

Н.С.Татаурщикова, Р.И.Сепиашвили

**РАЦИОНАЛЬНОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ
АНТИГИСТАМИННЫХ
ПРЕПАРАТОВ
В КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ**

УДК 616-097;616-022:615.37
ББК 52.5

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Авторы:

Татаурщикова Наталья Станиславовна – докт. мед. наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФПК МР РУДН

Сениашвили Реваз Исмаилович – докт. мед. наук, профессор, академик АН Грузии, заведующий кафедры аллергологии и иммунологии ФПК МР РУДН

Рецензент: докт. мед. наук, профессор кафедры иммунологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова Т.Г.Федоскова

Учебно-методическое пособие составлено на основе профессиональной части Федерального государственного образовательного стандарта ВПО «Лечебное дело», «Педиатрия» и основной профессиональной программы послевузовского образования для ординатуры по специальности «Аллергология и иммунология». Адресовано аллергологам-иммунологам, терапевтам, педиатрам, врачам общей практики, инфекционистам, оториноларингологам, дерматологам. Рекомендовано к изданию Ученым советом ФПК МР ФГБУ ВПО «РУДН» (Протокол №3 от 24 апреля 2012 г.).

УДК
ББК

ISBN

© 2013
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
1. Поколения антигистаминных препаратов. Преимущества и недостатки	8
1.1. Антигистаминные препараты 1-го поколения	8
1.2. Антигистаминные препараты 2-го поколения	11
2. Эффективность антигистаминных препаратов при различных аллергических заболеваниях	17
2.1. Сезонный аллергический риноконъюнктивит	17
2.2. Круглогодичный (персистирующий) аллергический риноконъюнктивит	19
2.3. Крапивница	20
2.4. Атопический дерматит	20
2.5. Бронхиальная астма	21
2.6. Опыт использования антигистаминных препаратов при ОРВИ	22
3. Особенности использования антигистаминных препаратов в педиатрии	24
4. Антигистаминные препараты местного действия	26
5. Целесообразность использования антигистаминных препаратов с профилактической целью	27
6. Особые эффекты различных представителей антигистаминных препаратов 2-го поколения	28
6.1. Предупредительное действие цетиризина на формирование бронхиальной астмы у лиц с атопией	28
6.2. Использование антигистаминных препаратов у иммунокомпрометированных больных в аллергологии	28
Заключение	30
Литература	31
Вопросы для проверки усвоения учебного материала	33

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП	антигистаминные препараты
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ОРВИ	острая респираторно-вирусная инфекция
ФАТ	фактор активации тромбоцитов
ЦНС	центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Непрерывный рост аллергопатологии, появление тяжелых, резистентных к стандартной терапии форм заболеваний приводят к поиску новых лекарственных средств, имеющих наряду с высокой эффективностью высокий профиль безопасности и отвечающих всем критериям доказательной медицины. Особенно актуальным является поиск «золотых стандартов» и рациональных схем использования препаратов во врачебной практике.

Одной из основных групп медикаментов, воздействующих на симптомы аллергии и контролирующей течение аллергических заболеваний, являются средства, воздействующие на секрецию и высвобождение медиаторов аллергии – антимедиаторные (в первую очередь антигистаминные) препараты [1].

Существует более 200 медиаторов аллергии, наиболее активным из которых является гистамин. У здорового человека гистамин находится в неактивном состоянии в гранулах внутри тучных клеток и базофилов. При контакте с аллергеном происходит дегрануляция этих клеток, высвобождается гистамин, что приводит к возникновению симптомов аллергического воспаления: отека, покраснения, сыпи, кашля, насморка, спазма бронхов, снижения артериального давления и т.д.

Лекарственные средства, объединенные под названием «антигистаминные препараты» (АГП), – одна из наиболее часто используемых фармакологических групп во врачебной практике. На сегодняшний день в России зарегистрировано более 150 наименований АГП, вследствие чего крайне важно знать различия между АГП для максимально эффективного и рационального их использования в тех или иных клинических случаях.

В клинической аллергологии используют три основные группы АГП:

- антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов;
- препараты, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин;
- препараты, тормозящие высвобождение гистамина из тучных клеток [1].

Антагонисты H_1 -рецепторов представляют собой азотистые основания, содержащие боковую алифатическую цепь (как и в молекуле гистамина) замещенного этиламина, обеспечивающую противогистаминовую активность [24].

Действие H_1 -антагонистов реализуется посредством связывания с рецепторами гистамина на клетках разных тканей [5]. Имея схожую структуру с гистамином, они конкурентно связываются с H_1 -рецепторами, переводя их

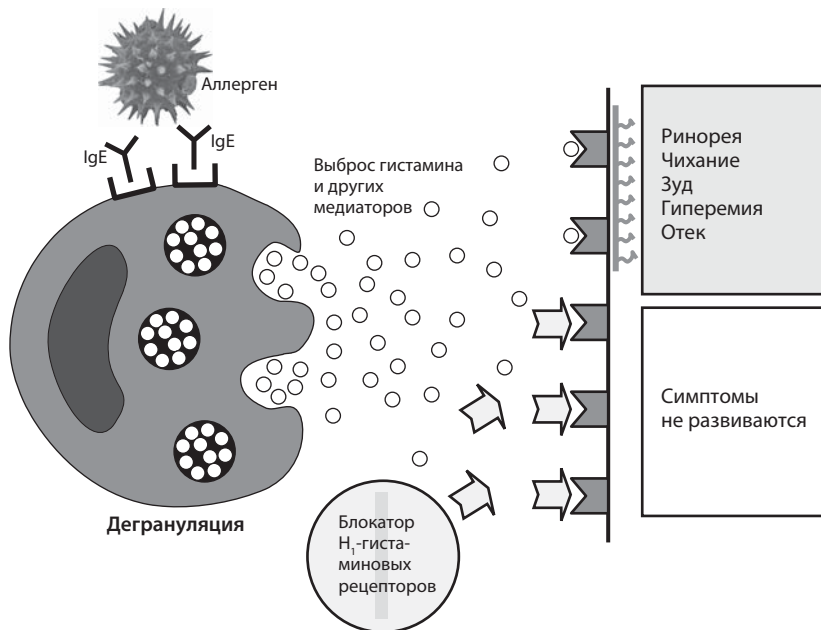


Рис. 1. Механизм действия блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов.

в «неактивное» состояние и, таким образом, нивелируют эффект основного медиатора аллергии на клетки-мишени (рис. 1).

Согласно рекомендациям ВОЗ, «идеальное» антигистаминное средство должно отвечать следующим требованиям:

- высокая антигистаминная активность;
- быстрое начало действия;
- длительность действия, позволяющая принимать препарат один раз в сутки;
- минимум побочных эффектов (отсутствие кумуляции);
- минимальный риск возникновения толерантности;
- метаболическая инертность (отсутствие взаимодействия с системой цитохрома P450).

Те же требования предъявляет и European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI):

- способность селективно взаимодействовать с H_1 -рецепторами;
- дополнительная противоаллергическая активность;
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания;
- отсутствие взаимодействия с цитохромом P450;
- отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначения препарата при наличии сопутствующих заболеваний;

- быстрота развития клинического эффекта и длительное действие (на протяжении 24 ч), что позволяет назначать препарат один раз в сутки;
- низкая вероятность развития толерантности к препарату (тахифилаксии). Таким образом, от оптимального АГП мы ждем:
- высокой избирательности действия;
- высокой клинической эффективности;
- безопасности;
- повышения качества жизни пациента;
- надлежащих лекарственных форм и дозировок;
- доступной цены.

1. ПОКОЛЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Согласно классификации, принятой ЕААСI, выделяют **два поколения** антигистаминных средств: 1-е поколение, или седативные АГП, и 2-е поколение – неседативные АГП (рис. 2).

1.1. Антигистаминные препараты 1-го поколения

Большинство АГП 1-го поколения были синтезированы в середине прошлого века, но с успехом применяются и в настоящее время, составляя значительную долю продаж среди АГП на фармацевтическом рынке России.

АГП 1-го поколения обладают высокой липофильностью и поэтому легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), вызывая сонливость, утомляемость, головокружение, головную боль, нарушение координации движений, снижение внимания и памяти. Все эти эффекты усиливаются при совместном применении АГП с алкоголем или седативными средствами [25]. При приеме большинства АГП 1-го поколения наиболее часто отмечается сонливость, однако возможно и парадоксальное возбуждение, особенно при применении высоких доз, у детей и в пожилом возрасте.

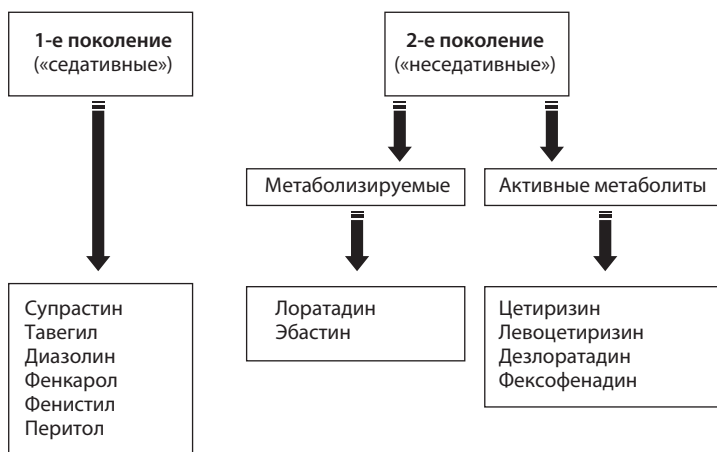


Рис. 2. Поколения АГП.

Таблица 1

Классификация блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов 1-го поколения

Этаноламины	Дифенгидрамин (Димедрол), дифенгидринат, доксиламин, клемастин (Тавегил), карбиноксамин, фенитолоксамин, дифенилпиралин
Фенотиазины	Прометазин (Дипразин, Пипольфен), диметотиазин, оксометазин, изотипендил, тримепразин, алимемазин
Этилендиамины	Трипеленамин, пириналамин, мепирамин, хлоропирамин, антазолин (Супрастин)
Алкиламины	Хлорофенирамин, дексхлорофенирамин, бромфенирамин, трипролидин, диметинден
Пиперазины	Циклизин, гидроксизин (Атаракс), меклизин, хлорциклизин
Пиперидины	Ципрогептадин, азагадин
Пиридо-индолы	Димебон
Хинуклидины	Хифенадин (Фенкарол), сехифенадин (Гистафен)
Фталазины	Азеластин (Аллергодил)
Пиперидин-карбоновые кислоты	Левакабастин (Гистимет)

Некоторые врачи считают, что наличие у АГП 1-го поколения побочного седативного эффекта в ряде случаев является положительным фактором, например при лечении зудящих дерматозов, сопровождающихся нарушением сна, или при лечении пациентов, страдающих бессонницей, и т.д. Однако следует отметить, что качество сна при терапии седативными АГП ухудшается. Седативные АГП (за исключением доксиламина) угнетают REM-фазу сна (rapid eye movement – фаза «быстрых движений глаз»), после чего вызывают выраженный синдром ее отмены, что приводит к увеличению количества и интенсивности этой фазы сна. В результате сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развиваются тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ). Это приводит к дневной сонливости, снижению дневной активности и нарушению когнитивных функций [7], поэтому при нарушении сна пациента лучше направлять на консультацию к невропатологу или психоневрологу с целью назначения соответствующей терапии, а при выборе АГП отдавать предпочтение препаратам 2-го поколения.

К недостаткам АГП 1-го поколения можно отнести небольшую продолжительность терапевтического действия (1,5–6 ч), неполное связывание с H₁-рецепторами (30%), что обуславливает высокие терапевтические дозы и высокую частоту приема этих препаратов, а также быстрое развитие тахифилаксии.

Еще одним недостатком АГП 1-го поколения является низкая избирательность действия: помимо H₁-рецепторов они блокируют и рецепторы других типов: М-холинорецепторы, α-адренорецепторы, серотониновые, брадикининовые рецепторы. За счет блокады М-холинорецепторов они способствуют увеличению вязкости мокроты и усиливают бронхоспазм, поэтому противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой.

АГП 1-го поколения часто вызывают головную боль, слабость, атропиноподобные эффекты (задержку мочи, сухость во рту, нарушение зрения и функций ЖКТ). Противопоказаниями к использованию АГП 1-го поколения также являются органические заболевания сердечно-сосудистой системы, глаукома, аденома предстательной железы, атония кишечника и мочевого пузыря, оперативные вмешательства, беременность и период лактации. У детей и пациентов пожилого возраста побочные эффекты развиваются чаще.

К редким побочным эффектам АГП 1-го поколения можно отнести повышение аппетита (при приеме пиперидинов), расстройства со стороны ЖКТ в виде тошноты, рвоты, поноса, потери аппетита, что чаще проявляется при приеме некоторых представителей класса этилендиаминов. Эти препараты могут также вызывать реакции гиперчувствительности (включая бронхоспазм, ангионевротический отек и анафилактический шок), появление кожных высыпаний, фотосенсибилизацию, экстрапирамидные расстройства, спутанность сознания, депрессию, расстройства сна, тремор, судороги, эпилепсию, погливность, миалгии, парестезии, нарушения кровотока и функций печени, выпадение волос [2–4].

Несмотря на вышеперечисленные недостатки у АГП 1-го поколения есть одно неоспоримое преимущество: наличие инъекционных форм, которые незаменимы в случае оказания экстренной помощи. Кроме того, ряд АГП 1-го поколения обладают противорвотным, противотревожным действием, эффективны при укачивании (например, гидроксизин), что тоже расширяет возможности их применения. Наличие инъекционных форм данных лекарственных средств оставляет им место для использования при острых заболеваниях и неотложных ситуациях. Дополнительный антихолинергический эффект хлоропирамина значительно уменьшает зуд и кожные высыпания при атопическом дерматите у детей, оказывает влияние на объем назальной секреции и купирование чихания при ОРВИ. Однако за счет того же атропиноподобного эффекта АГП 1-го поколения нарушают реологические свойства слизи и могут затруднять отхождение мокроты, что нежелательно при наличии кашля. Ципрогептадин и клемастин наряду с антигистаминным действием обладают выраженной антисеротониновой активностью. Диметиндена малеат (Фенистил) дополнительно угнетает действие других медиаторов аллергии, в частности кининов.

Необходимо отметить, что для купирования анафилактических реакций недопустимо использование парентерального введения АГП 1-го поколения, обладающих α -адреноблокирующей активностью (прометазина, дифенилгидрамина), в связи с возможностью развития гипотонии.

Вопрос о более низкой стоимости АГП 1-го поколения по сравнению с препаратами 2-го поколения является более чем дискуссионным, так как в связи с низкой кратностью приема стоимость суточной дозы последних ниже, чем АГП 1-го поколения. Следовательно, преимуществами АГП 1-го поколения являются: возможность дозированного применения их у детей грудного возраста (диметиндена малеат), применение инъекционных форм в случае экстренной терапии острых аллергических реакций на лекарствен-

ные препараты, укусы насекомых и т.д., возможность применения в качестве противорвотных средств, средств от укачивания и т.д.

1.2. Антигистаминные препараты 2-го поколения

Большое количество побочных эффектов и несовершенство АГП 1-го поколения способствовали созданию новых блокаторов гистаминовых H_1 -рецепторов 2-го поколения, для которых характерны высокое сродство к H_1 -рецепторам и высокая специфичность.

Несмотря на столь длительный опыт применения АГП 1-го поколения, доказательная база по эффективности и безопасности препаратов 2-го поколения представлена значительно лучше. Это можно объяснить тем, что большинство АГП 1-го поколения регистрировались за десятилетия до того, как регулирующие органы стали требовать документацию об эффективности и безопасности.

АГП 2-го поколения обладают высоким сродством к H_1 -рецепторам, быстрым началом действия, длительностью эффекта до 24 ч, высокой избирательностью действия. Эти препараты не проникают через ГЭБ, поэтому практически не вызывают сонливости. Кроме того, современные АГП обладают некоторыми значимыми дополнительными противоаллергическими эффектами: они стабилизируют мембраны тучных клеток, уменьшают экспрессию молекул адгезии (ICAM-1), подавляют индуцированное эозинофилами выделение ИЛ-8, ГМ-КСФ и растворимых ICAM-1 из эпителиальных клеток, снижают выраженность аллерген-индуцированного бронхоспазма, уменьшают явления бронхиальной гиперреактивности, поэтому они более эффективны, чем препараты 1-го поколения, при проведении долговременной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления.

АГП 2-го поколения (табл. 2) тоже являются однородной группой, прежде всего в силу особенностей их метаболизма.

Среди АГП 2-го поколения выделяют 2 подгруппы:

- «метаболизируемые» препараты, которые оказывают терапевтический эффект только после метаболизма в печени при участии изофермента

Таблица 2

Классификация АГП 2-го поколения

Пиперидиновые	Терфенадин (Телдан, Терфен, Бронал, Трилудан, Трехсил)
Азатидиновые	Лоратадин (Кларитин, Кларотадин, Кларготил, Кларисенс, Кларифарм, Кларидол, Ломилан, Лорид, Эролин, Ринорал), дезлоратадин (Эриус)
Пиперидин-имидазоловые	Астемизол (Гисманал)
Пиперазиновые	Цетиризин (Зиртек, Цетрин), левоцетиризин (Ксизал, Супрастинекс)
Трипролидиновые	Акривастин (Семпрекс)
Оксипиперидиновые	Эбастин (Кестин)

CYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений. К ним относятся: лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол;

- «активные метаболиты» – препараты, которые поступают в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин).

В человеческой популяции существует значительная вариабельность экспрессии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450, поэтому метаболизм препаратов у разных людей может значительно варьировать. Это может быть как связано с генетическими факторами, так и обусловлено патологией печени или одновременным приемом некоторых лекарственных средств, например макролидов (эритромицин, кларитромицин); противогрибковых препаратов группы имидазола и др., некоторых продуктов питания (например, грейпфрут) или алкоголя, которые тормозят оксигеназную активность CYP3A4 системы цитохрома P450.

Индивидуальной вариабельностью метаболизма может быть объяснена различная эффективность «метаболизируемых» препаратов у разных лиц. При недостаточном метаболизме также возрастает риск побочных токсических эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q–T и нарушение желудочкового ритма), что было ранее отмечено для терфенадина и астемизола.

Среди АГП 2-го поколения первым препаратом, зарегистрированным в США и Европе в 1981 г., был терфенадин. Однако уже к 1986 г. стали появляться сообщения о его кардиотоксичности (развитие фатальных аритмий). В 1997 г. препарат был запрещен в США. Механизмы побочных реакций объясняются результатом его взаимодействия с другими препаратами или нарушениями метаболизма в печени с участием цитохрома P450. Именно исходная молекула препарата вызывает блокаду калиевых каналов, серьезные нарушения ритма, поэтому кумуляция и накопление неметаболизированной фракции усугубляет токсичность. Такая ситуация возможна при угнетении цитохрома P450 ингибиторами CYP3A4, что типично и для метаболизма астемизола и лоратадина. Особенно это опасно у пациентов с генетически обусловленным низким уровнем ферментов детоксикации лекарств в организме, что было установлено нами у больных бронхиальной астмой [26].

Комбинация терфенадина с препаратами, в различной степени угнетающими его метаболизм, противопоказана и даже крайне опасна. К таким относятся:

- эритромицин, кларитромицин, джозамицин;
- антидепрессанты – ингибиторы нейронального захвата серотонина (флувоксамин, циталопрам, пароксетин);
- противогрибковые препараты группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол, миконазол);
- блокаторы кальциевых каналов;
- антиаритмические препараты I и III классов (хинидин, амиодарон);
- другие АГП, удлиняющие интервал Q–T;
- фторхинолоны (спарфлоксацин, грепафлоксацин);

- хинин, триметоприм, нейрорептики, трициклические антидепрессанты, препараты лития;
- ингибиторы ВИЧ-протеаз (индинавир, ритонавир, саквинавир, нелфинавир);
- диуретики, минералокортикоиды, пробукол.

Терфенадин и астемизол в настоящее время сняты с производства во всем мире, так как были зафиксированы летальные случаи, связанные с приемом этих препаратов.

Для всех «метаболизруемых» препаратов значимыми факторами риска являются: передозировка, нарушение функции печени, злоупотребление алкоголем, прием антибиотиков (макролидов), противогрибковых препаратов. Факторами риска удлинения интервала Q–T являются электролитные нарушения, заболевания сердца, прием противоаритмических, психотропных препаратов.

«Активные метаболиты» обладают более высоким профилем безопасности, при этом их эффект более предсказуем и не зависит от активности ферментов системы цитохрома P450, поэтому их применение является предпочтительным. Таким образом, группой выбора являются «активные метаболиты».

Активные метаболиты терфенадина (фексофенадин), астемизола (норастемизол), эбастина (каребастин) не обладают кардиотоксическим эффектом [1]. Появление фексофенадина – активного метаболита терфенадина (зарегистрирован в 1996 г.) – в значительной степени позволило снизить риск побочных реакций.

Развитие побочных реакций при приеме фексофенадина ограничено: головная боль (до 7,3%), сонливость (2,3%), тошнота (1,5%), головокружения (1,5%), утомляемость (0,9%). Препарат противопоказан при беременности, кормлении грудью, гиперчувствительности к компонентам препарата, в детском возрасте (до 12 лет).

Цетиризин – «золотой стандарт» терапии

Наиболее ярким и перспективным представителем «активных метаболитов» («золотой стандарт» терапии) в настоящее время заслуженно считается цетиризин. Он был синтезирован в 1987 г. и стал первым высокоизбирательным блокатором H₁-рецепторов на основе фармакологически активного метаболита гидроксизина. До самого последнего времени цетиризин остается своеобразным эталоном антигистаминного и противоаллергического препарата, используемым для сравнения при разработке новейших антигистаминных и противоаллергических средств. Это один из наиболее эффективных блокаторов H₁-рецепторов, с участием которого проведено большее число клинических испытаний, чем с другими АГП, и для пациентов, которые плохо отвечают на терапию другими антигистаминными средствами, предпочтителен именно цетиризин [5, 8].

После приема внутрь цетиризин быстро абсорбируется из ЖКТ, достигая максимальной концентрации в плазме крови в течение 1-го часа после приема. Прием пищи не влияет на степень абсорбции, но может снизить ее скорость.

Цетиризин обладает высокоизбирательным сродством к периферическим H_1 -рецепторам. Сродство цетиризина к H_1 -рецепторам выше, чем у лоратадина и такое же, как у астемизола, терфенадина и гидроксизина. При этом специфичность связывания H_1 -рецепторов оказывается очень высокой: даже в высоких концентрациях цетиризин не блокирует серотониновые (5-HT_2), дофаминовые (D_2), М-холинорецепторы и α_1 -адренорецепторы [5, 8].

Для цетиризина характерны низкий объем распределения (0,56 л/кг массы тела) по сравнению с другими антагонистами H_1 -рецепторов и высокая способность проникновения в кожу. Малая величина объема распределения цетиризина имеет важное значение для понимания особенностей его фармакологического действия и преимуществ. Перечень же преимуществ низкого объема распределения включает целый ряд свойств: минимальную зависимость от дозы клеточную и органную токсичность, минимальную индивидуальную вариабельность терапевтического эффекта, низкую вероятность нежелательных взаимодействий препарата с другими лекарственными средствами и отсутствие аккумуляции его в таких жизненно важных органах, как сердце и печень, а поэтому потенциально хорошую переносимость и высокую безопасность [8].

Антигистаминное действие цетиризина развивается быстро. Однократный прием препарата в дозе 10 мг тормозит развитие волдырной реакции в пределах первых 20–90 минут. Тормозящее действие однократного приема цетиризина сохраняется в течение 24 ч. Антигистаминное действие цетиризина продемонстрировано и на других тканях, вовлекаемых в аллергические реакции. Прием препарата в дозе 10 мг 2 раза в день подавлял вызванную гистамином реакцию слизистой оболочки носа в виде чихания и заложенности носа как у практически здоровых людей, так и у больных аллергией.

В терапевтических дозах цетиризин тормозит развитие спровоцированных аллергеном IgE-зависимых аллергических реакций со стороны различных органов и систем. Как однократное, так и курсовое применение цетиризина угнетает вызванную аллергеном раннюю фазу кожной волдырно-гиперемической реакции, реакции со стороны слизистой оболочки носа и бронхов при проведении интраназальных и бронхиальных ингаляционных провокационных аллергенспецифических проб соответственно. Предварительный прием цетиризина предупреждает также развитие зуда и покраснение глаз в ответ на провокационную конъюнктивальную пробу с аллергеном пыльцы растений. При этом противоаллергическое действие цетиризина превышает его противогистаминное действие. Это проявляется, в частности, в том, что цетиризин в большей степени тормозит кожную реакцию, вызванную аллергеном, чем гистамином. Такой эффект вряд ли связан с угнетением секреции медиаторов аллергии из тучных клеток, так как цетиризин не обладает прямым действием на тучные клетки, но он может подавлять сосудистую

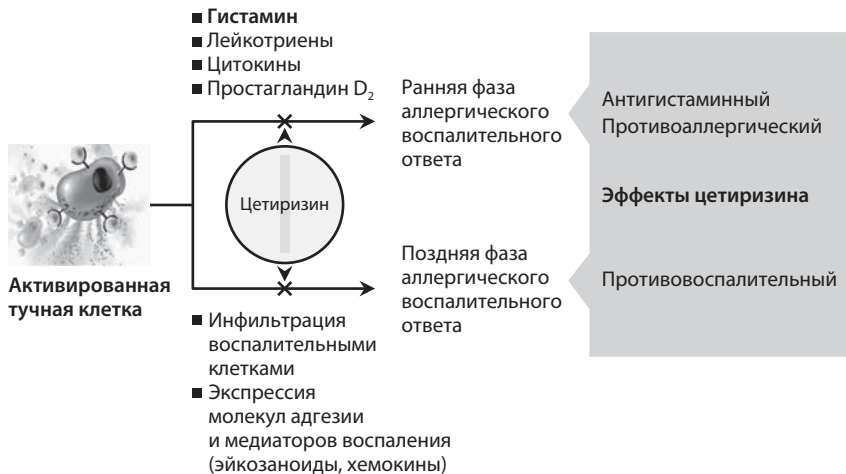


Рис. 3. Механизм действия цетиризина.

реакцию, вызванную такими провоспалительными посредниками, как фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и калликреин (рис. 3).

Действие цетиризина распространяется не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции. Цетиризин тормозит *in vitro* активацию эозинофилов, вызванную ИЛ-8, лейкотриеном В₄ и С5а-компонентом системы комплемента, и хемотаксис этих клеток, вызванный ФАТ или хемотаксическим агентом – формилметиониллейцилфенилаланином. Кроме того, цетиризин тормозит стимулированную специфическим аллергеном цитотоксичность тромбоцитов.

В терапевтических дозах цетиризин тормозит выход гистамина в «кожную камеру», вызванный длительным контактом специфического аллергена с кожей чувствительного к нему пациента. В этих же дозах он заметно тормозит вызванную ФАТ или специфическим аллергеном миграцию в кожу эозинофилов, а также снижает их содержание в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. В последнее время получены сведения, иллюстрирующие выраженное тормозящее действие цетиризина на персистирующее воспаление в ткани и перестройку профиля продуцируемых цитокинов. Продолжительное лечение цетиризином пациентов с тяжелым персистирующим аллергическим ринитом наряду с торможением симптомов заболевания сопровождается угнетением признаков персистирующего воспаления: значительным уменьшением экспрессии ICAM-1 на эпителиальных клетках и количества эозинофилов, что совпадало с уменьшением слущивания эпителия [8].

Таким образом, противоаллергическое действие цетиризина является комплексным и включает блокирующий эффект препарата по отношению к периферическим Н₁-рецепторам, а также, возможно, уменьшение чувствительности тканей к другим посредникам немедленной фазы аллергической реакции и торможение вовлечения в процесс эозинофилов и других клеток,

за счет чего фармакологическое действие цетиризина распространяется как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, причем все описанные эффекты воспроизводятся, во-первых, в терапевтических концентрациях и, во-вторых, не только *in vitro*, но и *in vivo*.

Цетрин – оптимальный антигистаминный препарат

Отличные противоаллергические свойства цетиризина и хороший профиль безопасности, естественно, побудили многие фармацевтические компании к освоению выпуска собственных лекарственных форм на основе цетиризина. При этом, разумеется, возникает вопрос, насколько сведения, полученные при исследовании оригинального цетиризина, могут быть перенесены на цетиризины, выпускаемые под тем или иным торговым наименованием.

Следует подчеркнуть, что из числа разных представителей цетиризина, зарегистрированных в нашей стране, препарат Цетрин (компания Dr. Reddy's Laboratories LTD) отличаются большая доказательная база и длительный опыт широкого медицинского применения.

Цетрин имеет доказанную биоэквивалентность с оригинальным препаратом. Его высокая терапевтическая эффективность подтверждена в клинических испытаниях при различных нозологических формах: круглогодичном и сезонном аллергическом рините, крапивнице, атопическом дерматите [5, 7, 10–12, 14].

При круглогодичном аллергическом рините, сочетающемся с бронхиальной астмой, Цетрин не только купирует назальные симптомы (ринорея, чихание, зуд, отечность слизистой оболочки), но и увеличивает бронхиальную проходимость.

В сравнительном исследовании клинической эффективности и фармакоэкономических параметров у препаратов цетиризина (оригинальной и генерической форм) у пациентов с хронической крапивницей показана наилучшая эффективность у оригинального препарата и у Цетрина, при этом по фармакоэкономическим характеристикам Цетрин был несомненным лидером [14].

2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

АГП применяются как при аллергических заболеваниях (аллергический ринит, конъюнктивит, крапивница, отек Квинке, атопический дерматит и др.), так и в составе комплексной терапии ОРВИ и воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

2.1. Сезонный аллергический риноконъюнктивит

Как правило, обострения при сезонном аллергическом рините и риноконъюнктивите являются относительно непродолжительными, так как связаны они с сезонным поступлением в окружающую среду аллергенного материала, источником которого могут быть пыльца растений, насекомые, споры грибов. Наиболее показательными являются испытания, выполняемые у пациентов с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы растений, так как в этом случае можно надежно контролировать присутствие аллергенного материала (пыльцевых зерен конкретных растений) в окружающей среде и тем самым правильно истолковывать результаты наблюдений. Основные симптомы заболевания состоят в чихании, обильном выделении водянистой слизи из носовых ходов, заложенности носа, ощущении зуда в носу и в области мягкого нёба. Пациентов также беспокоят зуд, покраснение глаз, слезотечение. У некоторых пациентов могут быть заметными признаки среднего отита или синусита. Все эти признаки характерны для ранней фазы аллергической реакции. Во время поздней фазы на первое место выступают заложенность носа и неспецифическая гиперреактивность со стороны слизистой оболочки носа. АГП 2-го поколения подавляют симптоматику сезонного аллергического ринита. Так, цетиризин в большей степени снижает такие симптомы, как чихание, зуд, выделение слизи и в меньшей степени – заложенность носа. Одновременно с этим он уменьшает зуд, покраснение глаз и слезотечение.

Лечебное действие цетиризина проявляется у взрослых начиная с суточной дозы 5 мг, но более выраженный эффект, достаточный для подавления симптомов как ринита (чихания, зуда, отделения слизи и, в меньшей степени, заложенности носа), так и конъюнктивита, достигается при суточной дозе 10 мг. Дальнейшее увеличение терапевтической дозы до 20 мг/сут. практически не влияет на силу лечебного действия. Это позволяет заклю-

чить, что максимальное терапевтическое действие обеспечивается дозой 10 мг/сут. Прием препарата в разное время суток не влияет на результативность лечения. В специальном исследовании сравнивали терапевтическую эффективность однократного приема в сутки цетиризина в дозе 10 мг в утренние часы, 10 мг в вечерние часы и двукратного приема препарата в сутки по 5 мг. При всех использованных схемах лечения препарат в одинаковой степени подавлял выраженность отдельных симптомов ринита и уменьшал показатель суммарной оценки степени тяжести заболевания. Лечебное действие цетиризина не связано и с приемом пищи. Эти свойства препарата существенным образом повышают удобство его применения пациентами. В тех исследованиях, в которых лечение проводили под контролем содержания в атмосферном воздухе пыльцы растений, вызывающих аллергическую симптоматику, убедительно продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность препарата. Показано, что, несмотря на высокое содержание в воздухе пыльцевых зерен относительно длительное цветущих растений, удавалось достичь выраженного угнетения симптоматики аллергического риноконъюнктивита на фоне приема цетиризина в течение 6–8 нед. Во многих сравнительных исследованиях показано, что терапевтическая эффективность цетиризина по сравнению с другими антагонистами H_1 -рецепторов 2-го поколения оказывается сопоставимой или более высокой. Так, при лечении поллиноза, вызываемого таким сильнейшим аллергеном, как пыльца амброзии, эффективность цетиризина и терфенадина в купировании симптомов ринита оказывается сходной, но цетиризин в большей степени, чем терфенадин, угнетает симптоматику со стороны глаз. Сила терапевтического действия цетиризина не уступает антагонистам H_1 -рецепторов и более поздних поколений, созданным на основе фармакологически активных метаболитов препаратов 2-го поколения [7, 11, 14]. В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом сравнительном исследовании, выполненном с участием большого количества пациентов с поллинозом (821 человек), показано, что фексофенадин и цетиризин были одинаково эффективны в купировании симптомов риноконъюнктивита при использовании обычных терапевтических доз препаратов. В дополнительных недавно проведенных сравнительных, плацебо-контролируемых, рандомизированных, двойных слепых испытаниях с воспроизведением обострения сезонного аллергического риноконъюнктивита, вызванного пыльцой амброзии в экспозиционной камере, показано, что цетиризин в стандартной терапевтической дозе (10 мг) обеспечивает более выраженное подавление симптомов ринита, чем фексофенадин (180 мг) на 12-й час и на протяжении всего периода между 5-м и 12-м часами после приема терапевтической дозы препарата [7, 10–12, 14].

Одним из фармакологически активных метаболитов лоратадина является дезлоратадин (Эриус), который используется в меньшей дозе (5 мг/сут.), чем его предшественник (лоратадин). Доказаны его эффективность и высокий уровень безопасности при аллергическом рините. Дезлоратадин обладает всеми достоинствами современных АГП.

2.2 Круглогодичный (персистирующий) аллергический риноконъюнктивит

Такая форма ринита чаще связана с воздействием бытовых аллергенов (аллергенов, присутствующих в домашней пыли, аллергенов домашних животных, плесени, нежалящих насекомых – обитателей жилищ). Уточняющая терминологическая поправка для обозначения таких форм аллергического ринита предложена в последнее время рядом согласительных рекомендательных документов. Это уточнение предполагает термин «*персистирующий* аллергический ринит», под которым понимают длительное наличие симптоматики аллергического ринита – более 4 дней в неделю и более 4 нед. в году. С одной стороны, в группу «персистирующего» ринита могут войти и случаи аллергического ринита, вызываемого пылью длительно цветущих растений, что приводит к сохранению симптоматики заболевания на протяжении длительного интервала времени (например, при поллинозе, вызываемом аллергеном пыльцы амброзии). С другой стороны, случаи аллергического ринита с повышенной чувствительностью к бытовым аллергенам могут продолжаться менее 4 нед. и поэтому должны быть отнесены к группе «интермиттирующих» аллергических ринитов. Наиболее важным является то, что для круглогодичного аллергического ринита характерна более выраженная заложенность носа, чем при сезонном рините [15]. Большинство таких пациентов имеют повышенную чувствительность к нескольким аллергенам, например к грибам, спорам грибов, клещам домашней пыли, тараканам, перхоти животных. Общим выводом многочисленных исследований, посвященных испытанию действия цетиризина при круглогодичном аллергическом рините, является то, что этот препарат в обычной лечебной дозе (10 мг/сут.) существенно облегчает течение ринита, особенно подавляя такие симптомы, как чихание, зуд в носу и выделение из носа. На фоне приема цетиризина существенно снижалась потребность в применении сосудосуживающих капель в нос. Есть указания на то, что повышение дозы до 20 мг/сут. усиливает подавление ринореи. Сравнение лечебного действия цетиризина с известными антагонистами H₁-рецепторов 2-го поколения показало, что первый оказывает более выраженный терапевтический эффект. Так, преимущество применения цетиризина в дозе 10 мг/сут. было более заметным, чем терфенадина в дозе 120 мг/сут., не только в угнетении общей симптоматики заболевания, но и в увеличении пиковой скорости выдоха через нос. По сравнению с астемизолом (10 мг/сут.), цетиризин в той же дозе в большей степени уменьшал заложенность носа. В рандомизированном, плацебо-контролируемом, сравнительном испытании у детей в возрасте от 2 до 6 лет с круглогодичным (персистирующим) аллергическим ринитом было показано, что лечебное действие цетиризина оказывается сходным с таковым монтелукаста (блокатора лейкотриеновых рецепторов) по улучшению показателей качества жизни, влиянию на суммарную оценку симптомов риноконъюнктивита, заложенность носа, эозинофилию в мазках из полости носа и превышает действие монтелукаста на зуд в носу.

2.3. Крапивница

Цетиризин в обычной терапевтической дозе оказывается эффективным при разных формах крапивницы, в том числе при холодовой крапивнице, крапивнице, вызываемой ультрафиолетовым облучением. Он эффективен и при так называемой замедленной крапивнице, возникающей в ответ на давление на кожу, которая характеризуется появлением болезненных отечных бляшек через несколько часов после воздействия давления. Эта форма особенно трудно поддается лечению, и для достижения лечебного эффекта в таких случаях требуется пероральное применение кортикостероидов. Цетиризин же в повышенной дозе (30 мг/сут.) существенно угнетает отечность ткани и проявления воспалительной реакции. Хорошо известно, что хроническая рецидивирующая крапивница наиболее трудно поддается лечению. На основании опыта использования H_1 -антагонистов 1-го поколения считали, что эти препараты, применяемые внутрь для лечения аллергического ринита, намного менее эффективны при крапивнице. Выраженные холинолитические и седативные свойства этих препаратов не позволяли повышать терапевтические дозы. Кроме того, ко многим из этих препаратов развивается тахифилаксия (снижение лечебного действия при постоянном приеме лекарственного средства более 7–10 дней), что затрудняет их продолжительное применение. Переломным моментом стало появление H_1 -антагонистов 2-го поколения. Эти препараты являются, по существу, лекарственными средствами первого ряда при лечении хронической крапивницы. Цетиризин (10 мг/сут.) обладает высокой терапевтической эффективностью у больных хронической крапивницей, эквивалентной таковой астемизола и гидроксизина и превышающей таковую терфенадина в дозе 120 мг/сут. Цетиризин в суточной дозе 10 мг остается эффективным в подавлении как зуда, так и уртикарных высыпаний в течение не менее 30 дней приема.

Также препаратами выбора при зудящих дерматозах (в том числе крапивнице) являются производные хинуклидинов хифенадин (Фенкарол) и секифенадин (Гистафен). Выраженный клинический эффект, в том числе противозудный, обусловлен совокупностью их антигистаминного, антихолинергического, антисеротонинового действий и ганглиоблокирующей активностью. Гистафен назначают взрослым по 50–100 мг 2–3 раза в сутки.

2.4. Атопический дерматит

Атопический дерматит – аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям. Следует подчеркнуть, что атопический дерматит часто сочетается с аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой. В свое время были получены свидетельства того, что гистамин может вовлекаться в патогенез атопического дерматита: в период обострения заболевания содержание медиатора в коже и даже в крови повышалось. Сказанное объясняет то, что врачи

давно использовали в комплексном лечении atopического дерматита и АГП. Однако сведений, удостоверяющих выраженное терапевтическое действие H_1 -антагонистов при atopическом дерматите, было недостаточно. После создания АГП 2-го поколения появились работы, в которых была продемонстрирована эффективность этих лекарственных средств при atopическом дерматите. Убедительные данные на этот счет получены в рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, сравнительных испытаниях действия цетиризина (10 мг/сут.) и терфенадина (120 мг/сут.), причем лечебное действие цетиризина превышало таковое терфенадина. В дозах 20 и 40 мг/сут. цетиризин эффективно угнетает зуд, а в дозе 40 мг/сут. становится заметным выраженное подавление эритемы, лихенификации, уменьшаются общая площадь пораженной кожи и показатель суммарной оценки выраженности всех симптомов [7].

2.5. Бронхиальная астма

Попытки использовать H_1 -антагонисты при бронхиальной астме были предприняты еще в конце 1940-х годов. Однако известные побочные эффекты АГП 1-го поколения делали невозможным их применение у таких пациентов. Ограничения были связаны, в частности, с таким побочным действием, как сухость слизистых оболочек, что затрудняло отхождение и без того трудно-отделяемой вязкой мокроты. Поэтому бронхиальная астма являлась скорее противопоказанием к приему АГП. Интерес к использованию этих препаратов при бронхиальной астме вновь возник, когда в клиническую практику были внедрены H_1 -антагонисты 2-го поколения, обладающие высокоизбирательной блокадой H_1 -рецепторов и лишенные побочных действий, характерных для препаратов 1-го поколения. Такой интерес обусловлен следующими обстоятельствами. Во-первых, очевидной ролью гистамина в развитии приступа удушья при бронхиальной астме. Во-вторых, тем, что значительная часть больных бронхиальной астмой имеет в той или иной степени выраженные клинические проявления аллергического ринита, являющегося прямым показанием к приему АГП. Наконец, нередки случаи, когда у пациентов с бронхиальной астмой возникают и другие проявления аллергии (со стороны кожных покровов или слизистой оболочки ЖКТ), требующие приема H_1 -антагонистов. Цетиризин явился одним из первых H_1 -антагонистов 2-го поколения, на примере которого была убедительно показана возможность приема больными бронхиальной астмой таких препаратов с положительным лечебным действием. У больных поллинозом с симптомами ринита и астмы и больных с круглогодичной симптоматикой астмы и аллергического ринита было продемонстрировано, что цетиризин не только уменьшает симптомы ринита, но и облегчает течение астмы. У детей с астмой легкой и средней степени тяжести цетиризин в дозе 15 мг/сут. в течение 2 нед. угнетал легочную симптоматику и уменьшал потребность в противоастматических препаратах (агонистах β_2 -адренорецепторов и топических стероидах). В специальном исследовании с участием больных пыльцевой астмой было показано, что прием цетиризина в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед., начатый за 2 нед. до предполагаемого момента цветения, предупреждал появление

астматической симптоматики у 16 из 30 обследованных, а в остальных случаях несколько угнетал симптомы бронхиальной астмы. На фоне приема такой повышенной дозы препарата (20 мг/сут. в течение 2 нед.) больными атопической астмой средней степени тяжести подавлялась провокационная ингаляционная проба с аллергеном, что выражалось в увеличении дозы аллергена, необходимой для уменьшения форсированного объема выдоха за 1-ю секунду на 20% и более. Подтверждение данных этих и других подобных исследований получено в специальном многоцентровом исследовании, проведенном в странах Европы на рандомизированных группах детей, больных круглогодичной бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести, с использованием плацебо и двойного слепого метода. Результаты этого исследования показали, что у лиц, страдающих аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой, использование цетиризина (как и других H_1 -антагонистов 2-го поколения) не только безопасно, но и оказывает положительное терапевтическое действие на астматический компонент. Таким образом, важным итогом клинических испытаний цетиризина, как и сходных исследований с другими АГП 2-го поколения, явилось установление того, что наличие бронхиальной астмы даже в стадии обострения не является противопоказанием к применению антагонистов H_1 -рецепторов 2-го поколения, что существенно расширило возможности использования этих средств больными, у которых помимо астмы есть и другие проявления аллергии. Понятно, что устранение симптомов аллергического ринита положительно сказывается и на клиническом течении бронхиальной астмы.

АГП обычно применяются при сочетании бронхиальной астмы с другой аллергической патологией (крапивницей, вазомоторным ринитом и др.). При тяжелом течении бронхиальной астмы и во время приступов применение АГП малоэффективно и нецелесообразно (они вызывают сгущение мокроты).

2.6. Опыт использования антигистаминных препаратов при ОРВИ

Сегодня ведется дискуссия о необходимости включения антигистаминных лекарственных средств в комплекс терапии ОРВИ. По данным ВОЗ, взрослый человек переносит ОРВИ дважды в год. У детей заболеваемость ОРВИ в среднем в 3 раза выше, чем у взрослых. Временная нетрудоспособность взрослого населения вследствие ОРВИ в России ежегодно составляет 25–30% от общей временной нетрудоспособности и обуславливает большой экономический ущерб. Актуальность проблемы подтверждается тем, что каждый третий пациент обращается к терапевту с комплексом жалоб респираторного характера. Больные ОРВИ – основной контингент пациентов поликлиники, поэтому одной из главных задач врача является снижение заболеваемости ОРВИ и уменьшение сроков временной нетрудоспособности, а это может быть достигнуто лишь при своевременном выявлении и, главное, при оптимальном лечении этой категории больных.

Напряженный ритм современной жизни способствует формированию группы риска – лиц, находящихся под длительным воздействием психоэмо-

ционального стресса, а воздействие психоэмоционального стресса с тенденцией к его хроническому влиянию может привести к снижению сывороточных концентраций IgA, основной функцией которого является поддержание адекватной иммунологической резистентности слизистых оболочек. Следствием этого является развитие рецидивирующих респираторных вирусных инфекций. Одним из основных и наиболее важных проявлений большинства ОРВИ является ринит. Международная группа по лечению ринитов определяет его как «воспаление слизистой оболочки полости носа, характеризующееся одним или несколькими симптомами: заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в носу». Обычно заболевание дебютирует появлением недомогания, ощущения сухости в носу, чиханием. Затем быстро нарастает отек слизистой оболочки полости носа, появляется ринорея, поэтому контроль за назальной симптоматикой имеет огромное значение в лечении ОРВИ. Значимым для определения тактики ведения этих больных является и то, что при ОРВИ повышается уровень гистамина, что не так давно показали американские ученые (Питсбург, США). Анализ показал, что выше всего уровень гистамина на второй день заболевания. Кроме того, оказалось, что суточное количество гистамина и его метаболитов в моче при гриппе приблизительно такое же, как и при обострении аллергического заболевания.

Анализ использования цетиризина (Цетрина) в комплексном лечении ОРВИ [11, 12] показал, что его применение позволяет снизить продолжительность лечения, контролировать риноконъюнктивальную симптоматику (снизить ринорею, заложенность носа, чихание, першение в горле), использование препарата отвечает высокому профилю безопасности. Помимо сказанного, цетиризин является важной составляющей комплексной фармакотерапии пациентов с ОРВИ, течение которых происходит на неблагоприятном аллергическом фоне. Лечение ОРВИ у пациентов с сопутствующей аллергической патологией должно быть комплексным и направленным не только на ликвидацию симптомов болезни. Пациентам рекомендуется проведение элиминационных мероприятий, позволяющих исключить контакт с причинно-значимым аллергеном (домашняя пыль, эпидермис животных, пыльца и др.) и, таким образом, снизить аллергенную нагрузку на организм. С этой же целью следует соблюдать гипоаллергенную диету, исключив из рациона пищевые продукты (дрожжевые продукты, квас, пиво, сыр с плесенью, вина, шампанское и другие продукты, подвергшиеся ферментации в процессе обработки), усиливающие выраженность симптомов респираторного аллергического заболевания и, соответственно, негативно влияющие на тяжесть клинических проявлений при ОРВИ. Таким образом, показано, что цетиризин является высокоэффективным лекарственным средством и может быть рекомендован для симптоматической и патогенетической терапии ринита при ОРВИ. Анализ использования цетиризина в комплексном лечении ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом и неблагоприятным аллергическим анамнезом [11, 12] показал, что препарат облегчает ринорею, заложенность носа, чихание, головную боль, ускоряет выздоровление при ОРВИ, предупреждает развитие осложнений, сокращая сроки лечения и улучшая качество жизни пациента.

3. ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИИ

Нежелательные эффекты АГП 1-го поколения являются значительным ограничением для их применения в лечебной практике. Однако относительно невысокая стоимость этих препаратов и быстрое действие позволяют рекомендовать эти средства для лечения острого периода аллергических заболеваний детей коротким курсом (7 сут.). В острый период и особенно при тяжелых формах аллергодерматозов у детей, когда требуется парентеральное введение АГП, и с учетом того, что до настоящего времени нет таких средств 2-го поколения, наиболее эффективным является клемастин, который действует более продолжительно (8–12 ч), обладает незначительным седативным действием и не вызывает снижения артериального давления. При подостром течении аллергических дерматозов и особенно при их зудящих формах (атопический дерматит, острая и хроническая крапивница) у детей с астено-депрессивным синдромом можно использовать АГП 1-го поколения преимущественно без седативного действия, которые следует назначать коротким курсом (7–10 сут.). При аллергических ринитах (сезонных и круглогодичных) и при поллинозах применение АГП 1-го поколения нежелательно, так как они, обладая М-холинергическим действием, могут вызывать сухость слизистых оболочек, увеличивать вязкость секрета и способствовать развитию гайморитов и синуситов, а при бронхиальной астме – вызывать или усиливать бронхоспазм. В связи с выраженным кардиоваскулярным действием применение прометазина при различных формах аллергических заболеваний в настоящее время сильно ограничено [21–23].

Следует подчеркнуть, что из препаратов цетиризина, зарегистрированных в нашей стране, Цетрин (компания Dr. Reddy's Laboratories LTD) отличает длительный опыт широкого медицинского применения. Его высокая терапевтическая эффективность подтверждена в исследованиях при всех нозологических формах, которые являются показанием к применению антогонистов H₁-рецепторов при аллергическом рините (риноконъюнктивите), хронической рецидивирующей и острой крапивнице, отеках Квинке (ангиоотеке), а также при atopическом дерматите.

При аллергическом рините действие Цетрина распространяется не только на проявления сезонного (интермиттирующего) риноконъюнктивита, но и на симптомы круглогодичного (персистирующего) ринита, который,

как известно, с большим трудом поддается действию АГП. Цетрин можно применять у детей с 6 лет. Препарат выпускается в двух лекарственных формах – в виде сиропа и таблеток. Он дает эффект при аллергическом рините уже через 20 мин и обладает необходимым комплексным действием – помогает стабилизации мембран тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию, а также участвует в ингибировании воспалительной реакции. Один из важнейших параметров – его выраженное профилактическое действие, что подтверждено данными доказательной медицины. Несомненными плюсами Цетрина являются его избирательное действие на H_1 -гистаминовые рецепторы, без влияния на рецепторы других типов. Высокая длительность антигистаминного эффекта (24 ч) позволяет применять препарат один раз в сутки. Цетрин хорошо переносится детьми и может быть рекомендован для широкого применения в педиатрической практике.

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что комплексное использование Цетрина в лечении ОРВИ у детей позволяет:

- снизить продолжительность лечения;
- контролировать риноконъюнктивальную симптоматику (снизить ринорею, заложенность носа, чихание, першение в горле).

Использование препарата отвечает профилю безопасности (соответствует таковому в контрольных группах). Так, анализ применения Цетрина в группе школьников показал, что существует достоверное различие в продолжительности ОРВИ в основной и контрольной группе: на 10-й день полностью выздоровели 80% пациентов основной группы, дополнительно получавшие Цетрин, и только 52% контрольной группы ($p=0,03$). Применение Цетрина не влияло на динамику конституциональных симптомов, однако достоверно ускоряло исчезновение ринореи, заложенности носа, чихания. Кроме назальных симптомов, Цетрин быстро уменьшал першение в горле.

Результаты исследований польских авторов, проведенных в 2006 г. у 9640 больных ОРВИ, включая детей и взрослых, показали, что назначение цетиризина в комплексной терапии способствовало уменьшению выраженности и продолжительности клинических симптомов ларингита, синусита, бронхита, тонзиллита, ринита. Особенно высокой эффективностью препарата была у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом.

4. АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

Преимуществами топических (местных) АГП являются отсутствие побочных эффектов, которые могут возникать при применении препаратов системного действия, легкое достижение высоких местных концентраций препарата на слизистых оболочках и быстрота развития терапевтического эффекта [1].

В клинической практике широко используются топические АГП (азеластин, левокабастин) в виде глазных капель и назального спрея. Применение этих препаратов рекомендовано при легких формах заболевания, ограниченных одним органом (ринит, конъюнктивит) или «по потребности» на фоне курса лечения другими препаратами.

При местном применении концентрация препарата в крови ниже той, которая способна вызвать системное действие, чем объясняется отсутствие побочных эффектов. Левокабастин на 70% выводится с мочой, в связи с чем его не следует назначать пациентам с нарушением функции почек.

5. ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ

Еще одним важным вопросом следует считать ограничение применения АГП с профилактической целью, на фоне применения антибактериальной терапии. К сожалению, аналогичная тенденция встречается, особенно в педиатрии, когда врачи назначают АГП (мебгидролин, дифенгидрамин) с целью защиты от возможных аллергических реакций. Тем не менее методами доказательной медицины установлено, что **профилактическое назначение АГП для предупреждения IgE-обусловленных анафилактических реакций неэффективно**; в таком случае они только маскируют слабую реакцию, однако не ограничивают и не предупреждают тяжелые и неконтролируемые проявления лекарственной аллергии. Отсутствуют также убедительные доказательства, которые свидетельствуют в пользу эффективности АГП при остром кашле [27].

6. ОСОБЫЕ ЭФФЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ 2-ГО ПОКОЛЕНИЯ

6.1. Предупредительное действие цетиризина на формирование бронхиальной астмы у лиц с атопией

Важным и перспективным явилось ставшее широко известным исследование, показавшее, что профилактическое использование цетиризина может предупредить формирование бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом, который, как известно, является начальным этапом «аллергического марша». Исследование по программе «Раннее лечение атопических детей (ЕТАС)» выполнено в условиях двойных слепых, рандомизированных параллельных испытаний цетиризина в дозе 0,25 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в сравнении с плацебо, получаемых в течение 18 мес. детьми в возрасте от 1 года до 2 лет.

6.2. Использование антигистаминных препаратов у иммунокомпromетированных больных в аллергологии

Насущной проблемой в практической аллергологии становится значительное увеличение числа иммунокомпromетированных больных с аллергической патологией [19, 20], у которых заболевание встречается на фоне дисфункции иммунной системы. Течение аллергического заболевания у иммунокомпromетированных пациентов, подвергшихся воздействию химических, производственных, транспортных, радиоактивных факторов риска, обладающих выраженными сенсибилизирующими, иммунотоксическими и иммуносупрессивными свойствами, имеет ряд особенностей. Крайне негативным является тот факт, что имеющиеся нарушения в системе иммунитета приводят к формированию заболеваний, торпидных к адекватной этиотропной терапии. Прежде всего иммунная дисфункция, наблюдающаяся у иммунокомпromетированного пациента, неразрывно связана со снижением противоинфекционной резистентности. Известно, что изменения в иммунной системе, обуславливающие развитие атопии, уже являются предрасполагающим фактором, способствующим инфицированию больного с атопией, не обеспечивая адекватный защитный ответ на вирусную инфекцию. Большую роль в усилении сенсибилизации в данном случае играет нарушение барьерных функций поврежденного эпителия дыхательных путей, что приводит к увеличению его проницаемости для аллергенов, токсических

веществ и гиперчувствительности ирритантных рецепторов подслизистого слоя бронхов. Помимо длительной персистенции респираторных вирусов, у иммунокомпрометированного больного часто определяется наличие хронических очагов инфекции, что при ОРВИ и гриппе приводит к развитию бактериальных осложнений. В итоге пациент попадает в порочный круг, где новая инфекция вызывает все более и более серьезные нарушения со стороны иммунной системы.

У иммунокомпрометированных больных с аллергической патологией отмечается значительное снижение противовирусной защиты на фоне активации гистаминзависимых процессов. Так, цитокиновый статус иммунокомпрометированных больных с аллергической патологией характеризуется, в целом, относительно стабильными показателями сывороточных цитокинов, за исключением снижения содержания γ -интерферона у большинства больных этой группы – до 70% случаев [7]. Достоверное увеличение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови у иммунокомпрометированного больного с аллергией (80% случаев) свидетельствует о выраженности атопического процесса и активности гистаминзависимых процессов. Степень выраженности изменений цитокинового статуса варьирует в разных группах больных аллергическими заболеваниями и коррелирует с тяжестью заболевания.

Учитывая имеющиеся нарушения, перспективным направлением в комплексной терапии иммунокомпрометированного больного с аллергической патологией является плановое использование АГП, преимущественно «активных метаболитов», наряду с иммуностропными препаратами. С учетом того, что цетиризин хорошо сочетается с различными препаратами, традиционно применяемыми в клинической практике, обеспечивая при комбинированном использовании синергический эффект, он является препаратом выбора у иммунокомпрометированных пациентов с аллергической патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперты ЕААСІ сформулировали следующие рекомендации по безопасному применению АГП.

1. Нельзя превышать предписанную инструкцией дозу АГП.

2. Следует избегать назначения препаратов, которые конкурируют с АГП за печеночный метаболизм, при применении АГП, вовлекающих в метаболизм систему цитохрома Р450.

3. АГП необходимо с осторожностью назначать больным с заболеваниями печени и нарушениями сердечного ритма (удлинение интервала Q–T, желудочковая тахикардия, атриовентрикулярные блокады). У этой группы пациентов следует отдавать предпочтение препаратам, не метаболизирующимся в печени (фексофенадин, дезлоратадин, цетиризин).

Таким образом, АГП (системного действия и топические) по-прежнему играют ведущую роль в лечении аллергических заболеваний [28].

Выбор АГП при лечении аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний определяется возрастом пациента, особенностями клинического течения заболевания, степенью его тяжести, наличием сопутствующих заболеваний, стоимостью лечения.

Таким образом, изложенные сведения со всей очевидностью ориентируют врачей на более грамотное, а именно безопасное лечение аллергических состояний при помощи АГП. Тактика выбора в пользу АГП 2-го поколения соответствует современным международным рекомендациям, основанным на прогрессе фармакологических наук.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лусс Л.В.* Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // Российский аллергологический журнал. – 2009. – №1. – С. 1–7.
2. *Колхир П.В.* Доказательная аллергология-иммунология. – М.: Практическая медицина, 2010. – 527 с.
3. *Гуцин И.С., Емельянов А.В., Козлов В.С. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: Пособие для врачей. – СПб., 2003. – 48 с.
4. *Nightingale S.L.* Warnings issued on nonsedating antihistamines terfenadine and astemizole. – JAMA. – 1992. – Vol. 266. – P. 705.
5. *Гуцин И.С.* Антигистаминные препараты. Пособие для врачей. – М., 2000. – 64 с.
6. *Викторов А.П.* Побочные действия современных противогистаминных лекарственных средств // Doctor. – 2006. – №2. – С. 22–24.
7. *Елисютина О.Г., Феденко Е.С.* Опыт использования цетиризина при atopическом дерматите // Российский аллергологический журнал. – 2007. – №5. – С. 59–62.
8. *Гуцин И.С.* Цетиризин – эталон H₁-антигистаминного средства. – М., 2000. – 25 с.
9. *Герасимов С.В., Васюта В.В., Шайдич В.Д., Банашиук Н.* Эффективность Цетрина при ОРВИ // Современная педиатрия. – 2006. – №4(13). – С. 69–71.
10. *Федоскова Т.Г.* Особенности лечения ОРВИ у больных круглогодичным аллергическим ринитом // Российский аллергологический журнал. – 2010. – №5. – С. 100–105.
11. *Федоскова Т.Г.* Цетиризин в лечении больных круглогодичным аллергическим ринитом, ассоциированным с atopической бронхиальной астмой // Российский аллергологический журнал. – 2007. – №6. – С. 32–35.
12. *Некрасова Е.Е.* Сравнительная оценка клинической эффективности препаратов цетиризина (оригинальной и генерической форм) у пациентов с хронической крапивницей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2011. – С. 21.
13. *Гуцин И.С., Курбачева О.М.* Лечение аллергического круглогодичного ринита антигистаминными препаратами // Лечащий врач. – 2004. – №8. – С. 20–23.
14. *Татаурщикова Н.С., Дегтярева Е.А., Краснов В.В., Романцов М.Г.* Иммунокомпromетированный больной. – СПб., 2009. – 48 с.
15. *Tataourshikova N.S., Sepiashvili Ya.R.* Clinic-immunological characteristics of immunocompromised allergic patient // Allergy, Asthma and Immunology: From Genes to Clinical Application, Medimond (Italy). – 2011. – P. 135–139.
16. *Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Репина Е.А.* Антигистаминные препараты в практике детского врача. Руководство для врачей. – М., 2001. – 48 с.
17. *Смирнова Г.И.* Антигистаминные препараты в лечении аллергических болезней у детей. – М., 2004. – 64 с.

23. *Ревякина В.А.* Антигистаминные препараты в клинической практике. Дискуссионные вопросы. Взгляд врача на привычные препараты // *Лечащий врач.* – 2010. – №7. – С. 71–73.
24. *Гуцин И.С.* Антигистаминные препараты. Пособие для врачей. – М.: Авертис Фарма, 2000. – 55 с.
25. *Викторов А.П.* Контроль за безопасностью лекарств при их медицинском применении // *Провизор.* – 2007. – Вып. 24. – С. 11–23.
26. *Яковлева О.А., Косован А.И., Царук В.В., Дякова О.В.* Прогностические фармакогенетические аспекты индивидуальной лекарственной переносимости – нерешенные проблемы и перспективы // *Укр. хіміотерапевтичний журн.* – 2000. – №1. – С. 63–70.
27. *Смоленов И.В., Алексева Я.Г., Смирнов Н.А.* Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2002. – №4. – С. 233–238.
28. *Емельянов А.В., Кочергин Н.Г., Горячкина Л.А.* К 100-летию открытия гистамина. История и современные подходы к современному применению антигистаминных препаратов // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2010. – №4. – С. 62–70.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПРОВЕРКИ УСВОЕНИЯ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

1. **Какие антигистаминные препараты относятся к 1-му поколению?**
 - а. Клемастин (Тавегил)
 - б. Лоратадин (Кларитин)
 - в. Цетиризин (Цетрин)
 - г. Хлоропирамин (Супрастин)
 - д. Фексофенадин (Телфаст)

2. **Каковы недостатки антигистаминных препаратов 1-го поколения?**
 - а. Способность проникать через ГЭБ
 - б. Седативный эффект
 - в. Снижение способности к обучению
 - г. Все перечисленные
 - д. Ничего из перечисленных

3. **Как дозировать цетиризин?**
 - а. Детям до 2 лет – 5 мг 1 раз в сутки
 - б. Детям старше 12 лет и взрослым – 10 мг 2 раза в сутки
 - в. Детям старше 2 лет – 10 мг 1 раз в сутки
 - г. Детям старше 6 лет и взрослым – 10 мг 1 раз в сутки

4. **Какие из перечисленных блокаторов гистаминовых H_1 -рецепторов метаболизируются в печени?**
 - а. Терфенадин
 - б. Лоратадин
 - в. Фексофенадин
 - г. Цетиризин
 - д. Все перечисленные

5. **Какие из перечисленных блокаторов гистаминовых H_1 -рецепторов являются активными метаболитами?**
 - а. Цетиризин
 - б. Астемизол
 - в. Клемастин
 - г. Фексофенадин

6. Какие из перечисленных блокаторов гистаминовых H_1 -рецепторов запрещены к применению в некоторых странах в связи с возможностью развития тяжелых кардиоваскулярных осложнений?

- а. Фексофенадин
- б. Лоратадин
- в. Цетиризин
- г. Все перечисленные
- д. Ни один из перечисленных

7. С какими препаратами нельзя одновременно назначать терфенадин и астемизол?

- а. Препараты эритромицина
- б. Противогрибковые препараты (кетоназол, итраконазол, миконазол)
- в. Хинин
- г. Грейпфрутовый сок
- д. Все перечисленные

8. Каковы показания к назначению АГП?

- а. Поллиноз
- б. Круглогодичный аллергический ринит
- в. Крапивница
- г. Атопический дерматит
- д. ОРВИ у больного с отягощенным аллергическим анамнезом
- е. Все перечисленные

9. Каков максимальный срок назначения ребенку цетиризина?

- а. Не более 10 дней
- б. Не более 3 мес.
- в. Более 3 мес.

10. Какие из перечисленных средств относятся к топическим АГП?

- а. Акривастин
- б. Гидрокортизон
- в. Фенистил
- г. Гистимет
- д. Аллергодил
- е. Все перечисленные

11. Каковы преимущества АГП 2-го поколения?

- а. Высокое сродство к H_1 -рецепторам
- б. Не проникают через ГЭБ
- в. Отсутствие седативного эффекта
- г. Отсутствие тахифилаксии
- д. Избирательность действия
- е. Все перечисленные

Правильные ответы

1. а, г
2. г
3. г
4. а, б
5. а, г
6. д
7. д
8. е
9. в
10. в, д
11. е

