин назначают

с осторожностью при нарушении функции почек (70% выводится с мочой в неизменном виде). Возможно появление горечи во рту при лечении азеластином в форме глазных капель.

Редко отмечается сухость и раздражение слизистых оболочек носа, кратковременное извращение вкуса.

При применении местных антигистаминных лекарственных средств взаимодействия с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

Применение местных антигистаминных препаратов в виде эндоназального аэрозоля позволяет избежать большинства побочных эффектов, так или иначе присущих пероральным антигистаминным препаратам, поэтому во многих случаях эти средства становятся препаратами выбора для безопасного купирования симптомов аллергического ринита на начальных этапах лечения.

Кроме того, следует учитывать, что аллергия является системным заболеванием, и применение только местных антигистаминных препаратов не снимает другие проявления аллергии (например, аллергический конъюнктивит и т.п.), часто сопровождающие аллергические заболевания, что требует назначения дополнительных форм антигистаминных препаратов (например, местных антигистаминных глазных капель и др.).

Вопрос 27

КАКИЕ МЕСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НАЗНАЧАЮТ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ? КАКОВЫ ИХ ДОЗЫ И СХЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ?

При аллергическом рините применяют различные антигистаминные препараты — блокаторы H_1 - и H_2 -рецепторов, среди которых выделяют две подгруппы.

1. Антигистаминные препараты прямого действия:
 - блокаторы H_1 -рецепторов;
 - блокаторы H_2 -рецепторов.
2. Антигистаминные препараты непрямого действия с преимущественно местным и системным эффектом:
 - кромолин, МНН — кромоглициевая кислота;
 - недокромил натрия — **Nedocromil sodium**;
 - кетотифен — Ketotiphenum и др.

При аллергическом рините препаратами первой линии являются антигистаминные препараты (блокаторы H_1 -рецепторов гистамина) II поколения:

- ◆ лоратадин в дозе 10 мг/сут;
- ◆ цетиризин 10 мг/сут;
- ◆ дезлоратадин 5 мг/сут;
- ◆ эбастин 10–20 мг/сут;
- ◆ фексофенадин 120–180 мг/сут;
- ◆ левоцетиризин 5 мг/сут;
- ◆ рупатадина фумарат 10 мг/сут.

Часто для лечения аллергического ринита используют антигистаминные препараты, сочетающие преимущества I и II поколений, — производные хинуклидина (Фенкарол

и Гистафен). *Хифенадин* (*Фенкарол*) назначают взрослым по 25 мг 2–4 раза в сутки, а по 50 мг 1–4 раза в сутки. Курс лечения — 10–20 дней. Детям в возрасте от 3 до 7 лет хифенадин (*Фенкарол*) назначают по 10 мг 2 раза в сутки; в возрасте от 7 до 12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза в сутки; старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза в сутки. Курс лечения составляет 10–15 дней.

Сехифенадин (*Гистафен*) назначают взрослым в дозе 50–100 мг 2–3 раза в день.

Кроме того, для лечения аллергического ринита применяют антигистаминные препараты I поколения.

Клемастин — 1 мг 2–3 раза в сутки.

Хлоропирамин — 25 мг 2–3 раза в сутки в течение 10 сут.

В случае тяжелого клинического течения можно первые 2–3 сут применять эти препараты парентерально (внутримышечно):

- ♦ хифенадин (*Фенкарол*) у взрослых внутримышечно; при поллинозе, персистирующем аллергическом рините и конъюнктивите — по 2 мл (20 мг) 2 раза в день в течение 3 дней, далее по 2 мл (20 мг) 1 раз в день в течение 2 дней. Общая продолжительность лечения — 5 дней;
- ♦ клемастин 2 мг 1–2 раза в сутки;
- ♦ хлоропирамин 40 мг 1–2 раза в сутки.

При легких формах аллергического ринита назначают топические антигистаминные препараты, которые, наряду с антигистаминным действием, оказывают и некоторый противовоспалительный эффект.

При аллергическом рините среди топических антигистаминных препаратов в основном применяют азеластин и левокабастин в виде назального спрея. Азеластин является селективным блокаторм H_1 -гистаминовых рецепторов, обладает способностью снижать экссудацию и проницаемость капилляров.

Кроме того, азеластин тормозит дегрануляцию тучных клеток, препятствует высвобождению других биологически активных веществ или подавляет их синтез (серотонин, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены и др.), влияя таким образом на развитие ранней и поздней стадии аллергического воспаления при аллергических реакциях.

Азеластин в виде назального спрея впрыскивается в предварительно очищенные носовые ходы — 2 раза в сутки в каждый носовой ход по 1 распылению (0,14 мг/0,14 мл) до исчезновения признаков болезни; длительность терапии не больше полугода.

При интраназальном распылении азеластин снижает заложенность и зуд в носу, выделение слизи, чиханье.

Клинический эффект наступает в течение 3 ч, достигая максимального действия через 4–5 ч, и длится 12 ч.

Слабый противовоспалительный эффект топических антигистаминных препаратов обусловлен их способностью тормозить активацию клеток-мишеней аллергии (тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов), тормозить высвобождение медиаторов воспаления из этих клеток, восстанавливать затрудненное носовое дыхание.

Как указано выше, местные антигистаминные препараты выпускаются в виде капель (глазные капли при аллергическом конъюнктивите), мазей (при кожных проявлениях аллергии), назальных аэрозолей (при аллергическом рините).

Левакабастин (Levocabastine), как и азеластин, относится к местным антигистаминным препаратам, избирательно блокирующим H_1 -гистаминовые рецепторы.

При интраназальном использовании левокабастин быстро улучшает носовое дыхание (вследствие уменьшения отека слизистой оболочки полости носа) и устраняет симптомы аллергического ринита (зуд в полости носа, чиханье, ринорею).

Назальный спрей левокабастин вводится интраназально взрослым и детям старше 6 лет по 2 ингаляции в каждый носовой ход во время вдоха 2 раза в сутки (максимально — 4 раза в сутки).

Перед ингаляцией необходимо прочистить носовые ходы. Лечение продолжают до исчезновения симптомов.

Для местной терапии при аллергическом рините используются и **кромоны**. Выбор кромонов обусловлен их высокой безопасностью в сочетании с достаточной клинической эффективностью.

Целевой эффект (устранение зуда в носу, чиханья, ринореи и обструкции носового хода) достигается при регулярном,

длительном интраназальном применении терапевтических доз препаратов данной группы. Однако по клинико-фармакологической активности они уступают системным антигистаминным средствам — блокаторам гистаминовых рецепторов и назальным глюкокортикоидам.

Показанием к применению кромонов служат легкие и умеренные клинические проявления аллергического ринита.

Кромоглицевую кислоту вводят в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки. Эффект развивается через 3–4 нед. после начала лечения.

Эндоназальный кромогликат натрия (Кромогексал и др.) оказывает клинический эффект за счет способности стабилизировать мембрану тучных клеток и препятствовать высвобождению медиаторов из этих клеток-мишеней аллергии.

Если его назначать до экспозиции с аллергенами, то он предотвращает ответ и ранней, и поздней фазы аллергической реакции. Натрия кромогликат умеренно эффективен, хорошо переносится, может использоваться в комбинации с антигистаминным препаратом и деконгестантом, не имеет серьезных побочных эффектов.

Недостатком препарата является необходимость приема 4–6 раз в день.

Препарат является хорошим выбором для маленьких детей и пациентов, не получавших кортикостероиды.

Применение натрия кромогликата в схеме лечения аллергических ринитов включено в международные и отечественные согласительные документы по лечению аллергических ринитов и конъюнктивитов.

К антигистаминным препаратам системного действия со стабилизирующим эффектом на мембраны тучных клеток относится кетотифен, который назначается в дозе 1 мг 2 раза в сутки на протяжении до 3 мес.

Вопрос 28

КАКИЕ МЕСТНЫЕ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НАЗНАЧАЮТ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ КОНЪЮНКТИВИТЕ? КАКОВЫ ИХ ДОЗЫ И СХЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ?

Выбор антигистаминных препаратов при аллергическом конъюнктивите основан на особенностях клинического течения заболевания (степень тяжести и стадия болезни), возраста, наличия сопутствующих заболеваний, спектра этиологических аллергенов и т.п.

Для местного применения в форме глазных капель выпускаются следующие антигистаминные препараты: Опатанол, левокабастин, азеластин. Антигистаминные препараты местного действия — одни из наиболее эффективных лекарственных средств для лечения сезонного и круглогодичного аллергического конъюнктивита.

Глазные капли, содержащие антигистаминные препараты, оказывают выраженный клинический эффект, характеризующийся частичным или полным устранением проявлений аллергического конъюнктивита (отек, краснота, зуд, слезотечение, жжение, сухость и др.).

Капли, содержащие антигистаминные препараты, обладают выраженным противозудным эффектом (более чем у 90% пациентов), поэтому при конъюнктивите, сопровождающемся сильным зудом, рекомендуется их назначение.

Кроме того, глазные капли, содержащие антигистаминные препараты, уменьшают выраженность симптомов аллергического ринита, поскольку лекарственный препарат после закапывания попадает через слезный канал в полость носа.

В отличие от антигистаминных средств системного действия (таблеток и сиропов), глазные капли лишены нежелательных побочных эффектов (сонливость и др.). Эффект препарата развивается через 3–5 мин после закапывания и сохраняется до 10 ч. Противопоказанием к использованию капель с антигистаминными средствами является только индивидуальная непереносимость компонентов препарата и возрастные ограничения (левокабастин — с 2 лет, по назначению врача возможно и раньше; азеластин — с 4 лет). Из побочных фармакологических эффектов редко отмечается преходящее чувство жжения.

Лечение обострения аллергического конъюнктивита

Препараты для местного применения

Антигистаминные препараты в виде глазных капель:

- ◆ азеластин (Azelastine) в дозе 1 капля в каждый конъюнктивальный мешок 2 раза в сутки;
- ◆ олопатадина гидрохлорид (Olopatadine hydrochlorid) — Opatanol в виде глазных капель, по 1 капле 2 раза в день в конъюнктивальный мешок; перед применением встряхнуть флакон;
- ◆ нафазолин (Naphazoline) в виде глазных капель 0,025–0,05% раствора, по 1 капле в каждый конъюнктивальный мешок 2–3 раза в сутки;
- ◆ дифенгидрамин (Diphenhydramine) в дозе 1 капля 0,2 и 0,5% раствора в каждый конъюнктивальный мешок 2–5 раз в сутки. Капли, содержащие дифенгидрамин: Полинадим (дифенгидрамин 1 мг, нафазолин 0,25 мг), по 1 капле каждые 3 ч в конъюнктивальный мешок до уменьшения отека и раздражения глаза, затем по 1 капле 2–3 раза в сутки до исчезновения клинических симптомов; не применять Полинадим более 5 дней без согласования с врачом;
- ◆ Бетадрин (дифенгидрамина гидрохлорид 1 мг, нафазолина нитрат 330 мкг) по 1–2 капли в нижний конъюнктивальный мешок, не чаще чем через каждые 6–8 ч; длительность применения — 3–5 дней;
- ◆ Окуметил — комбинированный препарат дифенгидрамин + нафазолин + цинка сульфат (Diphenhydramine + Naphazoline + Zinci sulfas) в виде глазных

капель в дозе 1 капля в каждый конъюнктивальный мешок 2–3 раза в сутки;

- ♦ препараты хромоглициевой кислоты в виде глазных капель в дозе 1–2 капли 4–6 раз в сутки.

При присоединении вторичной инфекции назначаются комплексные препараты, включающие в себя антибактериальные составляющие и ГКС.

При аллергическом конъюнктивите средней и тяжелой степени тяжести вместо местных антигистаминных препаратов назначают лекарственные средства местного и системного действия, включающие глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты:

- ♦ дексаметазон (Dexamethasone) в виде глазных капель в дозе 1–2 капли 0,1% раствора 4–5 раз в сутки в течение 2 дней, затем 3–4 раза в сутки, но не дольше 3–6 нед.;
- ♦ гидрокортизон (Hydrocortisone) в виде глазной мази 2–3 раза в сутки в течение 2–3 нед.

Лекарственные средства системного действия — блокаторы H_1 -рецепторов гистамина, антигистаминные препараты: лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, фексофенадин, хифенадин (Фенкарол), сехифенадин (Гистафен), эбастин, левоцетиризин, рупатадин. При аллергическом конъюнктивите предпочтение отдается антигистаминным препаратам II поколения или производным хинуклидина (Фенкарол, Гистафен) (неседативные). Назначаются антигистаминные препараты в соответствии с инструкцией по применению препаратов.

Лечение круглогодичного конъюнктивита

В качестве базисной терапии назначают *антигистаминные препараты системного действия* (блокаторы H_1 -рецепторов гистамина — лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, фексофенадин, хифенадин (Фенкарол), сехифенадин (Гистафен), эбастин, левоцетиризин, рупатадин). При аллергическом конъюнктивите предпочтение отдается антигистаминным препаратам II поколения или производным хинуклидина (Фенкарол, Гистафен) (неседативные).

Назначаются антигистаминные препараты в соответствии с инструкцией по применению препаратов.

Местные антигистаминные препараты — блокаторы гистаминовых рецепторов. Олопатадин (Опатанол) — селективный ингибитор H_1 -гистаминовых рецепторов, ингибирует также высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Оказывает клиническое действие сразу после закапывания, которое сохраняется в течение 8 ч. Разрешен у взрослых и детей с 3 лет.

Азеластин (Аллергодил) — H_1 -гистаминоблокатор, хорошо всасывается с поверхности слизистых оболочек, оказывает антигистаминное, противоаллергическое и мембраностабилизирующее действие, снижает проницаемость капилляров и экссудацию, стабилизирует мембрану тучных клеток и препятствует высвобождению из них биологически активных веществ (гистамин; серотонин; лейкотриены; фактор, активирующий тромбоциты, и др.). Применяется по 1 капле в каждый глаз утром и вечером до исчезновения симптомов. При закапывании в конъюнктивальный мешок уменьшаются признаки аллергического воспаления глаз (гиперемия, болезненность, зуд кожи, слезотечение, отек век). Эффект проявляется через 10 мин и сохраняется в течение 12 ч.

Левокабастин — блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов длительного действия. Глазные капли: разовая доза — 1 капля в каждый глаз 2 раза в сутки, при необходимости — 3–4 раза в сутки. В России препарат отсутствует.

Местные антигистаминные препараты со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток: препараты кромоглициевой кислоты в виде глазных капель.

Лечение обострения круглогодичного аллергического конъюнктивита проводится по схеме, аналогичной сезонному аллергическому конъюнктивиту.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Стабилизаторы мембран тучных клеток для местного применения. Кромоны: кромогликат натрия (Оптикром, Хайкром, Лекролин); Кромогексал; лодоксамид (Аломид) и др.

Стабилизаторы мембран тучных клеток препятствуют высвобождению медиаторов (биологически активных веществ, ответственных за проявление аллергии) из тучных клеток.

Эффект от применения стабилизаторов мембран тучных клеток в виде устранения или уменьшения основных симптомов конъюнктивита развивается постепенно (в течение 3–4 сут), но сохраняется дольше, чем эффект от антигистаминных препаратов — блокаторов гистаминовых рецепторов.

Среди побочных действий мембраностабилизаторов в форме глазных капель могут отмечаться гиперчувствительность (покраснение глаз, отек, жжение и ощущение инородного тела в глазах).

Ограничивается применение стабилизаторов мембран и возрастными показаниями: препараты кромогликата натрия и Кромогесал не рекомендуется использовать у детей в возрасте до 4 лет, лодоксамид разрешен с 2 лет.

Кетотифен — глазные капли, которые позволяют быстро устранить аллергические проявления в острый период аллергического конъюнктивита.

Глазные капли кетотифена способствуют снижению слезотечения, уменьшают сильный зуд и устраняют покраснение.

Капли кетотифена назначаются наружно. Закапывать кетотифен следует в оба глаза по 1 капле трижды в сутки (каждые 8 ч).

При легкой форме аллергического конъюнктивита кратность закапывания кетотифена можно снизить до 2 раз в день. Продолжительность терапии должна составлять не менее 1,5 мес.

Стабилизаторы мембран тучных клеток системного действия: кетотифен — стабилизатор мембран тучных клеток, обладает умеренной H_1 -гистаминоблокирующей активностью, подавляет выделение гистамина, лейкотриенов из тучных клеток, базофилов и нейтрофилов, снижает накопление эозинофилов в дыхательных путях и реакцию на гистамин, подавляет раннюю и позднюю фазы аллергической реакции.

Кетотифен назначается внутрь в дозе 1 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 мес. Препарат наряду с выраженным антигистаминным эффектом обладает седативным действием. Терапевтическое действие в полной мере проявляется через 1,5–2 мес. от начала терапии. Кетотифен усиливает действие седативных препаратов, этанола, седативных антигистаминных препаратов, поэтому вместе с ними не назначается.

Вопрос 29

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ, И ЧЕМ ОТЛИЧАЮТСЯ ДЕТСКИЕ ФОРМЫ ОТ ВЗРОСЛЫХ?

Назначение антигистаминных препаратов для детей, как и других лекарственных средств, существенно отличается от терапии взрослых. Эти различия касаются не только доз, но и способов доставки лекарственных форм.

К созданию лекарственных средств, рекомендуемых для детей, предъявляются повышенные требования.

Следует отметить, что механизм действия лекарственного средства на организм практически не зависит от возраста пациента. В связи с этим специальные детские лекарственные средства, как правило, не производят. Более того, из всех лекарственных средств только около 5% прошли клинические испытания на детях, что обычно отражается в инструкции по применению препарата.

При создании антигистаминных препаратов для детей необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности детского организма в различные возрастные периоды. Для каждого возрастного периода существуют свои дозировки. Поправка на каждый год жизни ребенка составляет примерно $\frac{1}{20}$ дозы взрослого человека (табл. 8).

В разные эпохи существовали разные характеристики возрастных периодов человека. Например, древнегреческий философ и математик Пифагор (IV век до н.э.) выделял четыре периода в жизни человека, которые он сравнивал с временами года: становление — весна (0–20 лет); молодость — лето

Таблица 8

Изменение дозы в зависимости от возраста

Возраст	Часть взрослой дозы
До 6 мес.	$\frac{1}{10}$
От 6 до 12 мес.	$\frac{1}{8}$
От 1 до 2 лет	$\frac{1}{7}$
От 2 до 3 лет	$\frac{1}{6}$
От 3 до 4 лет	$\frac{1}{5}$
От 4 до 6 лет	$\frac{1}{4}$
От 6 до 8 лет	$\frac{1}{3}$
От 8 до 10 лет	$\frac{1}{2}$
От 10 до 14 лет	$\frac{3}{4}$
От 14 до 18 лет	Полная доза

(20–40 лет); расцвет сил — осень (40–60 лет); увядание — зима (60–80 лет).

Однако для создания лекарственных форм важны особенности поступления, всасывания и метаболизма в различные возрастные периоды, особенно у детей.

Так, в детском возрасте (от рождения до начала периода полового созревания, то есть примерно 12–13 лет) выделяются периоды, когда особенно важно, в какой лекарственной форме можно ввести препарат, так как это определяет не только эффективность, но и безопасность.

В частности, период новорожденности (от рождения до ≈ 28 дней) характеризуется повышенным проникновением лекарственного средства в органы и ткани младенца, нарушениями процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте, замедленным выделением и метаболизмом медикаментов.

У новорожденных отсутствует секреция желудочного сока, понижены активность ферментов, концентрация желчных кислот и другие факторы, определяющие скорость и полноту всасывания лекарств.

Пониженная активность пищеварительных ферментов и желчных кислот уменьшает всасывание жирорастворимых лекарств.

Как правило, у новорожденных связывание с белками крови ослаблено, что приводит к повышению концентрации свободного препарата в плазме, которое, в свою очередь, может привести к усилению фармакологического эффекта лекарства (в частности, дифенгидрамина, Димедрола) или даже токсическим проявлениям.

Готовят лекарственные формы для новорожденных в асептических условиях.

Добавление стабилизаторов или консервантов в растворы для внутреннего применения у новорожденных не допускаются.

Для новорожденных детей самыми оптимальными лекарственными формами являются сиропы, гели, свечи, суспензии.

Очень важно, чтобы лекарственное средство, назначаемое ребенку, было легко дозируемо. Твердые лекарственные формы для новорожденных и детей грудного возраста применять затруднительно, а потому не рекомендуется.

При необходимости использования местных препаратов (кремы, мази) для нанесения на кожу используют у новорожденных стерильные масла — персиковое, оливковое, подсолнечное и вазелиновое.

Раствор дифенгидрамина (Димедрола) для новорожденных готовят в меньшей концентрации — 0,002%.

Введение раствора дифенгидрамина (Димедрола) новорожденным и детям раннего возраста следует проводить с особой осторожностью и по строгим показаниям, так как димедрол обладает выраженным влиянием на ЦНС; возможно развитие интоксикации даже при малых дозах, имеется вероятность развития повышенной возбудимости, иногда судорог.

Детям дошкольного возраста также рекомендовано назначать преимущественно жидкие лекарственные формы (сиропы, растворы, суспензии, эмульсии, капли).

Попадая в кишечник ребенка, жидкие лекарственные средства распространяются по большей площади слизистой и лучше там всасываются.

Детям школьного возраста уже назначаются таблетки, драже, капсулы, гранулы, ректальные лекарственные формы в соответствующих возрастных дозировках.

Инъекционные методы введения антигистаминных препаратов у детей раннего возраста имеют ряд недостатков (болевой синдром, негативные психологические состояния), поэтому у детей лучше применять жидкие лекарственные формы для перорального применения.

В подростковом периоде, периоде полового созревания (от 12 до 17–18 лет) происходит изменение функции эндокринной системы организма, усиливается общий обмен веществ, проявляется неустойчивость и лабильность вегетативной нервной системы. В связи с этим при назначении антигистаминных препаратов, особенно I поколения, следует обращать внимание на способность этой группы лекарственных средств блокировать центральные рецепторы.

При создании лекарственных форм для детей используются только безвредные вспомогательные вещества, преимущественно натуральные продукты. Их количество должно быть обоснованным, обеспечивать оптимальный терапевтический эффект и стабильность лекарства.

В качестве красителя при создании лекарственных средств для детей следует использовать только натуральные и безопасные краски, в их составе должно быть как можно меньше химических веществ.

Сиропы — самая удобная пероральная лекарственная форма в детской практике. Традиционные сиропы, применяемые в педиатрии, представляют собой концентрированные растворы сахара, к которым добавлены соответствующие антигистаминные препараты и ароматизаторы (лоратадин, цетиризин, дезлоратадин и др.).

Аэрозольные лекарственные формы антигистаминных препаратов в основном используются в виде назальных спреев как для симптоматической терапии (например, азеластин), так и профилактической — кромоны (препараты кромоглициевой кислоты).

Капли для глаз, ушей и носа не должны оказывать раздражающего действия и содержать оптимальную концентрацию действующих веществ. Они должны обеспечивать надежный пролонгированный эффект и иметь приятный запах.

Ректальные лекарственные формы довольно удобно применять в детской практике. Лекарственные компоненты

ректальных лекарственных форм в значительно большей концентрации сразу попадают в кровь ребенка. Лечебный эффект возрастает, но при этом увеличивается вероятность побочных действий.

Ректальные лекарственные формы лучше использовать в тех случаях, когда слишком маленький ребенок не сможет проглотить лекарство и когда нужно, чтобы оно действовало немедленно.

В форме детских суппозиториев широко применяются лекарственные вещества различных фармакологических групп: гормоны, антибиотики, сульфаниламиды, спазмолитики, анальгетики, антипиретики, транквилизаторы, **противоаллергические препараты** и др.

При назначении антигистаминных препаратов у детей необходимо убедиться, что в инструкции по применению указана возможность использования его в детском возрасте и с какого возраста разрешено назначать медикамент.

Следует обратить внимание, что в инструкциях по применению многих антигистаминных препаратов детский возраст указан в перечне противопоказаний.

В случаях необходимости применения у ребенка именно этого антигистаминного средства необходимо представить обоснование для такого назначения, указать родителям причину решения назначить препарат, указанный в списке противопоказаний в этой возрастной группе, и подписать информированное согласие у родителей на прием этого лекарственного средства.

Весь период приема антигистаминного препарата ребенок должен находиться под тщательным наблюдением, а в случае проявления побочных эффектов прием препарата необходимо незамедлительно прекратить.

В детской практике используются антигистаминные препараты как I поколения, так и неседативные — II поколения.

Антигистаминные препараты I поколения, как правило, назначаются в острый период, при тяжелых клинических проявлениях аллергии, сопровождающихся бессонницей, повышенной возбудимостью и т.п.

При необходимости длительного приема антигистаминных средств (хроническая рецидивирующая крапивница, пищевая аллергия, зудящие аллергодерматозы и др.), а также при аллергическом рините, поллинозе и т.п. рекомендовано назначать современные неседативные антигистаминные средства II поколения или производные хинуклидина.

Для лечения детей применяются те же лекарственные препараты, что и для взрослых, но в меньших дозах.

Некоторые антигистаминные препараты (например, Зиртек, кетотифен, дезлоратадин и др.) обычно назначаются с момента достижения ребенком возраста от 1 до 6 мес., все прочие — с 2 лет и старше (*табл. 9*).

Безусловно, следует помнить, что список лекарственных средств, названий препаратов, рекомендуемых для лечения аллергических заболеваний, будет постоянно пополняться, появятся новые лекарственные формы и способы их доставки в организм.

Рекомендуемые дозы антигистаминных препаратов у детей

Структурный класс	Международное название	Торговое название	Рекомендуемые дозы
Этаноламины	Дифенгидрамин (Diphenhydramine)	Димедрол	<p>Детям старше 12 лет и взрослым по 30–50 мг 1–3 раза в сутки.</p> <p>Детям в возрасте до 1 года — 0,002–0,005 г; от 2 до 5 лет — 0,005–0,015 г; от 6 до 12 лет — 0,015–0,03 г на прием.</p> <p>При аллергическом рините Димедрол можно добавлять в состав капель и мазей для носа (3–5%), а также в виде палочек с димедролом</p>
	Клемастин (Clemastine)	Тавегил	<p>Детям до 6 лет Тавегил чаще назначают в виде сиропа: до 1 года — 1–2,5 мл на прием; от 1 до 3 лет — 2,5–5 мл на прием; от 3 до 6 лет — 5 мл на прием; от 6 до 12 лет — 7,5 мл на прием 2 раза в день.</p> <p>Детям старше 12 лет и взрослым по 1 мг 2 раза в сутки.</p> <p>Детям от 6 до 12 лет — 0,5–1 мг перед завтраком или перед сном</p>
Этилен-диамины	Хлоропирамин (Chloropyramine)	Супрастин	<p>Внутрь во время еды, внутримышечно и внутривенно.</p> <p>Дети: от 1–12 мес. по 6,25 мг 2–3 раза в сутки ($1/4$ таб.); от 1 года — до 6 лет по 6,33 мг 2–3 раза в сутки ($1/3$ таб.); от 7–14 лет по 12,5 мг 2–3 раза в сутки ($1/2$ таб.).</p> <p>Взрослые по 25 мг 3–4 раза в сутки (до 150 мг/сут); внутримышечно, внутривенно — 1–2 мл 2% раствора</p>
Пиперидины	Ципрогептадин (Ciproheptadine)	Перитол	<p>Детям Перитол чаще назначают в виде сиропа: до 2 лет (только в особых случаях) — 400 мкг на 1 кг массы тела; в возрасте от 2 до 6 лет — 6 мг в сутки, в возрасте от 6 до 12 лет — 12 мг в сутки</p>

Алкиламины	Диметинден (Dimetindene)	Фенистил	<p>Для детей с 1 мес. до 1 года — 3–10 капель 3 раза в сутки; с 1 года до 3 лет — 10–15 капель 3 раза в сутки; с 3 до 12 лет — 15–20 капель 3 раза в сутки; для взрослых и детей старше 12 лет суточная доза, разделенная на 3 приема, — 60–120 капель.</p> <p>Фенистил лучше назначать в виде капель: в возрасте от 3 до 12 лет — 15–20 капель; от 1 до 3 лет — 10–15 капель; от 1 мес. до года — 3–10 капель.</p> <p>Кратность введения препарата — 3 раза в сутки.</p> <p>Для нанесения на кожу новорожденного — гель Фенистил (с 1 мес.). Однако препарат противопоказан для нанесения на обширные участки кожи, а также на поврежденные области</p>
Хинуклидиновые производные	Квифенадин или хифенадин (Quifenadine)	Фенкарол	<p>Детям от 3 до 7 лет по 10 мг 2 раза в день; от 7 до 12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза в день; старше 12 лет — по 25 мг (1 таб.) 2–3 раза в день.</p> <p>Длительность курса 10–15 дней.</p> <p>Взрослым по 25–50 мг 2–4 раза в день.</p> <p>Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Длительность курса лечения в среднем 10–20 дней. При необходимости курс лечения повторяют</p>
Окси-перидины	Эбастин (Ebastine)	Кестин	<p>Детям от 6 до 11 лет по 5 мг 1 раз в сутки</p> <p>Детям после 12 лет и взрослым: по 10 мг (1 таб.) 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить в 2 раза (по 1 таб. 2 раза в день)</p>
Пиперазиновые производные	Цетиризин (Cetirizine)	Зиртек, Летизен, Цетрин,	<p>Внутри взрослым и детям. Детям 6–12 мес. — 2,5 мг 1 раз в сутки; 1–2 лет — по 2,5 мг 2 раза в сутки; 2–6 лет — 5 мг 1 раз в сутки или по 2,5 мг 2 раза в сутки (в зависимости от тяжести состояния или ответной реакции); старше 6 лет — 10 мг 1 раз в сутки или по 5 мг 2 раза в сутки</p>

Продолжение ➤

Структурный класс	Международное название	Торговое название	Рекомендуемые дозы
Азатидиновые производные	Лоратадин (Loratadine)	Кларитин, Кларисенс, Кларотадин Ломилан, Эролин и др.	<p>Большим с почечной недостаточностью дозу уменьшают в зависимости от клиренса креатинина: при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин — 5 мг 1 раз в день, при 10–29 мл/мин — 5 мг через день</p> <p>Дети от 2 (для сиропа) и 3 (для таблеток) до 12 лет: дозу препарата Кларитин рекомендуется назначать в зависимости от массы тела. При массе тела 30 кг и менее — 5 мг (1 ч. л. — 5 мл сиропа) 1 раз в день; более 30 кг — 10 мг (2 ч. л. — 10 мл сиропа или 1 таб.) 1 раз в день.</p> <p>Взрослым и детям при массе тела более 30 кг с тяжелым нарушением функции печени начальная доза должна составлять 10 мг (2 ч. л. — 10 мл сиропа или 1 таб.) через день, при массе тела 30 кг и менее — 5 мг (1 ч. л. — 5 мл сиропа) через день</p>
	Фексофенадин (Fexofenadine)	Телфаст	<p>Детям 6–11 лет при аллергическом рините и поллинозе — по 30 мг 2 раза в сутки. Детям старше 12 лет и взрослым — внутрь, при аллергическом рините и поллинозе — 120 мг/сут однократно, при крапивнице — 180 мг/сут однократно</p>
	Дезлоратадин (Desloratadine)	Эриус	<p>Сироп 0,5 мг/мл: детям от 6 до 12 мес. — 1 мг (2 мл сиропа) 1 раз в сутки; от 1 года до 5 лет — 1,25 мг (2,5 мл сиропа) 1 раз в сутки; от 6 до 11 лет — 2,5 мг (5 мл сиропа) 1 раз в сутки; детям от 12 лет и взрослым — 5 мг (10 мл сиропа) 1 раз в сутки</p>
	Кетотифен (Ketotifen)		<p>Детям в возрасте до 6 мес. — сироп в дозе 0,05 мг/кг; от 6 мес. до 3 лет — 0,5 мг 2 раза в сутки; от 3 лет и старше — 1 мг 2 раза в сутки.</p> <p>Длительность лечения — не менее 3 мес.</p> <p>Отмену терапии проводят постепенно в течение 2–4 нед.</p>

				<p>Взрослым — внутрь во время еды по 1 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При необходимости дозу увеличивают до 2 мг 2 раза в сутки</p>
<i>Антигистаминные препараты локального действия</i>				
Фталазины	Азеластин (Azelastine)	Аллергодил		<p>Детям от 6 до 12 лет по одной дозе (140 мкг/0,14 мл) в каждый носовой ход 2 раза в день утром и вечером. Детям старше 12 лет и взрослым по одной дозе (140 мкг/0,14 мл), при необходимости по две дозы (280 мкг/0,28 мл) в каждый носовой ход 2 раза в день утром и вечером</p>
Пиперидин-карбоновые кислоты	Левокабастин (Levocabastine)	Гистимет		<p>Детям старше 11 лет и взрослым по 1 дозе в каждую половину носа 1–2 раза в сутки</p>

Вопрос 30

КАКИЕ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ОТНОСЯТСЯ К ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫМ И КАКИЕ К НИЗКОЭФФЕКТИВНЫМ?

Не существует антигистаминных препаратов низко- или высокоэффективных.

Все антигистаминные препараты проходят доклинические и клинические испытания в соответствии с требованиями нормативных документов и получают право на регистрацию в качестве антигистаминного средства на основании результатов клинических исследований.

Все антигистаминные препараты эффективно блокируют гистаминовые рецепторы, но отличаются химической структурой, механизмом действия и наличием побочных фармакологических эффектов.

Антигистаминный препарат независимо от принадлежности к I или II поколению будет высокоэффективным, если он назначается с учетом показаний и противопоказаний к его применению.

Вопрос о профиле безопасности антигистаминного лекарственного средства возникает, когда нарушаются дозы вводимого препарата, не учитываются возрастные ограничения для его использования и сопутствующие заболевания.

При нарушениях правил назначения антигистаминных препаратов наряду со снижением (вплоть до полного отсутствия) эффекта могут развиваться побочные реакции, иногда жизнеугрожающие.

Вопрос 31

ЗАВИСИТ ЛИ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОТ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА?

Способ введения антигистаминных препаратов зависит от нозологической формы аллергической реакции (заболевания), степени тяжести, стадии заболевания, возраста, вида аллергена, вызвавшего реакцию (медикамент, пищевой продукт, ужаления насекомых, контакт с животными и т.п.).

При анафилаксии, анафилактическом шоке и анафилактических реакциях необходимо **немедленное парентеральное** введение группы препаратов, обеспечивающих жизнедеятельность организма (адреналин, глюкокортикостероиды, кардиотоники и другие). И антигистаминные препараты, если в этот момент имеются показания к их назначению, также вводятся немедленно, только парентерально, а больной всегда подлежит госпитализации. В экстренных случаях от своевременности парентерального введения лекарственных средств зависит жизнь пациента.

При жизнеугрожающих для пациента ситуациях врач должен в первую очередь **обеспечить немедленное парентеральное** (внутримышечное, подкожное) введение препарата. Конечно, если имеется возможность ввести препарат внутривенно, то этим незамедлительно следует воспользоваться. Однако нередко у больного невозможно найти вену (резкое падение АД или другие причины), а терять время на поиск вены категорически нельзя. Только когда состояние больного улучшилось и угрозы для жизни нет, возможно внутривен-

ное введение лекарственных средств, если к тому имеются показания.

При ангиотеках опасной локализации (область гортани, языка) и распространенной крапивнице антигистаминные препараты вводятся только парентерально в рекомендуемых дозах.

Назначение таким пациентам антигистаминных препаратов внутрь в виде таблетированных форм или в сиропе может стать причиной не только отсутствия эффекта, но и гибели больного (например, при ангиотеке гортани).

При тяжелых и среднетяжелых формах аллергических заболеваний рекомендуется введение антигистаминных средств системного действия парентерально или внутрь в зависимости от состояния больного и от диагноза.

Вопрос 32

МОЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ОРВИ?

Этот вопрос часто задают врачи первичного звена, поскольку в медицинской литературе имеются прямо противоположное отношение к комбинации противоинфекционных препаратов с антигистаминными средствами при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Использование антигистаминных препаратов при «простуде» основывается на их клинической эффективности, доказанной как в клинических, так и в лабораторных исследованиях.

Антигистаминные препараты не являются этиотропными средствами в лечении респираторных инфекций, однако они способны уменьшать выраженность таких симптомов простуды, как ринорея, отек слизистой оболочки носа, кашель и чиханье, а также снизить общую тяжесть заболевания.

Свойства влиять на респираторные симптомы при вирусно-бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей ранее обнаружены в большей мере у антигистаминных препаратов I поколения (клемастин, клоропирамин, ципрогептадин, дифенгидрамин, диметиндена малеат, хифенадин (Фенкарол), мебгидролин) [Морозова и др.].

В ограниченных исследованиях было установлено, что антигистаминные препараты II поколения в меньшей степени уменьшают выраженность симптомов вирусных инфекций. Это объясняется тем, что в механизме развития

отека слизистой оболочки носа, ринореи, кашля и рефлекса чиханья принимают участие периферические нервы, продолговатый мозг, а также гистаминовые H_1 -рецепторы, мускариновые и никотиновые рецепторы. При инфекционных заболеваниях респираторного тракта триггерами, запускающими инфекционный процесс, являются возбудители инфекций (вирусы, бактерии), поражающие эпителий слизистой оболочки.

Антигистаминные препараты I поколения, которые в отличие от антигистаминных препаратов II поколения легко проникают через ГЭБ, блокируют не только H_1 -рецепторы, но и мускариновые рецепторы, опосредующие парасимпатическую стимуляцию секреции желез и вазодилатацию.

Гистамин как типичный медиатор воспаления потенциально может вовлекаться в процесс развития симптомов инфекции респираторного тракта на нескольких этапах патогенеза воспалительной реакции и стать точкой приложения для антигистаминных препаратов. В первую очередь на слизистой оболочке носа, где локализируются H_1 -рецепторы.

Кроме того, было отмечено отсутствие клинического эффекта от применения антигистаминных препаратов II поколения при вирусных инфекциях («простуда») респираторного тракта.

Тем не менее известно, что при ОРВИ резко возрастает тканевая гиперреактивность (чувствительность) слизистой оболочки носа к гистамину, в связи с чем полностью исключить патогенетическую обоснованность включения в комплексную терапию респираторных инфекций антигистаминных препаратов нельзя.

В патогенезе некоторых симптомов респираторных инфекций (например, чиханье) немалую роль имеют не только H_1 -рецепторы, но и мускариновые рецепторы, расположенные в продолговатом мозгу, где происходит ряд переключений в синаптических передачах при рефлексе чиханья.

Антигистаминные препараты I поколения при их проникновении через ГЭБ могут связываться с никотиновыми (мускариновыми) рецепторами и снижать интенсивность симптомов чиханья. Мускариновые рецепторы играют ис-

ключительную роль в опосредовании парасимпатической стимуляции секреции назальных желез и вазодилатации.

Антигистаминные препараты I поколения, которые способны блокировать холинорецепторы благодаря антихолинэргической активности, могут приводить к уменьшению объема назальной секреции при респираторных инфекциях.

Неэффективность антигистаминных препаратов II поколения при простуде можно объяснить их неспособностью проникать через ГЭБ и блокировать мускариновые рецепторы.

Таким образом, действие антигистаминных препаратов I поколения при респираторных инфекциях опосредуется следующими эффектами.

- ◆ *«Подсушивающее» действие на слизистые оболочки* (препараты с антихолинэргическим действием): фенирамин, прометазин, хлоропирамин, дифенгидрамин.
- ◆ *Подавление кашля*: дифенгидрамин, прометазин.
- ◆ *Коррекция нарушений сна* (способствует улучшению засыпания, влияет на глубину и качество сна, но эффект сохраняется не более 7–8 дней): дифенгидрамин.
- ◆ *Повышение аппетита*: ципрогептадин, астемизол.
- ◆ *Профилактика тошноты и головокружения* (а также для уменьшения проявлений морской болезни): дифенгидрамин, прометазин.
- ◆ *Потенцирование действия анальгетиков и местных анестетиков* (как компонент литических смесей): дифенгидрамин, прометазин.

Согласно результатам ряда исследований, установлен тот факт, что при ОРВИ на 2–5-е сутки от начала заболевания уровень гистамина, высвобождаемого тканевыми базофилами, повышается до значений, наблюдаемых при аллергических реакциях. При этом пик концентрации гистамина в моче наблюдался на 2-е сутки от начала заболевания ОРВИ.

Эти данные являются основанием для дополнительного включения антигистаминного препарата в этиотропную терапию ОРВИ с жалобами на симптомы ринита, кашель и т.п.

При этом во избежание передозировки следует выяснить, не принимает ли пациент каких-либо комбинированных препаратов, содержащих в своем составе антигистаминные вещества, таких как «противопростудные чаи» (Фармацитрон, Колдрекс и т.п.), ТераФлю и др.

Наряду с данными, свидетельствующими об эффективности включения в комплексную терапию ОРВИ антигистаминных средств I поколения, есть исследования, в которых подтверждено повышение клинического эффекта при ОРВИ после дополнительного включения антигистаминных препаратов II поколения, в частности Цетрина (цетиризина).

Показано, что наряду с антигистаминным действием, цетиризин снижает репликацию риновирусов (в 80% возбудителей ОРВИ) в эпителиальных клетках дыхательных путей в 100 раз, в том числе за счет подавления цитоплазматического роста вирусов, включая геномную репликацию, синтез протеина, сборку и выброс вирусов.

Назначение супрастина дважды в день в суточной дозе 50 мг (по 25 мг на прием) в течение 5 дней уже на 2-й день приема уменьшает заложенность и выделения из носа, чиханье. На 4–5-е сутки лечения супрастином (рис. 5, цв. вкл., фото предоставлено С.В. Морозовой) практически восстанавливается носовое дыхание, прекращаются выделения из носа, чиханье и зуд в носу [Морозова С.В., 2003, 2007].

Проведенный анализ динамики заболевания в сопоставимых по полу, возрасту и характеру патологического процесса группах показал, что у пациентов, получающих Супрастин, симптомы ринита регрессируют в 1,6–2,3 раза быстрее по сравнению с группой пациентов, получавших витамины и растительные препараты.

На фоне снижения проявлений ринита происходит улучшение общего состояния пациента, снижается интенсивность болей в горле, уменьшается выраженность кашлевого синдрома, обусловленного затеканием в гортань и трахею отделяемого из носовой полости. Кроме того, применение Супрастина позволяет в определенных случаях отказаться от использования назальных сосудосуживающих препаратов —

деконгестантов, которые при продолжительном применении могут явиться причиной медикаментозного ринита. Пациентам, уже использующим назальные деконгестанты, удастся значительно снизить кратность их применения (на 40%), а следовательно, их дозу.

Вопрос 33

МОЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ?

Беременность — это нормальный процесс, сопровождающийся глубокими сдвигами различных функций, направленный на обеспечение потребностей развивающегося плода и резервов, позволяющих ему расти и развиваться непрерывно, и компенсацию тех физиологических изменений в организме матери, которые вызываются этими сдвигами.

Физиологические изменения в нейроэндокринной системе

- ◆ Увеличение содержания прогестерона в крови. Прогестерон является антагонистом альдостерона и дезоксикортикостерона, что опосредованно способствует повышению комплементарной активности и активности пропердиновой системы, расслаблению гладких мышц матки, верхних дыхательных путей и ЖКТ. Повышенный уровень прогестерона может являться одной из причин недостаточной эффективности локальных глюкокортикостероидов.
- ◆ Снижение эффективности воздействия кортизола происходит за счет конкурентного связывания прогестерона, альдостерона или дезоксикортикостерона с рецепторами к глюкокортикоидам, что важно учитывать при оценке эффективности глюкокортикостероидов.
- ◆ Повышенные психоэмоциональные нагрузки, перепады температуры и т.п. у беременных могут прово-

цировать заложенность носа и бронхоспазм за счет неспецифической тканевой бронхиальной и назальной гиперреактивности.

Изменения в функционировании иммунной системы беременной обусловлены снижением иммунных реакций женщины на фоне незрелости антигенной системы плода, а наличие иммунологического барьера, роль которого выполняют плацента, плодные оболочки и околоплодные воды, препятствует отторжению плодного яйца.

Возникает состояние физиологической иммуносупрессии за счет повышения содержания кортизола, эстрогенов, прогестерона, ХГ, что способствует снижению клеточного иммунитета.

Уровень IgE на различных сроках беременности достоверно не изменяется и не влияет на течение БА.

Установлено повышение уровня эозинофильного катионного белка, а также простагландинов PGE₂ и PGE₂, вырабатываемых плацентой, но клиническая значимость этого показателя не изучена.

Особенности клинического течения аллергического ринита при беременности. Физиологические особенности при беременности, указанные выше, определяют у них особенности клинического течения аллергического ринита.

Аллергический ринит. Как известно, одной из важнейших функций полости носа, наряду с обонятельной, является дыхательная.

Беременные особенно чувствительны к нарушению газообмена и гипоксии, в связи с чем контроль симптомов ринита имеет очень важное практическое значение. Аллергический ринит встречается у 5–15% беременных пациенток.

Причиной заложенности носа у беременных являются:

- ◆ повышение объема циркулирующей крови;
- ◆ увеличение концентрации прогестерона, вызывающего расслабление гладких мышц сосудов носа;
- ◆ эффекты эстрогена, вызывающего отек слизистой оболочки носа.

В биоптатах слизистой носа у беременных, даже при отсутствии симптомов ринита, выявляется гиперактивность

слизистых желез, проявляющаяся набуханием митохондрий и увеличением числа секреторных гранул.

При специальном окрашивании обнаруживают повышение метаболической активности, усиление фагоцитоза, увеличение количества кислых мукополисахаридов, что связывают с высокими концентрациями эстрогенов.

У большинства беременных отмечается так называемый ринит беременной, который необходимо дифференцировать с аллергическим ринитом и другими формами ринита. Ринитом беременных страдают примерно от 50 до 70% беременных. Считают, что ринит беременных, как правило, обусловлен эффектом влияния прогестерона и эстрогенов, так называемых гормонов беременности, что приводит к ослаблению гладких мышц сосудов носа и отеку его слизистой оболочки. Клинически это проявляется затруднением дыхания, чиханьем, прозрачными слизистыми выделениями.

При аллергическом рините в отличие от ринитов другой этиологии основными причинами являются различные аллергены: пыльца растений, бытовые, эпидермальные, пищевые аллергены.

Основные причинно-значимые аллергены, вызывающие аллергический ринит, желательно выявить еще до беременности с целью подбора адекватной терапии и профилактики обострений в период беременности и лактации. Отек слизистой носа, зуд, ринорея и чиханье — основные симптомы аллергического ринита — беременные переносят более тяжело.

Заложенность носа приводит к затруднению носового дыхания и дыханию через рот, что приводит к сухости слизистых, першению в горле, нарушению сна.

При сенсibilизации к бытовым аллергенам отечность слизистых носа и пароксизмы чиханья наиболее выражены ночью и по утрам и нередко с той стороны, на которой спит пациентка.

При сезонном аллергическом рините у беременной все симптомы развиваются, как и до беременности, в один и тот же период года.

Аллергический ринит у беременных, как правило, сочетается с другими, неназальными проявлениями аллергии — аллергическим конъюнктивитом, БА и др.

При аллергическом конъюнктивите поражение глаз почти всегда двухстороннее и по клиническому течению не отличается от проявлений у других пациентов.

Особенности лечения аллергических заболеваний при беременности. Во время беременности необходимо назначать только те препараты, которые не оказывают неблагоприятное влияние на плод и течение беременности.

Выделяют несколько видов неблагоприятного воздействия лекарств на плод:

- ◆ эмбриотоксическое (гибель эмбриона и прерывание беременности);
- ◆ тератогенное (развитие врожденных уродств у плода);
- ◆ фетотоксическое (негативные воздействия на плод, не сопровождающиеся развитием тератогенных эффектов).

Все медикаменты имеют различную степень риска влияния на беременность и развитие плода.

Категории риска применения лекарственных средств (классификация FDA)

Категория А — препараты с невыявленным тератогенным действием ни в клинике, ни в эксперименте. Однако следует помнить, что полностью исключить риск тератогенности никакие исследования не позволяют.

Категория В — препараты, у которых отсутствовала тератогенность в эксперименте на животных, однако адекватных клинических данных нет. Или исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на плод, но достаточное количество исследований беременных женщин не продемонстрировали риск для плода ни в первом, ни в последующие trimestры беременности.

Категория С — препараты, оказывающие неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но адекватного клинического контроля нет. Или нет достаточного количества исследований ни на животных, ни на беременных женщинах.

Категория D — препараты, оказывающие неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но потенциальная польза от использования препарата превышает потенциальный риск неблагоприятного действия на плод.

Категория X — препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике.

По современным требованиям в инструкции по применению лекарственных средств следует указывать, к какой категории относится данный препарат.

Основными целями лечения при беременности являются купирование симптомов заболевания или перевод в состояние максимальной безопасности для матери и плода во время беременности и родов и сохранение нормального функционирования дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма беременной, снижение частоты и тяжести обострений у нее аллергических заболеваний.

Фармакотерапия аллергического ринита при беременности. При терапии аллергического ринита во время беременности назначаются только те препараты, которые имеют разрешение на применение у беременных, *указанное в инструкции по применению.*

К лекарственным средствам, используемым для лечения аллергического ринита и разрешенным для применения у беременных, относятся:

- ♦ препараты кромоглициевой кислоты;
- ♦ антигистаминные препараты местного действия (левокабастин, азеластин); в официальной инструкции по применению отмечено, что ввиду отсутствия опыта применения препарата у беременных, левокабастин и азеластин **беременным не назначают**;
- ♦ топические (назальные) глюкокортикостероиды (НГКС);
- ♦ антигистаминные препараты системного действия.

Антигистаминные препараты местного действия. Азеластин (Аллергодил) показал высокую эффективность при аллергическом рините и аллергическом конъюнктивите. При испытании доз, многократно превышающих терапевтический диапазон, на животных не получено какого-либо свидетельства о тератогенном действии. Однако отсутствуют научно обоснованные данные клинической эффективности и безопасности применения азеластина у беременных и кормящих.

В связи с этим, и только поэтому, не рекомендуется использование назального спрея азеластина во время беременности, а также в период лактации.

Азеластин — производное фталазинона, селективный H_1 -гистаминоблокатор. Оказывает антигистаминное, противоаллергическое действие, снижает проницаемость капилляров и экссудацию, стабилизирует мембрану тучных клеток и препятствует высвобождению из них биологически активных веществ (гистамин, серотонин, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, и др.), вызывающих бронхоспазм и способствующих развитию ранней и поздней стадии аллергических реакций и воспаления. При местном применении системное действие незначительное. Азеластин (Аллергодил) по эффективности не уступает препаратам системного действия, например лоратадину.

При тяжелой форме аллергического ринита возможно использование назальных ГКС, в частности флутиказона пропионата (Fluticasone propionate, торговое название Фликсоназе), которые оказывают более высокую эффективность и безопасность.

Антигистаминные препараты системного действия у беременных назначаются только при наличии в инструкции по применению препарата указания на возможность использования его в конкретные сроки беременности. К применению системных антигистаминных препаратов разрешены только те, которые относятся к категориям риска А или В (табл. 10, 11).

Несмотря на то, что многие антигистаминные препараты I поколения относятся к категории риска В, предпочтение отдают неседативным антигистаминным препаратам II поколения (см. табл. 11).

Это допустимо лишь в случае, когда неэффективна местная терапия либо возникает серьезная угроза появления острых реакций (ангиоотек, крапивница).

Наличие беременности не является абсолютным противопоказанием для назначения многих антигистаминных препаратов для парентерального или внутреннего применения.

Бесспорным исключением является I триместр, на протяжении которого закладываются органы будущего ребенка. Любые химические воздействия в этот период беременности могут оказать негативное влияние на развивающийся плод (эмбриотоксическое). Поэтому антигистаминные препараты

Таблица 10

**Категории риска применения антигистаминных средств
I поколения (классификация FDA)**

Препарат	Категория риска	Возможность применения для беременных
Diphenhydramine (Димедрол)	B	Противопоказан при беременности, однако применяют при рвоте беременных
Chloropyramine (Супрастин)	B	Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения препарата при беременности нет. Поэтому применение у беременных (особенно в I триместре и на последнем месяце беременности) возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода
Clemastine (Тавегил)	B	Противопоказан при беременности. Назначается лишь в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода

Таблица 11

**Категории риска применения антигистаминных средств
II поколения (неседативные) (классификация FDA)**

Препарат	Категория риска	Возможность применения для беременных
Лоратадин	B	Если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода
Цетиризин	B	Если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода
Эбастин	C	Точных данных по его безопасности нет, противопоказан при беременности
Акривастин (Семпрекс)	C	Точных данных по его безопасности нет, противопоказан при беременности
Фексофенадин	B	Если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода

при беременности в I триместре назначаются лишь по строгим показаниям.

Для некоторых антигистаминных средств применение возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и новорожденного (лоратадин, фексофенадин).

Стабилизаторы тучных клеток — Интал, кромогликат натрия и др. (кромолина натрий). Данные, полученные на беременных и животных, свидетельствуют об отсутствии тератогенности у этих препаратов. Они не всасываются через слизистую, и та часть, которая попала в желудок, выделяется с каловыми массами. Обладают высоким профилем безопасности. Считается, что при беременности предпочтительнее использовать кромолин.

Как известно, при аллергическом воспалении отмечается повышение проницаемости естественных барьерных тканей (слизистые и кожа) к аллергену, что облегчает формирование аллергии.

В связи с важной ролью естественных барьеров в индукции аллергического ответа особую актуальность приобретают методы, снижающие/предупреждающие проницаемость естественных барьеров для аллергенов.

Устранение (снижение) повышенной проницаемости естественных барьеров для аллергенов может предупредить трансбарьерную сенсибилизацию и развитие или обострение аллергической реакции на трансбарьерное разрешающее действие аллергена.

В связи с этим особое внимание барьерным методам необходимо уделять внимание не только при беременности, но и в тех случаях, когда существуют серьезные ограничения для приема фармакологических препаратов:

- ◆ детский возраст;
- ◆ у спортсменов;
- ◆ наличие лекарственной аллергии и непереносимости;
- ◆ наличие заболеваний, имеющих противопоказания к применению противоаллергических средств, и др.

Поэтому альтернативные методы терапии и профилактики аллергического ринита, направленные на создание барье-

ров, препятствующих контакту и воздействию аллергенов на организм, приобретают особую актуальность [Аллергология. Клинические рекомендации, 2008].

К барьерным средствам терапии относятся методы, создающие препятствия на пути воздействия аллергена, предохраняя организм от контакта с аллергеном и обострения аллергического заболевания, особенно в I триместре, а также в период лактации.

К используемым в качестве барьерной терапии относятся такие препараты, как Превалин, Назаваль и др.

Превалин рекомендован для профилактики аллергического ринита у беременных. Заслуживает внимания то, что все компоненты Превалина инертны и нетоксичны. Формула препарата не содержит консервантов, спирта и химических ароматизаторов. Превалин не вызывает сонливости и не имеет известных взаимодействий с другими лекарственными препаратами или другими лекарственными формами для лечения аллергии.

Применение Превалина не влияет на эффективность антигистаминных препаратов. Выпускается Превалин в удобной упаковке в виде назального спрея (20 мл). Один флакон Превалина содержит 140 доз препарата, что достаточно на месяц регулярного применения.

Вопрос 34

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНУКЛИДИНА ЧАСТО ОТНОСЯТ К АНТИГИСТАМИННЫМ ПРЕПАРАТАМ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ, ТО ЕСТЬ СЕДАТИВНЫМ. ПОЧЕМУ К ДОСТОИНСТВАМ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНУКЛИДИНА ОТНОСИТСЯ ОТСУТСТВИЕ СЕДАТИВНОГО ЭФФЕКТА? В КАКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БЫЛО ДОКАЗАНО ОТСУТСТВИЕ СЕДАТИВНОГО ЭФФЕКТА У ХИНУКЛИДИНОВ, И ПРОВОДИЛИСЬ ЛИ ТАКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ?

Да, в России проводились клинические исследования для оценки клинической эффективности, безопасности, переносимости и наличия побочных фармакологических эффектов антигистаминных препаратов — производных хинуклидина.

Производные хинуклидина занимают совершенно особое место в классификации антигистаминных препаратов.

Следует напомнить, что в те годы, когда в лаборатории академика М.Д. Машковского были созданы производные хинуклидина, еще не существовало классификации антигистаминных препаратов и производные хинуклидина были присоединены механически к I поколению.

Однако производные хинуклидина существенно отличаются от АГП I поколения как особенностями химического строения, так и свойствами и механизмами их действия.

Хинуклидин представляет собой гетероциклическую систему, включающую в себя два пиперидиновых цикла. Исход-

ными продуктами синтеза этих производных являются хинуклидон-3 и 3-оксихинуклидин. Препараты представляют собой соли соляной (оксилидин, Фенкарол), бромоводородной (Темехин), салициловой (ацеклидин) кислот.

Хинуклидин представляет структурный фрагмент некоторых хинолиновых алкалоидов групп цинхонина — цинхонамина (выделены из растений рода *Cinchona*; например хинин), макузина (из растений рода *Strychnos*; например стрихнин) и др. [Яхонтов Л.Н.].

Производные хинуклидина (к ним относятся хифенадин, Quifenadine, торговое название Фенкарол, и секифенадин, Sequifenadine, торговое название Гистафен) в отличие от АГП I поколения обладают низкой липофильностью, плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и не оказывают выраженного седативного и снотворного действия.

В наших исследованиях, проведенных в 2010 г., было показано отсутствие эффекта седации и отсутствие статистически достоверных изменений в показателях объема внимания у больных хронической рецидивирующей крапивницей после лечения Sequifenadine (Гистафеном) ($p = 0,6$) (рис. 6, цв. вкл.).

Выявлено достоверное улучшение устойчивости внимания у больных после проведенного лечения Sequifenadine (Гистафеном) ($p = 0,01$) (рис. 7, цв. вкл.).

Кроме того, для анализа седативного эффекта у больных, получавших Гистафен, мы оценивали субъективные жалобы пациентов на головокружение, чувство вялости, снижение концентрации внимания, нарушение координации и т.д. При приеме Гистафена в дозе 150 мг/сут в течение 14 дней у больных аллергическим ринитом и хронической рецидивирующей крапивницей отсутствовали статистически значимые изменения показателей не только объема, но и устойчивости внимания.

При этом наличие сонливости на фоне приема Гистафена отметил только один из 20 пациентов. Однако этот пациент продолжил прием Гистафена и отказался его отменить в связи с высоким клиническим эффектом препарата.

Отмечено отсутствие статистически достоверных изменений в показателях объема внимания у больных до и после

лечения, по критерию Вилкоксона $p = 0,6$. Указанные параметры были сопоставимы с таковыми у здоровых лиц.

При изучении устойчивости внимания у больных хронической рецидивирующей крапивницей до лечения выявлено, что показатель точности выполнения задания колебался в пределах от 62,47 до 97,57%, После лечения этот показатель колебался в пределах от 59,03 до 99,39%. Получено статистически достоверное увеличение показателя устойчивости внимания у больных до и после лечения, $p = 0,01$ (см. рис. б).

Кроме того, на фоне лечения Гистафеном у больных хронической рецидивирующей крапивницей происходит стабилизация локальной микроциркуляции в коже.

Известно, что в механизме контроля перфузии участвуют пассивные («пульсовая волна» и «дыхательный насос») и активные факторы (миогенный, нейрогенный и эндотелиальный тонус). Эндотелийзависимая вазодилатация через рецепторы эндотелия с выработкой NO стимулируется такими внеклеточными факторами, как гистамин, серотонин, ацетилхолин, брадикинин, умеренная гипоксия ткани и др., присутствующими, как известно, при обострении крапивницы.

После лечения Гистафеном происходит уменьшение роли эндотелийзависимой составляющей в механизме нарушения микроциркуляции и ее стабилизация в коже у больных крапивницей.

Отмечено отсутствие статистически достоверных изменений в показателях объема внимания у больных хронической рецидивирующей крапивницей до и после лечения ($p = 0,6$).

Выявлено достоверное улучшение устойчивости внимания у больных после проведенного лечения ($p = 0,01$). При сравнении показателей объема и устойчивости внимания в группе здоровых лиц с данными в группе больных до и после лечения не обнаружено статистически достоверных различий ($p \geq 0,38$).

Такие же результаты получены и у больных аллергическим ринитом.

Вопрос 35

СЧИТАЮТ, ЧТО АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НЕЛЬЗЯ НАЗНАЧАТЬ БОЛЬНЫМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, НО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ КАК У ВЗРОСЛЫХ, ТАК, ОСОБЕННО, И У ДЕТЕЙ ОТМЕЧАЕТСЯ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ БРОНХОСПАЗМА НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ. КАК ЭТО МОЖНО ОБЪЯСНИТЬ?

Этот вопрос требует уточнения. Как известно, в лечении аллергических заболеваний (к которым относится и бронхиальная астма) наиболее широко используются антигистаминные препараты, среди которых выделяют две подгруппы: блокаторы H_1 -рецепторов прямого и непрямого действия (кромоллин, МНН — кромоглициевая кислота, недокромил натрия — Nedocromil sodium и др.).

Среди антигистаминных препаратов непрямого действия производные кромоглициевой кислоты (кромоны, в частности Интал) и недокромил натрия (Nedocromil sodium) **используются в лечении бронхиальной астмы.**

Разногласия возникают относительно показаний при бронхиальной астме к назначению антигистаминных препаратов прямого действия — блокаторов H_1 -рецепторов.

Это связано с тем, что рецепторы гистамина, который является **обязательным** участником всех клинических проявлений при аллергических реакциях, блокируется антигистаминными препаратами прямого действия, устраняя симптомы аллергии.

Но, как показала практика, менее всего они оказались эффективными при бронхиальной астме.

Вопрос о целесообразности и эффективности включения антигистаминных препаратов в лечение бронхиальной астмы неоднократно обсуждался в медицинских публикациях во второй половине прошлого столетия и отличался противоречивыми заключениями.

Впервые указания о возможности применения антигистаминных препаратов при бронхиальной астме появились в 1940–1950 гг., когда блокаторы H_1 -рецепторов стали применять при различных аллергических заболеваниях, включая бронхиальную астму.

Однако спустя десятилетие появились работы, указывающие на отсутствие клинического эффекта антигистаминных средств при бронхиальной астме.

Было отмечено, что при включении антигистаминных препаратов у взрослых больных наблюдались затруднение отделения мокроты и ухудшение состояния.

В клинических исследованиях было установлено, что несмотря на то что антигистаминные препараты обладают способностью устранять спазм гладких мышц, противоастматический эффект блокаторов H_1 -рецепторов незначительный, и они не могут использоваться как противоастматические средства. Однако более чем у половины больных бронхиальной астмой отмечается сопутствующий аллергический ринит или другие клинические симптомы аллергии, при которых назначение антигистаминных препаратов является патогенетически обоснованным и эффективным, они облегчают течение астматического синдрома.

Анализ результатов ряда исследований по эффективности использования антигистаминных препаратов I и II поколений (терфенадин, цетиризин и лоратадин) в лечении бронхиальной астмы свидетельствует о достаточной клинической эффективности антигистаминных средств II поколения в комплексной терапии астмы.

В то же время антигистаминные препараты I поколения, оказывающие двойное (холинолитическое и антигистаминное) действие, обладают бронхолитическими свойствами и при применении у больных с бронхиальной астмой могут оказывать положительный клинический эффект.

Имеются и возрастные особенности включения в комплексную терапию бронхиальной астмы антигистаминных препаратов.

В частности, бронхиальная астма у детей раннего возраста (до 5 лет) часто сопровождается гиперсекрецией мокроты, появлением влажного кашля с отхождением мокроты, нередко выслушиваются влажные хрипы.

В связи с этим в комплексную терапию детей с бронхиальной астмой, сопровождающейся гиперсекрецией мокроты, рекомендуется включение блокаторов H_1 -рецепторов, в частности хлоропирамина.

Таким образом, отвечая на этот вопрос, следует расставить акценты.

- ◆ Антигистаминные препараты *не относятся к противоастматическим средствам и их не назначают для лечения бронхиальной астмы.*
- ◆ Неседативные антигистаминные препараты *не являются противопоказанием* для включения в комплексную терапию бронхиальной астмы (при наличии сопутствующих симптомов аллергии, например аллергического ринита).
- ◆ При бронхиальной астме, протекающей в сочетании с другими аллергическими заболеваниями (аллергический ринит), показано включение в комплексную терапию антигистаминных средств.
- ◆ Выбор антигистаминных препаратов для включения в комплексную терапию больных бронхиальной астмой зависит от наличия показаний, возраста, особенностей клинического течения бронхиальной астмы, наличия сопутствующих заболеваний и степени их компенсации, особенностей механизма действия антигистаминного препарата и его побочных фармакологических эффектов [Nelson H.S., 2003].

Вопрос 36

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИСПОЛЬЗУЮТ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕМЕДИКАЦИИ. В КАКИХ СЛУЧАЯХ ПРОВОДИТСЯ ПРЕМЕДИКАЦИЯ И КАКИЕ ПРИМЕНЯЮТ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЭТИХ СЛУЧАЯХ?

Премедикация проводится в любых случаях, когда потенциально предполагается развитие непрогнозируемых системных реакций, обусловленных избыточным высвобождением гистамина:

- ◆ после введения медикаментов;
- ◆ до проведения оперативных вмешательств;
- ◆ при проведении рентгеноконтрастных исследований, экстракции зубов;
- ◆ при исследованиях, требующих введения препаратов, обладающих свойствами неспецифической либерации гистамина из клеток-мишеней аллергии — тучных клеток;
- ◆ при необходимости экстренного оперативного вмешательства, экстракции зубов, когда собрать фармакологический анамнез невозможно;
- ◆ для введения рентгеноконтрастных веществ лицам с отягощенным фармакологическим анамнезом и при невозможности уточнения характера имевшихся нежелательных реакций.

Премедикация проводится по следующей методике: за 1 ч до вмешательства внутривенно капельно ввести 4 (8) мг Дексазона или 30 (60) мг преднизолона на физиологическом растворе и 1–2 мг (2 мл) Clemastine (клемастин, Тавегил) на физиологическом растворе или 5% глюкозе (при отсутствии сахарного диабета).

Вопрос 37

НУЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АСИТ?

Проведение АСИТ сопряжено с возможным риском развития побочных реакций, о которых должен быть информирован каждый пациент до начала лечения.

Побочные реакции на фоне проведения АСИТ могут возникать в виде местных или системных проявлений.

При парентеральных методах проведения АСИТ местные реакции, как правило, отмечаются у большинства больных и выражаются в виде покраснения, зуда, отека в месте инъекции аллергена. Чаще всего местные реакции не требуют дополнительного назначения антигистаминных препаратов и исчезают самостоятельно в течение суток. Тем не менее в некоторых случаях выраженные местные реакции могут сохраняться до 3 сут и более.

При наличии выраженных местных реакций (отек, выраженный зуд), особенно развивающихся на малых дозах (больших разведениях) аллергена, с целью уменьшения интенсивности местных реакций назначают антигистаминные препараты (хифенадин (Фенкарол), цетиризин, дезлоратадин и др.).

У некоторых пациентов (а иногда и врачей) складывается мнение, что прием антигистаминных препаратов может снизить эффективность АСИТ, в связи с этим перед проведением лечения следует проинформировать пациента о том, что использование антигистаминных препаратов не оказывает влияния на эффективность АСИТ.

Антигистаминные препараты назначаются и для уменьшения интенсивности местных реакций в виде зуда, жжения в полости рта, отека слизистой ротовой полости, языка и т.п. при сублингвальном методе проведения АСИТ.

В случаях развития системных реакций (это реакции, возникающие вне области введения аллергена, как правило, развивающиеся в течение нескольких минут после инъекции аллергена, в редких случаях — спустя 30 мин) независимо от метода введения аллергена (парентеральный, пероральный, сублингвальный и др.) при дальнейшем проведении АСИТ дополнительно включаются антигистаминные препараты.

Прием антигистаминных препаратов во время АСИТ существенно снижает вероятность развития и выраженность местных реакций, но не может полностью предотвратить развитие системных реакций.

Во время проведения АСИТ пациентам с поллинозом и перекрестной сенсibilизацией к родственным пищевым аллергенам рекомендовано назначать препараты кромоглициевой кислоты (Налкром) перорально, а в случае появления побочных местных или системных реакций добавлять антигистаминные препараты — блокаторы H_1 -рецепторов.

Назначать антигистаминные препараты на время проведения АСИТ рекомендуется и больным с бытовой сенсibilизацией, учитывая невозможность полного исключения контакта с причинно-значимым аллергеном (домашняя пыль).

На необходимость назначения антигистаминных препаратов при АСИТ указано в методических и клинических рекомендациях по проведению АСИТ [Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М.: РААКИ, 2014].

Вопрос 38

НАЗНАЧАЮТ ЛИ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ МАСТОЦИТОЗЕ?

Мастоцитоз, или пигментная крапивница (болезнь тучных клеток), представляет группу заболеваний, характеризующихся накоплением и пролиферацией тучных клеток в тканях [Valent P. et al., 2007].

Для мастоцитоза характерно появление часто рецидивирующих, окрашенных макулопапулезных элементов.

При мастоцитозе отмечается инфильтрация тучными клетками кожи и других тканей и органов. При биопсии в коже пациентов обнаруживают скопления тучных клеток.

Механизм развития клинических проявлений при мастоцитозе обусловлен, главным образом, высвобождением медиаторов из тучных клеток, в том числе гистамина. Именно медиаторы тучных клеток (гистамин, гепарин, лейкотриены, различные воспалительные цитокины и др.) ответственны за развитие клинических признаков, выраженность которых зависит от репертуара биологически активных веществ и их количества. Среди клинических симптомов наряду с высыпаниями может быть зуд, диспепсические расстройства вследствие желудочной гиперсекреции.

В связи с важной ролью медиаторов тучных клеток в развитии симптомов пигментной крапивницы (мастоцитоза) в алгоритм лечения включаются антигистаминные препараты, а при системных симптомах мастоцитоза антигистаминные средства относят к препаратам первой линии.

Кроме того, у больных мастоцитозом нередко отмечаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (спазм гладких мышц кишечника, боли, диспепсические нарушения). Их можно контролировать с помощью антагонистов H_2 -рецепторов, которые подавляют чрезмерную секрецию кислоты в желудке, являющуюся важным фактором в развитии гастрита и язвенной болезни.

Кроме блокаторов H_1 - и H_2 -рецепторов, в лечении нарушений функции желудочно-кишечного тракта у больных мастоцитозом могут использоваться производные кромоглициевой кислоты (кромоны) или антихолинергические препараты.

Кромоны (в частности, Налкром), назначенные внутрь, снижают кожные и гастроинтестинальные симптомы (уменьшают боли в животе) при мастоцитозе.

Кромоны (Налкром) назначают по 100–200 мг внутрь 4 раза в день (детям от 2 до 12 лет препарат назначают в дозе 100 мг 4 раза в день) за 20 мин до еды.

Основной механизм действия кромонов обусловлен мембраностабилизирующим эффектом и торможением высвобождения медиаторов из тучных клеток.

К антигистаминным препаратам, используемым при мастоцитозе, относится и кетотифен, который назначается в дозе 2–4 мг внутрь 2 раза в день.

Следует обратить внимание, что кетотифен принимают длительно: 3–4 мес. и более.

Однако назначение антигистаминных препаратов различного механизма действия и противовоспалительных средств (в частности, глюкокортикостероидов) не всегда позволяет добиться желаемого клинического эффекта, и пациенты нуждаются в постоянном наблюдении врачом.

Кроме антигистаминных препаратов, больным с мастоцитозом рекомендовано избегать назначения лекарственных средств, способствующих неспецифической либерации (высвобождению) медиаторов, в первую очередь гистамина, из тучных клеток.

К препаратам, способствующим неспецифической либерации гистамина (гистаминолибераторы), относятся многие

лекарственные средства, среди которых выделяют нестероидные противовоспалительные средства (особенно ацетилсалициловую кислоту), некоторые антибиотики (пенициллин, ванкомицин, полимиксин, в т.ч. в каплях для наружного лечения, амфотерицин В и др.), декстран (реополиглюкин для внутривенного введения, а также составляющее глазных капель для увлажнения роговицы); хинин (антиаритмический препарат), наркотические анальгетики (в том числе, кодеин в таблетках от кашля, морфин и др.), витамин В₁ и многие другие.

Перед плановыми оперативными вмешательствами для предотвращения неспецифической либерации гистамина из тучных клеток пациентам с мастоцитозом рекомендовано проведение премедикации с парентеральным введением классических антигистаминных препаратов I поколения (клемастина (Тавегила)) или препарата, сочетающего преимущества антигистаминных препаратов I и II поколений (хифенадина (Фенкарола)), и глюкокортикостероидов в терапевтических дозах.

Пациентам с мастоцитозом следует напомнить, что им запрещается использовать косметические средства, содержащие метилпарабен в качестве консерванта, так как он вызывает дегрануляцию тучных клеток.

Вопрос 39

НАЗНАЧАЮТ ЛИ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ФОТОДЕРМАТОЗАХ?

Этот вопрос нередко задают врачи первичного звена в связи с тем, что в последние годы все чаще отмечаются реакции повышенной чувствительности пациентов к солнечным лучам. Симптомы таких реакций могут возникать либо немедленно (через 20–30 с), либо через несколько часов или суток (на 2–3-й день) после пребывания на солнце.

Такой вид реакций относят к фотодерматозам, или фототоксическим реакциям.

Клинические проявления фотодерматозов отличаются вариабельностью симптомов (местных и системных), их интенсивностью и последствиями.

Кожные проявления при фотодерматозах характеризуются развитием высыпаний (крапивница, отек, пузыри, эритема, папулы, мокнутие, везикулы и лихенизация кожных покровов и др.), зудом различной интенсивности, жжением, болями, появляющимися в местах, подвергшихся воздействию солнечных лучей, как правило, на открытых участках тела: на руках, лице, ногах, груди и т.д.

К группам риска по развитию фотодерматозов относятся пациенты с заболеваниями эндокринной системы, гепатобилиарной и мочевыделительной систем, с различными иммунными дисфункциями и др.

Нередко развитие фотодерматозов связано с применением (местным, пероральным или парентеральным) некоторых

лекарственных средств, трав, пищевых продуктов, содержащих фотосенсибилизаторы.

К фотосенсибилизаторам относятся многие различные по составу и свойствам вещества в средствах гигиены (антибактериальное мыло), косметических средствах (лосьоны, духи, одеколоны, дезодоранты, губная помада, эфирные масла всех цитрусовых, тмина, укропа, бергамота, зверобоя, коры коричневого дерева, мускус и др.), парааминобензойной кислоте и бензофенонах, пищевых добавках (подсластители и др.), сульфате кадмия (используется при нанесении татуировок), лекарственных препаратах (гормональные противозачаточные средства, антибиотики: фторхинолоны — офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, Нолицин и другие, тетрациклины — доксициклин, макролиды, ко-тримоксазол, Бисептол, нестероидные противовоспалительные средства, антипиретики, антигистаминные средства — дифенгидрамин и прометазин и многие другие).

Механизмы развития фотодерматозов недостаточно изучены, однако в их основе лежит воспаление, развивающееся под влиянием медиаторов, высвобождающихся после воздействия солнечных лучей.

Следует отметить, что в механизме воспалительных реакций, возникающих при фотодерматозах, роль гистамина не столь существенна, как при других реакциях воспаления.

В связи с этим эффективность антигистаминных препаратов при фотодерматозах не столь значительна, как при алергодерматозах (например, крапивнице) и других проявлениях аллергии, а нередко они неэффективны.

Тем не менее при солнечной крапивнице как одного из вариантов фотодерматоза, в механизме развития которой важная роль отводится дегрануляции тучных клеток с последующим высвобождением воспалительных медиаторов, в том числе гистамина, назначение антигистаминных препаратов обоснованно, и они, как правило, оказывают достаточный клинический эффект.

Вопрос 40

НУЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ?

Основные принципы комплексного подхода к лечению атопического дерматита:

- ◆ элиминация раздражителей кожи и аллергенов;
- ◆ наружная терапия и рациональный уход за кожей;
- ◆ системная фармакотерапия;
- ◆ АСИТ;
- ◆ физиотерапевтические методы лечения;
- ◆ образовательные программы;
- ◆ реабилитация и профилактика.

В настоящее время принят ступенчатый подход к терапии атопического дерматита, предложенный в 2012 г. Международным консенсусом европейских научных ассоциаций.

Ступенчатый подход к лечению атопического дерматита предусматривает поочередное включение в схему лечения различных терапевтических методов воздействия в зависимости от степени тяжести заболевания.

Системная фармакотерапия при атопическом дерматите должна проводиться в комплексе с элиминационными мероприятиями и наружной терапией.

Перечень лекарственных средств, используемых при атопическом дерматите, определяется особенностями клинического течения заболевания и в зависимости от этого включает в себя различные фармакологические группы: ГКС, антибактериальные, седативные и другие психотропных

средства, иммуотропные препараты, блокаторы H_1 -рецепторов и др.

Блокаторы H_1 -рецепторов, которые назначаются для устранения зуда, не относятся к препаратам первой линии, поскольку роль гистамина в механизме зуда при atopическом дерматите остается неясной.

Установлено, что кожный зуд при atopическом дерматите, особенно при хроническом течении заболевания, в большей степени опосредован нейропептидами и цитокинами. Ввиду отсутствия убедительных доказательств эффективности блокаторов H_1 -рецепторов как противозудных лекарственных средств в согласительных документах по лечению atopического дерматита их использование считают нецелесообразным.

Однако многолетний успешный опыт их применения в клинике и отсутствие альтернативных противозудных препаратов оправдывает использование антигистаминных средств в лечении atopического дерматита.

Более того, у многих больных atopическим дерматитом имеются и другие проявления аллергии (в частности, респираторные — АР, БА), что дополнительно обосновывает вероятность включения блокаторов H_1 -рецепторов в комплексную терапию заболевания.

Среди антигистаминных средств, рекомендуемых для лечения atopического дерматита, предпочтение отдают неседативным препаратам.

В настоящее время накоплен многолетний клинический опыт эффективного применения при зудящих дерматозах вообще и при atopическом дерматите в частности антигистаминных препаратов — производных хинуклидина: хифенадина (Фенкарола) и сехифенадина (Гистафена).

При приеме сехифенадина (Гистафена) в дозе 150 мг/сут (по 50 мг 3 раза в день) уже в течение первых суток приема препарата отмечается значительное снижение интенсивности зуда и высыпаний у больных хронической рецидивирующей крапивницей, а через 14 дней зуд не наблюдался у 19 из 20 больных. При этом отсутствовал и седативный эффект и не отмечалась тахифилаксия.

Среди антигистаминных препаратов — стабилизаторов мембран тучных клеток — в терапии atopического дерматита у детей использовали кетотифен, но эффективность лечения при приеме кетотифена не была доказана.

Таким образом, решение о целесообразности включения антигистаминных препаратов в комплексную терапию atopического дерматита принимает врач, и, как показывает практика, если их назначение обоснованно, клинический эффект будет несомненно.

Вопрос 41

СЛЕДУЕТ ЛИ НАЗНАЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ УКУСАХ КОМАРОВ?

Комары относятся к кровососущим насекомым, очень широко представленным в природе. Их укусы могут вызывать токсические, аллергические и псевдоаллергические реакции.

В норме у каждого человека в месте укуса комара развивается покраснение, зуд и образуется незначительное уплотнение кожи (1–2 см в диаметре), несколько возвышающееся над ее поверхностью. Обычно через 20–30 мин эти симптомы, как правило, исчезают или уменьшаются. В таких случаях нет необходимости принимать антигистаминные препараты.

Если же укусы комаров множественные, а зуд и высыпания интенсивные, причиняющие пациенту страдания, назначение антигистаминных препаратов показано. В этих случаях рекомендован прием хифенадина (Фенкарол), эбастина (особенно таблеток быстрого растворения, которые легко всасываются, и не нужно запивать их водой), дезлоратадина (Эриус), цетиризина (Зиртек, Цетрин) и др. Местно рекомендуется использование геля Фенистил.

Проблемы могут возникать у страдающих аллергическими заболеваниями, особенно при наличии аллергии к укусам комаров.

Аллергические реакции на укусы кровососущих насекомых возникают у 17–20% лиц с atopическими заболеваниями.

При инсектной аллергии воспаление развивается по различным типам аллергического ответа: анафилактическому, цитотоксическому, иммунокомплексному, клеточно-опосредованному и др.

После укуса насекомого клинические проявления сенсибилизации к комарам, протекающей по IgE-зависимому ме-

ханизму, отличаются многообразием симптомов (крапивница, зудящий дерматоз, респираторные проявления и др.).

В этих случаях, если преобладают кожные (например, крапивница) или респираторные (например, аллергический ринит) симптомы, назначение антигистаминных препаратов является патогенетически обоснованным.

Используются различные антигистаминные препараты:

- ◆ лоратадин 10 мг/сут;
- ◆ цетиризин 10 мг/сут;
- ◆ дезлоратадин 5 мг/сут;
- ◆ эбастин 10–20 мг/сут;
- ◆ фексофенадин 120–180 мг/сут;
- ◆ левоцетиризин 5 мг/сут;
- ◆ рупатадина фуморат 10 мг/сут.

Часто назначаются производные хинуклидина, сочетающие свойства антигистаминных препаратов I и II поколений:

- ◆ хифенадин (Фенкарол): взрослым — по 25–50 мг 2–4 раза/сут; детям от 3 до 7 лет — по 10 мг 2 раза/сут; от 7 до 12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза/сут; старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза/сут;
- ◆ сехифенадин (Гистафен) 50–100 мг 2–3 раза в день.

Также используются антигистаминные препараты — блокаторы H_1 -рецепторов I поколения:

- ◆ клемастин 1 мг 2–3 раза в сутки;
- ◆ хлоропирамин 25 мг 2–3 раза в сутки в течение 10 сут.

В случае развития тяжелых системных реакций первые 2–3 сут рекомендовано парентеральное введение антигистаминных препаратов (внутримышечно):

- ◆ хифенадин (Фенкарол) у взрослых по 2 мл (20 мг) 2 раза в день;
- ◆ клемастин 2 мг 1–2 раза в сутки;
- ◆ хлоропирамин 40 мг 1–2 раза в сутки.

Самым тяжелым проявлением аллергии к укусам комаров является анафилактический шок. Тактика ведения пациентов с анафилактическим шоком подробно представлена в клинических рекомендациях [Аллергология. Федеральные клинические рекомендации, 2014].

На места укусов комаров рекомендуется нанести гель Фенистил.

Вопрос 42

НЕРЕДКО ПОЖИЛЫЕ ЛЮДИ ПРИНИМАЮТ ПРИ БЕССОННИЦЕ ДИМЕДРОЛ. МОЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ КЛАССИЧЕСКИЕ (СЕДАТИВНЫЕ) АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БЕССОННИЦЫ (В ЧАСТНОСТИ, У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ)?

Антигистаминные препараты с целью лечения бессонницы **не назначаются**.

Применение дифенгидрамина (Димедрола) у пожилых людей может привести к опасным для жизни осложнениям (потеря сознания, резкое снижение давления и т.п.) ввиду возможности развития выраженных нарушений сосудистого тонуса.

Вопрос 43

НУЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЕТЯМ ПРИ ВЕТРЯНКЕ?

Как известно, ветряная оспа, или ветрянка, относится к типичным вирусным инфекциям, возбудителем которой является вирус варицелла-зостер (VZV, двухцепочная вирусная ДНК, член подсемейства альфагерпесвирусов).

В связи с этим в первую очередь нужно назначать этиотропную терапию (противовирусные противогерпетические препараты) и другие средства в соответствии со стандартами лечения заболевания.

Вирус варицелла-зостер проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, где происходит его первичное накопление и репликация.

Вирус ветрянки обладает тропизмом к эпителию слизистых оболочек и клеткам шиповидного слоя кожи. Сначала по лимфатическим узлам он попадает в кровь, затем распространяется по всему организму, в том числе в кожу. В коже вирус фиксируется, размножается, вызывая ее повреждение и гибель клеток эпидермиса.

Вначале на коже волосистой части головы, на лице, туловище и конечностях появляются красноватые, слегка возвышающиеся, зудящие пятнисто-папулезные элементы. Гибель эпидермиса приводит к формированию мелких полостей, которые, сливаясь, образуют везикулу, заполненную серозной жидкостью. Когда везикула подсыхает, она покрывается буровой или черновой корочкой. В дерме наблюдается отек,

умеренная гиперемия, могут выявляться периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты.

Таким образом, участие гистамина в развитии таких воспалительных реакций, происходящих в коже, не вызывает сомнения.

Кроме того, наряду с характерными кожными высыпаниями отмечается выраженный зуд кожи, что мотивирует использование антигистаминных препаратов.

Антигистаминные препараты при ветряной оспе как у взрослых, так и у детей можно назначать с целью **устранения интенсивного зуда**, но не для лечения заболевания. Если зуд не беспокоит пациента, то показаний для применения антигистаминных препаратов нет.

Используются различные антигистаминные препараты как I, так и II поколений:

- ◆ цетиризин 10 мг/сут;
- ◆ дезлоратадин 5 мг/сут;
- ◆ эбастин 10–20 мг/сут;
- ◆ левоцетиризин 5 мг/сут;
- ◆ хифенадин (Фенкарол) по 25–50 мг 2–4 раза/сут; детям от 3 до 7 лет — по 10 мг 2 раза/сут; от 7 до 12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза/сут; старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза/сут;
- ◆ сехифенадин (Гистафен) у взрослых по 50–100 мг 2–3 раза в день;
- ◆ клемастин 1 мг 2–3 раза в сут;
- ◆ хлоропирамин 25 мг 2–3 раза в сутки в течение 10 сут.

В случаях осложнений, характеризующихся развитием вторичного инфицирования, рекомендовано включение в комплексную терапию ветряной оспы антибактериальных средств.

Применение местных глюкокортикостероидов при ветрянке запрещено.

Вопрос 44

НУЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРЕД ВАКЦИНАЦИЕЙ И ПОСЛЕ НЕЕ?

Мнения специалистов о целесообразности назначения антигистаминных препаратов до и после вакцинации противоречивы, а аргументы как сторонников обязательного включения этой группы средств, так и противников не отличаются убедительностью.

Одно совершенно очевидно: решение о необходимости введения антигистаминных средств до и после вакцинации принимает врач первичного звена (педиатр, терапевт).

Здоровым лицам, независимо от возраста, антигистаминные препараты не вводятся ни до, ни после вакцинации.

Этот вопрос может возникать при вакцинации лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, в первую очередь бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, поллинозом.

К проведению вакцинации у таких пациентов необходим индивидуальный подход. Следует учитывать:

- ♦ нозологическую форму аллергического заболевания;
- ♦ стадию и степень тяжести аллергического заболевания;
- ♦ длительность аллергического заболевания;
- ♦ спектр этиологически значимых аллергенов при аллергическом заболевании;
- ♦ проводимую фармакотерапию по поводу аллергического заболевания на момент вакцинации;
- ♦ сезон, в который проводится вакцинация (лето, зима, осень, весна).

При вакцинации в осенне-зимний период (и отсутствии каких-либо клинических проявлений аллергии) пациентов, страдающих поллинозом (дети и взрослые), не требуется дополнительное введение антигистаминных препаратов на фоне вакцинации и после нее.

У детей и взрослых, страдающих атопическим дерматитом, с длительной ремиссией заболевания (более 6 мес.), *также не требуется дополнительное введение антигистаминных средств*, так как доказано, что поствакцинальный период у них протекает так же, как у здоровых лиц.

Однако у детей и взрослых, страдающих атопическим дерматитом, характеризующимся частыми обострениями, до и после вакцинации рекомендуется усилить базисную терапию и добавить антигистаминные препараты I или II генерации в возрастной дозировке.

В период обострения любого аллергического заболевания вакцинация не проводится.

В связи с возможностью развития аллергических реакций на вакцинный препарат, а также с вероятностью обострений основного аллергического заболевания в поствакцинальный период зарубежные исследователи рекомендуют перед вакцинацией проводить кожные тесты с компонентами вакцины, особенно у лиц с аллергическими реакциями на желатин, куриный белок в анамнезе.

В общеклинической практике, основанной на многолетнем опыте вакцинации иммунокомпрометированных пациентов (аллергические заболевания, вторичные иммунодефицитные состояния), рекомендуется перед вакцинацией провести коррекцию *базисной терапии* и при необходимости усилить ее.

Только при наличии серьезных показаний (нестабильность течения аллергического заболевания, наличие в анамнезе псевдоаллергических реакций на медикаменты и пищевые продукты и т.п.) рекомендуется до вакцинации (за 5–7 дней) добавить антигистаминные препараты; в зависимости от наличия или *возникновения клинических проявлений аллергии* можно продлить их введение до 2 нед. после вакцинации.

Пациентам с высоким риском развития аллергических и псевдоаллергических реакций (наличие в анамнезе острых

аллергических реакций, генерализованной крапивницы и ангиоотеков, анафилактических реакций и др.) с целью профилактики развития этих реакций можно рекомендовать за 30–40 мин до прививки парентерально ввести один из антигистаминных препаратов: хифенадин (Фенкарол) у взрослых внутримышечно по 2 мл (20 мг), или клемастин в дозе 2 мг, или хлоропирамин в дозе 40 мг (детям — в возрастной дозировке).

Больным с аллергическими заболеваниями рекомендована перед вакцинацией консультация аллерголога-иммунолога.

Перед проведением вакцинации у больных аллергическими заболеваниями необходимо обратить особое внимание на соблюдение следующих рекомендаций.

- ◆ Вакцинация не проводится на фоне аллерген-специфической иммунотерапии.
- ◆ У больных поллинозом вакцинация не проводится в сезон пыления причинно-значимых растений.
- ◆ При неблагоприятной эпидемической ситуации проводить вакцинацию при отсутствии ремиссии аллергического заболевания, в том числе при БА, можно сразу после снятия приступа на фоне адекватной терапии.

Если дополнительное включение антигистаминных средств необходимо, то назначаются преимущественно препараты II поколения в возрастных дозировках:

- ◆ цетиризин 10 мг/сут;
- ◆ дезлоратадин 5 мг/сут;
- ◆ эбастин 10–20 мг/сут;
- ◆ левоцетиризин 5 мг/сут.

Среди других антигистаминных препаратов предпочтение имеют производные хинуклидина, сочетающие преимущества антигистаминных препаратов I и II поколений, в частности хифенадин (Фенкарол) по 25–50 мг 2–4 раза в сутки. Детям в возрасте от 3 до 7 лет — по 10 мг 2 раза в сутки; от 7 до 12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза в сутки; старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза в сутки.

Сехифенадин (Гистафен) назначается в дозе 50–100 мг 2–3 раза в день.

Производные хинуклидина не обладают выраженным седативным эффектом, и при их применении не развивается тахифилаксия.

Вопрос 45

НУЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРЕД ПРОБОЙ МАНТУ?

Туберкулиновая проба, или проба Манту, является *кожной пробой*, цель которой состоит в выявлении специфического ответа иммунной системы на введение туберкулина, который представляет собой вытяжку из смеси нескольких видов микобактерий.

Иными словами, проба Манту — это диагностический тест, а не прививка, и наличие положительного результата может свидетельствовать о том, что у пациента имелся контакт с больным туберкулезом и/или наличие в организме *туберкулезной инфекции*, но на его локализацию или степень тяжести заболевания проба не указывает.

Положительная реакция Манту возможна и у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями (например, бронхиальная астма, крапивница, поллиноз и другие).

Предварительное введение препаратов, блокирующих гистаминовые рецепторы (H_1 -рецепторы), может стать причиной ложноотрицательного результата.

Перед пробой Манту **антигистаминные препараты не назначаются.**

Вопрос 46

У НЕКОТОРЫХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ПРОДУКТОВ (ФЕРМЕНТИРОВАННЫЕ СЫРЫ, ОСТРЫЕ БЛЮДА, ПИВО, ВИНО, МОРЕПРОДУКТЫ И ДР.), ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ДРУГИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ВОЗНИКАЮТ ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ: РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ЗУД, ВЫСЫПАНИЯ, ГИПЕРЕМИЯ КОЖИ И ДРУГИЕ СИМПТОМЫ. СЛЕДУЕТ ЛИ НАЗНАЧАТЬ В ЭТИХ СЛУЧАЯХ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ? В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОБ ЭТОМ НЕ НАПИСАНО

Термин «псевдоаллергия», или ложная аллергия, предложил А.Д. Адо (1969 г.), чтобы подчеркнуть принципиальные отличия по механизму развития истинных и ложных аллергических реакций.

Свое название псевдоаллергические реакции получили в связи с тем, что тесной связью развития реакции после контакта с конкретным антигеном и клиническими симптомами ложные аллергические реакции напоминают истинные, но механизмы их развития существенно различаются.

Принципиальным отличием механизма развития реакции при псевдоаллергии является отсутствие иммунологической стадии, то есть в его формировании не принимают участие аллергические антитела или сенсibilизированные лимфоциты.

Таким образом, при псевдоаллергических реакциях выделяют только две стадии — патохимическую и патофизиологическую.

В патохимической стадии при псевдоаллергии высвобождаются те же медиаторы, что и при истинных аллергических реакциях, что объясняет схожесть клинических симптомов при истинной и ложной аллергии, а также отличает их от других реакций непереносимости (токсических, врожденных и приобретенных энзимопатий и др.).

Важнейшим механизмом псевдоаллергических реакций является неспецифическое высвобождение медиаторов, в первую очередь гистамина, из клеток-мишеней аллергии (тучных клеток, базофилов и др.).

Неспецифическое высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов при этом происходит за счет активации клетки независимо от IgE или других классов антител и их рецепторов путем энергетического обеспечения и ионов кальция.

Гистамин может высвобождаться в результате прямого (неселективного, цитотоксического) и непрямого (селективного, нецитотоксического, избирательного) воздействия либератора.

К либераторам, вызывающим нецитотоксическое, селективное высвобождение гистамина, относятся вещество 48/80; любые другие полиамины; вещества, имеющие определенные конформационные структуры (например, NH-группы); вещества, содержащие алифатическую связь (N-гексадефиламид), например синтетический кортикотропин, некоторые антибиотики (полимиксин и др.), кальциевые ионофоры, кровезаменители, некоторые фрагменты комплемента C4a, C3a, C5a и др.), продукты жизнедеятельности гельминтов и т.д.

При воздействии селективных медиаторов высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов происходит вследствие активации клетки путем энергетического обеспечения и ионов кальция (Ca^{++}), последнее связано с активацией мембранных липидов.

Неспецифическая либерация гистамина сопровождается повышением уровня гистамина в сыворотке (специфическая

тоже). Повышение уровня гистамина может быть связано не только с его избыточной либерацией, но и с нарушениями инактивации гистамина.

Известно, что **инактивация гистамина** осуществляется за счет окисления диаминооксидазой, моноаминооксидазой, метилирования азота в кольце, связывания гликопротеинами, гистаминопексических свойств плазмы.

Реализуется инактивация гистамина на двух основных уровнях:

- ♦ *на уровне кишечника* за счет мукопротеинов, которые попадают в пищеварительные кишечные соки; мукопротеины, секретируемые эпителием кишечника, резистентны к протеолизу и способны фиксировать определенное количество гистамина; не фиксированная на этом уровне часть гистамина инактивируется за счет ферментативного расщепления или поглощается эозинофилами;
- ♦ *на уровне печени*, где гистамин, поступающий через портальную вену, подвергается разрушению гистаминазой.

Процессы инактивации на этих уровнях нарушаются в следующих случаях:

- ♦ снижение содержания моноаминооксидазы (длительный прием некоторых медикаментов);
- ♦ при циррозе печени и других заболеваниях, при которых создаются условия для заброса крови из портальной системы в общий кровоток;
- ♦ повышение проницаемости слизистой кишечника, когда создаются условия для избыточного всасывания гистамина;
- ♦ избыточное поступление или образование гистамина в кишечнике при приеме медикаментов или пищевых продуктов, обладающих свойствами гистаминолиберации;
- ♦ поступление или частое длительное употребление продуктов с высоким содержанием гистамина, тирамина, гистаминолибераторов.

Тирамин является либератором гистамина и способствует высвобождению простагландинов и других вазоактивных

медиаторов путем пассажа через легкие. Избыточное образование гистамина и тирамина возможно при дисбактериозе кишечника за счет кишечной микрофлоры с декарбоксилирующей активностью.

Неспецифическое высвобождение гистамина способны индуцировать грамотрицательные и грамположительные бактерии и компоненты их стенок; белок А, содержащийся в стафилококке; термостабильные и термолабильные гемолизины и фосфолипаза С, содержащаяся в синегнойной палочке. Выраженной гистамин-высвобождающей активностью обладают естественные пептиды (субстанция Р, нейропептиды, нейротензин, каллидин, брадикинин и др.), рентгеноконтрастные вещества и др.

Существенную роль в развитии псевдоаллергии могут иметь и другие механизмы: непосредственная активация веществом (антигенной и неантигенной природы) системы комплемента (чаще всего альтернативного пути за счет активации компонента С3); непосредственная активация системы комплемента веществами, обладающими гистаминолибераторной активностью, и др.

К веществам, обладающим гистаминолиберирующими свойствами, и тем, которые способны активировать систему комплемента, относятся декстраны, рентгеноконтрастные вещества, протагин.

К веществам, преимущественно воздействующим на систему комплемента, относятся сосудистые протезы, перфторкарбоны, стрептаза, альтеплаза и другие тромболитические средства, нейлоновые компоненты мембран оксигенаторов, целлофановые компоненты мембран оксигенаторов, целлофановые компоненты диализаторов и др.

Вещества с преимущественным гистаминолиберирующим действием: альбумин, маннитол и другие гиперосмолярные вещества, морфий, мепивакаин, полимиксин В и др.

Активация системы комплемента приводит к образованию промежуточных продуктов активации (С3а, С2а, С2в, С4а, С5а и др.), которые вызывают высвобождение медиаторов из тучных клеток, базофилов, нейтрофилов и тромбоцитов.

Развитие псевдоаллергических реакций может быть обусловлено и нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты и избыточным образованием простагландинов.

В связи с особенностями механизма развития псевдоаллергии и ведущей роли гистамина в таких реакциях к препаратам первой линии следует отнести антигистаминные средства.

При таких реакциях рекомендовано использовать блокаторы H_1 -рецепторов, классические (I поколение) и современные неседативные (II поколение), а также производные хинуклидина, сочетающие свойства антигистаминных препаратов I и II поколений и обладающие дополнительным свойством активного снижения уровня гистамина за счет активации фермента гистаминазы (диаминоксидазы), что способствует более выраженному терапевтическому эффекту.

При псевдоаллергических реакциях антигистаминные препараты оказывают выраженный клинический эффект.

Вопрос 47

МОЖНО ЛИ ПРИМЕНЯТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ОЖОГАХ ОТ ЗАГАРА?

В основе воспалительной реакции при солнечном ожоге, развившемся после загара, лежит передозировка ультрафиолета В средневолнового диапазона.

Ультрафиолет необходим организму, без него не образуется витамин D, он стимулирует работу различных систем, включая дыхательную, сердечно-сосудистую и другие.

Длительное пребывание на солнце (передозировка) приводит к развитию реакций на ультрафиолетовое излучение, характеризующихся повреждением РНК в клетках кожи, развитию воспалительной реакции в коже, обусловленной высвобождением медиаторов из клеток, в частности тучных.

Как правило, после загара отмечается выраженный зуд кожи, жжение, локальное повышение температуры.

Ожог сопровождается болезненностью при пальпации и выраженной гиперемией пораженных участков. На отдельных или обширных участках кожи возможно появление везикулезных высыпаний с бесцветной жидкостью.

В развитии всех этих симптомов воспаления, обусловленного развитием ожога после загара, важную роль играет гистамин.

В связи с этим назначение системных и местных антигистаминных средств при ожогах, вызванных загаром, является обоснованным.

Назначаются антигистаминные препараты в комплексной терапии, включающей различные группы лекарственных средств, выбор которых определяется степенью тяжести, локализации, площади поражения кожи и наличием системных проявлений при ожоге.

Для местной терапии рекомендовано использование местного антигистаминного средства — геля Фенистил.

Кроме того, для стимуляции регенераторных процессов в коже и снижения реакций воспаления назначаются спрей Пантенол или другие локальные ГКС, содержащие кремы, метилурациловую мазь и т.п.

Среди системных антигистаминных средств используются различные по химическому составу и механизмам действия средства:

- ◆ цетиризин 10 мг/сут;
- ◆ дезлоратадин 5 мг/сут;
- ◆ эбастин 10–20 мг/сут;
- ◆ левоцетиризин 5 мг/сут;
- ◆ хифенадин (Фенкарол) по 25–50 мг 2–4 раза/сут; детям от 3 до 7 лет — по 10 мг 2 раза/сут; от 7 до 12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза/сут; старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза/сут;
- ◆ сехифенадин (Гистафен) 50–100 мг 2–3 раза в день;
- ◆ клемастин 1 мг 2–3 раза в сутки;
- ◆ хлоропирамин 25 мг 2–3 раза в сутки в течение 10 сут.

Вопрос 48

МОЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ БЕРЕМЕННЫМ?

Необходимо предупредить пациентку, чтобы она не планировала беременность на период проведения АСИТ.

Беременность официально не является противопоказанием для проведения АСИТ. В согласительных документах отмечается, что если беременность возникла на фоне АСИТ, рекомендуется продолжить лечение.

Следует отметить личное мнение авторов этого пособия и многих ведущих специалистов в области клинической аллергологии и иммунологии, что во время беременности продолжать проведение АСИТ нельзя.

Беременным АСИТ не назначается.

Вопрос 49

МОЖНО ЛИ ЗАМЕНИТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НАЗНАЧЕНИЕМ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ? КАКИЕ ИЗ НИХ ЛУЧШЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ?

К альтернативному лечению относятся методы, проводимые без использования классических лекарственных препаратов.

К альтернативным методам обычно прибегают пациенты, страдающие лекарственной аллергией и лекарственной непереносимостью, от отчаяния из-за неэффективности проводимой классической фармакотерапии, принципиально отвергающие необходимость приема медикаментов, потерявшие веру во врача (нередко по вине средств массовой информации), страдающие сопутствующими заболеваниями нейроэндокринной системы, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной, мочевыводящей систем и др., симптомы которых сами пациенты оценивают как «аллергию» вопреки мнению врача и т.п.

Большинство альтернативных методов скорее направлены на диагностику, чем на лечение заболеваний. К ним относятся электроакупунктура, кинезиология, ортомолекулярная медицина, акупунктура, антропософическая медицина, гомеопатия, лечение травами, природная медицина, макробиотика, паранормальные методы и другие. В качестве примера приведем лишь некоторые из альтернативных методов, которые применяются пациентами для лечения аллергических заболеваний.

Метод электроакупунктуры разработан сравнительно недавно, в 50-х годах XX столетия, в Германии (доктор Вол)

на основе классической акупунктуры. При этом на кистях и стопах используются акупунктурные точки, располагающиеся на траекториях или меридианах, сообщающихся с внутренними органами, и на некоторых из них можно зарегистрировать повышенную чувствительность. При электроакупунктуре учитывается реакция организма на прием медикамента или пищевого продукта с помощью измерения электрического сопротивления акупунктурных точек.

Для этого используется специальный прибор, имеющий два электрода: один из них пациент зажимает в руке, а другой помещается на акупунктурные точки.

Лечение заключается в раздражении этих точек, чтобы добиться усиления функции соответствующих органов и систем организма.

До настоящего времени *никаких убедительных данных* об эффективности этого метода при аллергических заболеваниях не получено.

Метод акупунктуры насчитывает тысячелетия, и его корни уходят в Китай. Болезнь, с их точки зрения, следствие нарушения равновесия между инь- и ян-меридианами.

С помощью введения игл в акупунктурные точки происходит восстановление энергетического равновесия за счет выхода или, наоборот, поступления энергии через эти точки.

Ортомолекулярная терапия ставит своей задачей насыщение организма достаточным количеством важнейших «биологических веществ», прежде всего витаминами, минеральными комплексами, белками. Поэтому этот метод еще называют витаминотерапией. Этот метод предполагает использование витаминов в очень высоких дозах, что якобы позволяет, значительно изменив обмен веществ, избавить организм от реакций на аллергены.

Следует предупредить пациентов, что этот метод может представлять опасность для больных с истинными и ложными аллергическими реакциями, особенно на витамины, вплоть до развития анафилактического шока и других жизнеугрожающих состояний.

Кроме того, витамины, особенно группы В, относятся к гистаминолибераторам и провоцируют неспецифическое

высвобождение многочисленных биологически активных веществ из клеток-мишеней (тучных клеток, в частности).

Антропософическая медицина. Этот метод основывается на взглядах и идеях о человеке (*антропос* — человек, *софия* — мудрость). Условием для возможности использовать антропософические методы лечения является наличие диплома врача.

В антропософии болезнь не только физическое разрушение организма, но и нарушение равновесия между тремя составляющими: тело, дух и душа.

Лечение направлено на восстановление этого равновесия и включает в себя использование специально приготовленных особым способом лекарственных средств природного происхождения (минералы, животные и растительные масла и др.), психотерапию, специальные диеты, лечение искусством (рисование, лепка и т.п.), водные процедуры, свето- и теплолечение и др.

Гомеопатия. основоположником лечения является Самуэль Ганеман (1755–1843). В основе метода лежит «однородность лечится однородным», поэтому в лечении используются только природные вещества — минералы и травы, приготовленные специальным способом, разведением и смешиванием, что позволяет усилить их действие.

Следует предупредить больных поллинозом, что использование трав из семейств, к которым у них имеется сенсibilизация, может привести к обострению заболевания вне сезона пыления растений (в частности, когда больной получает гомеопатию).

Макробиотика — жизненная установка, которая через подходящий вариант питания может влиять на течение болезни и состояние здоровья человека. Основой питания должны быть экологически чистые продукты (преимущественно злаковые, бобовые, овощи, фрукты) без пищевых добавок, выращенные в текущий сезон.

Однако следует напомнить пациенту, что в любом случае питание должно быть разнообразным и сбалансированным.

Несмотря на то что альтернативные методы терапии аллергических заболеваний *никогда не позволяют добиться*

клинического эффекта, пациенты нередко прибегают к этим способам лечения, не получив помощи от использования традиционных методов терапии.

К выбору пациента перейти на альтернативные методы лечения следует отнестись без резкой критики и агрессии. Обсудите с ним все положительные и отрицательные или даже опасные для жизни больного последствия применения альтернативной терапии; обсудите, какой из них будет наиболее полезным и безопасным.

Например, гомеопатия и антропософия часто признаются и врачами классической медицины.

Категорически запрещайте пациентам использовать неразрешенные лечебные действия или тайные обряды. Объясните пациенту, что альтернативные методы не заменяют антигистаминные препараты.

Вопрос 50

ВОЗМОЖНО ЛИ ВКЛЮЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ, СТРАДАЮЩИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ?

По-видимому, вопрос относится к тактике одновременного включения психотропных и антигистаминных препаратов лицам, страдающим психическими расстройствами и аллергическими или другими заболеваниями, требующими адекватного комплексного лечения.

Известно, что у пациентов с психическими расстройствами существенно нарушаются не только качество и образ жизни, но и нередко формируется отрицательное отношение к фармакотерапии сопутствующих заболеваний. В этих случаях основное заболевание (психическое) без соответствующего фармакологического контроля может приобретать более тяжелое течение, требующее усиления психотропной терапии, а аллергическое заболевание без адекватного лечения может негативно отражаться на течении и прогнозе психического.

Учитывая, что среди противопоказаний к назначению антигистаминных препаратов I поколения мы указывали на осторожность и опасность их совместного применения с нейрорептиками, антидепрессантами и др., такой вопрос вполне правомерен.

При выборе тактики лечения пациентов с сочетанными заболеваниями нервной системы и аллергическими болезнями необходимо оценить фенотипические особенности психических расстройств и нозологическую форму (диагноз),

а также степень тяжести аллергического или иного заболевания, требующего включения антигистаминных препаратов. Кроме того, психические (психосоциальные) расстройства могут сопутствовать и другим неаллергическим заболеваниям, особенно патологии кожи.

Структура отклонений психоэмоциональной сферы в клинической картине кожных заболеваний неоднородна. Установлено, что психические отклонения регистрируются у пациентов с дерматозами в 2 раза чаще, чем в популяции в целом, и обнаруживаются в среднем у 30% больных. Психические факторы нередко являются триггером дебюта или частых обострений хронических дерматозов. Следует отметить, что хронические рецидивирующие кожные заболевания также могут приводить к психическим расстройствам (нозогениям и патологическому развитию личности). Более того, доказано, что коррекция аффективных расстройств при кожных заболеваниях, таких как псориаз, экзема и розацеа, позволяет быстрее достигнуть клинического эффекта. В исследовании A. Picardi и соавт. показано, что распространенность психических расстройств обнаруживается у 25% пациентов с витилиго, у 26% — с псориазом, у 32% — с акне, у 35% — при любом типе алопеции, у 27% — при паразитозах и у 34% — при крапивнице. В исследовании M. Gupta и A. Gupta доказано, что распространенность суицидальных идей среди пациентов с акне составляет 5,6% (у населения в целом — 2,4–3,3%). При эпидемиологическом анализе выявлено, что депрессия у пациентов с розацеа диагностируется в 2 раза чаще (65,1%), чем у больных без выявленной патологии со стороны кожных покровов (29,9%), находящихся на постоянном диспансерном психиатрическом наблюдении. Также отмечено, что для больных экземой характерны склонность к психастеническим реакциям, шизоидный тип мышления, повышенная ситуационная и личностная тревожность, депрессии, психологическая дезадаптация, снижение качества жизни, напряжение защитных психологических механизмов отрицания.

Наиболее распространенными психическими расстройствами, наблюдаемыми у пациентов дерматологического

профиля, являются депрессии, обсессивно-компульсивные расстройства и дисморфофобия. Это обусловлено тесной взаимосвязью высшей нервной деятельности с уровнем или концентрацией нейроактивных пептидов, цитокинов, гормонов, других эффекторных клеток и регуляторных веществ.

Для купирования аффективных расстройств широко используются нейролептики, антидепрессанты и транквилизаторы, которые, как мы указывали выше, при совместном применении с антигистаминными препаратами I поколения могут оказывать выраженные побочные эффекты, осложняющие течение как психических расстройств, так и аллергопатологий и дерматозов.

Если существует необходимость назначения антигистаминных препаратов, то, как мы указывали выше, запрещается совместное использование антигистаминных препаратов I поколения с нейролептиками, антидепрессантами и т.п. Однако АГП II поколения (неседативные) применять можно.

Очевидно, что для этой группы пациентов комплексная терапия с использованием этиотропных и психотропных средств является обоснованной и необходимой.

Применение современных анксиолитических средств, обладающих широким спектром терапевтического воздействия, но лишенных побочных эффектов, может в значительной степени способствовать успешному лечению пациентов с аллергией, дерматозами и психосоциальной дезадаптацией.

Важное место в терапии заболеваний кожи, в том числе хронического кожного зуда, занимает коррекция расстройств психоэмоциональной сферы пациента, обуславливающей их тяжелое течение и резистентность к проводимой терапии. В настоящее время в клинической дерматологии применяют дневной анксиолитик Адаптол. Он способствует исчезновению тревоги, страха, формированию чувства душевного комфорта, спокойствия при сохраненной физической активности. Кроме того, Адаптол улучшает засыпание и нормальную продолжительность ночного сна, часто нарушенного у пациентов с зудящими дерматозами. Адаптол не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде, а также хорошо сочетается с препаратами, используе-

мыми в дерматологической практике. **Назначается Адаптол по 500 мг 2–3 раза в день независимо от приема пищи в течение 21–30 дней.** При необходимости возможно продление терапии Адаптолом до 2–3 мес. без перерыва.

При наличии выраженных астенических явлений у пациентов с аллергическими и дерматологическими заболеваниями предпочтительно назначение препарата Ноофен со свойствами транквилоноотропа. **Ноофен обычно назначается по 250–500 мг 2–3 раза в сутки курсом 4–6 нед.**

Представляется перспективной комбинированная терапия, включающая сехифенадин (Гистафен) и Адаптол. Противотревожная активность Адаптола, его хорошая переносимость в сочетании с дерматологическими и противоаллергическими средствами позволяют рекомендовать его для улучшения качества жизни при хронических дерматозах (в том числе, кожном зуде), сопровождающихся тревожными расстройствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря крупным достижениям в области фундаментальных исследований по проблемам иммунологии и алергологии, в настоящее время удается вплотную подойти к решению прикладных проблем, которые еще несколько лет назад считались недостижимыми.

На основании данных использования молекулярно-биологических, иммунологических и генетических подходов было установлено, что аллергия — это системное заболевание, в основе которого лежит нарушение иммунной функции, вызванное аллергеном.

В основе патогенеза аллергического заболевания находится аллергическое воспаление, являющееся отражением подвижной комбинации эффектов различных иммунокомпетентных клеток, находящихся в разном функциональном состоянии, различных медиаторов, имеющих различные концентрационные и диффузионные характеристики.

Все это определяет аллергический ответ как качественно новую форму реагирования, возникшую на поздних ступенях эволюционного развития человека.

Аллергическое воспаление характеризуется развитием хронического воспалительного процесса в слизистых респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта и других систем, в коже и других органах. Воспаление становится причиной появления различных симптомов (зуд кожи, чиханье, ринорея и заложенность носа, кашель и др.).

Ключевой клеткой в развитии аллергического воспаления является тучная клетка (клетка-мишень аллергии первого порядка), воздействие на которую специфического комплекса антиген-антитело приводит к дегрануляции и высвобождению гистамина и других медиаторов, ответственных за развитие системного аллергического воспаления.

При аллергической реакции происходит не только дегрануляция тучных клеток с высвобождением гистамина, но и активация Т-хелперов, базофильных и эозинофильных гранулоцитов под влиянием цитокинов (интерлейкинов — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13) с выделением в кровь определенных лейкотриенов и простагландинов, а также хемокинов. Эти биохимические и иммунологические механизмы ответственны за развитие каскада воспалительной реакции при аллергии.

В настоящее время аллергические заболевания составляют глобальную медико-социальную проблему для органов здравоохранения всех стран мира ввиду высокой распространенности, тяжести клинического течения, серьезности прогноза, огромных финансовых затрат на лечение, реабилитацию и профилактику аллергопатологии у больных.

Уже более 30% населения планеты как среди взрослых, так и детей страдают различными аллергическими заболеваниями.

Среди аллергических заболеваний наибольшие проблемы для аллергологов-иммунологов всех стран представляют бронхиальная астма и аллергический ринит, которые характеризуются высокой распространенностью и являются причиной потери или значительного снижения трудоспособности и качества жизни. Не меньшей проблемой для аллергологов-иммунологов и врачей общей практики являются большие крапивницей, ангиоотеками и другими аллергодерматозами.

Полученные за последние годы сведения позволили конкретизировать некоторые представления о механизмах формирования и проявления аллергического процесса, что абсолютно необходимо для осмысленного подхода к использованию существующих методов лечения аллергических и других иммунозависимых заболеваний.

В настоящее время для лечения аллергических заболеваний используют специфические (АСИТ) и неспецифические (рациональная фармакотерапия) методы терапии.

К специфическим методам лечения аллергических заболеваний относят элиминационные мероприятия, направленные на элиминацию этиологически значимого аллергена, и аллерген-специфическую иммунотерапию. Как уже неоднократно подчеркивалось, АСИТ относится к основным патогенетическим и эффективным методам лечения аллергических заболеваний, но она может проводиться только при тех аллергопатологиях, в основе которых лежит IgE-зависимый механизм.

Кроме того, у некоторых пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, имеются противопоказания к проведению АСИТ. Более того, при проведении АСИТ, нередко возникает необходимость дополнительного включения фармакологических средств, часто антигистаминных, при появлении нежелательных местных или системных реакций.

Рациональная фармакотерапия относится к одним из важнейших методов лечения аллергических заболеваний, направленных на устранение клинических проявлений аллергии.

Среди лекарственных средств, применяемых для лечения аллергии, в основном используются те группы препаратов, которые устраняют симптомы аллергического воспаления, обусловленные влиянием различных медиаторов, в первую очередь гистамина и других цитокинов — антимедиаторных и противовоспалительных средств.

Для лечения аллергических заболеваний применяются следующие основные группы лекарственных средств:

- ◆ антигистаминные препараты, блокирующие H_1 -рецепторы;
- ◆ антигистаминные препараты — стабилизаторы мембраны тучных клеток (препараты кромогликата натрия и недокромила натрия);
- ◆ антилейкотриеновые препараты;
- ◆ глюкокортикостероиды;
- ◆ другие симптоматические лекарственные средства.

Среди фармакологических средств для лечения аллергии особое место занимают антигистаминные препараты. Сегодня в практике врача имеется огромный выбор антигистаминных препаратов, различающихся химическим строением, механизмами действия и различными свойствами.

При назначении антигистаминных препаратов необходимо учитывать, что они лишь облегчают тяжесть симптомов заболевания, но не излечивают болезнь.

Сегодня антигистаминные препараты можно рассматривать как противоаллергические средства неисчерпаемых возможностей.

В настоящее время постоянно ведется разработка и изучение новых групп антигистаминных препаратов с полифункциональными свойствами, позволяющих расширить показания для их применения в клинической практике. Безусловно, на фармацевтическом рынке будут появляться все новые группы препаратов с антигистаминными свойствами.

Наиболее перспективными направлениями по созданию новых антигистаминных средств сегодня являются:

- ♦ повышение сродства новых АГП к H_1 -рецепторам;
- ♦ расширение способностей угнетать активность клеток-мишеней аллергии;
- ♦ снижение специфической и неспецифической либерации медиаторов из клеток-мишеней;
- ♦ повышение клинической эффективности;
- ♦ снижение побочных эффектов и высокий профиль безопасности.

Зная особенности свойств, механизмов действия и возможных побочных фармакологических эффектов антигистаминных препаратов, врач может наиболее оптимально подобрать группы лекарственных средств для лечения заболеваний, в механизме которых важную роль играет гистамин.

Более того, в зависимости от конкретной ситуации (диагноза, стадии и степени тяжести, возраста, наличия сопутствующих заболеваний и др.) врач может использовать как различные группы антигистаминных препаратов (седативные, неседативные), так и наиболее удобные их формы.

При назначении антигистаминных препаратов в первую очередь практикующий врач заботится о безопасности выбранных им лекарственных средств.

Основываясь на своем клиническом опыте, современных знаниях и умениях, врач дает объективную оценку всем присущим конкретному лекарственному средству фармакологическим эффектам, чтобы использовать их в интересах пациента.

Например, седативный эффект антигистаминных препаратов I поколения, рассматриваемый как негативный побочный, может быть успешно использован у пациентов, страдающих бессонницей от нестерпимого зуда и отсутствием клинического эффекта при применении неседативных антигистаминных средств.

Учитывая выраженный противозудный эффект сехифенадина (Гистафена), в случае когда зуд вызван избыточным образованием серотонина, препарат является наиболее оптимальным антигистаминным средством для пациентов, страдающих зудящими дерматозами и сенильным зудом.

В заключение следует отметить, что при наличии большого выбора антигистаминных средств у врача имеется возможность дифференцировано подходить к назначению терапии с учетом возраста, диагноза, показаний и противопоказаний к их использованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 227 с.
2. *Fourneau E., Bovet D.* Recherches sur l'action sympathicolytique de nouveaux dérivés du dioxane // *C. R. Soc. Biolog.* — 1933. — V. 113. — 388 p.
3. *Fourneau E., Bovet D.* D'un nouveau dérivé du dioxane // *Arch. Int. Pharm. et Thérap.* — 1933. — V. 46. — P. 178–191.
4. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. — М.: РААКИ, 2014. — 124 с.
5. *Гуцин И.С.* Антигистаминные препараты: пособие для врачей. — М.: Авестис Фарма, 2000. — 55 с.
6. *Montoro J. et al.* Effect of H₁ antihistamines upon the central nervous system // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2006. — V. 16. — Suppl. 1. — P. 24–28.
7. *Альберт А.* Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии. В 2 т. Т.1.: Пер с англ. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.: ил.
8. *Лусс Л.В., Ильина Н.И., Мастернак Ю.А.* Эффекты антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколения при сезонном аллергическом рините // *Аллергия, астма и клин. иммунология.* — 2003. — № 4. — С. 9–13.
9. *Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И.* Исследование антигистаминного и седативного эффектов Гистафена

- у больных аллергическим риноконъюнктивитом // Док-торРу. — 2010. — № 2. — С. 24–29.
10. Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И. Исследование антигистаминного и седативного эффекта сехифенадина (Гистафен®) у больных хронической рецидивирующей крапивницей // РАЖ. — 2010. — № 3. — С. 68–74.
 11. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. — М.: ОЛМА МедиаГрупп, 2007. — 798 с.
 12. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update.
 13. Машковский М.Д., Мутина Е.С., Каминка М.Э. Фенкарол и его применение в терапии аллергических заболеваний // Клин. мед. — 1978. — № 11. — С. 22–28.
 14. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 944 с.: ил.
 15. Ashutosh Kar. Medicinal Chemistry. — 4th ed. — New Age International Ltd. Publishers, 2007. — 933 p.
 16. DuBuske L.M. Clinical comparison of histamine H₁-receptor antagonist drugs // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — V. 98. — P. 307–318.
 17. Muether P.S., Gwaltney J.M. Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold // Clinical Infectious Diseases. — 2001. — V. 33. — P. 1483–1488.
 18. Simons F.E.R. A new classification of H₁-receptor antagonists // Allergy. — 1995. — V. 50. — P. 7–11.
 19. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б. Опыт применения комбинированной терапии супрастином и паралазином у больных с хронической рецидивирующей крапивницей // РАЖ. — 2007. — № 1. — С. 71–74.
 20. Морозова С.В., Лусс Л.В. Супрастин: современные аспекты применения // Лечащий врач. — 2003. — № 8. — С. 14–15.
 21. Морозова С.В., Лусс Л.В. Хлоропирамин: современные аспекты применения // Вопр. совр. педиатрии. — № 1. — Т. 6. — 2007. — С. 137–139.

22. *Гущин И.С.* Аллергенное трансбарьерное принуждение к аллергическому ответу // Рос. аллергол. журн. — 2011. — № 4. — Вып. 1. — С. 94–96.
23. *Цывкина А.А., Лусс Л.В., Царев С.В., Шартанова Н.В.* Эффективность и безопасность спрея Превалин в терапии аллергического ринита // РАЖ. — 2012. — № 5. — С. 55–59.
24. *Nelson H.S.* Prospects for antihistamines in the treatment of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — 112(4). — S96–S100.
25. *Valent P., Akin C., Escribano L. et al.* Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria // EJC. — 2007. — 37. — P. 435–453.
26. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: Пособие для врачей. Ч. I, II. — М.: Медицина, 1993.
27. *Федоскова Т.Г., Лусс Л.В.* Кожные проявления инсектной аллергии. Принципы медикаментозной терапии и профилактики // Рос. аллергол. журн. — 2014. — № 3. — С. 37–46.
28. *Лусс Л.В., Шартанова Н.В.* Антигистаминные препараты — производные хинуклидина — при аллергических заболеваниях. В чем преимущество? // Тер. архив. — 2013. — Т. 85. — № 1. — С. 103–106.

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Научное издание

Лусс Людмила Васильевна
Ильина Наталия Ивановна

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Вопросы и ответы

В помощь практическому врачу

Подписано в печать __.__.2017. Формат 84 × 108/32.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Minion Pro».
Объем 5,75 печ. л. Тираж экз.