Место антигистаминных препаратов первого поколения в клинической педиатрической практике

Н. А. Геппе, И. В. Озерская, А. Р. Денисова, Е. В. Фролкова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: показать актуальность применения антигистаминных препаратов I поколения и их место в современной клинической педиатрической практике.

Основные положения. Эффекты антигистаминных препаратов I поколения обусловлены высокой липофильностью и способностью блокировать рецепторы разных типов. Кроме того, что данные препараты могут блокировать H_1-рецепторы и устранять эффекты гистамина, они обладают антихолинергическим действием, центральной холинолитической активностью, местноанестезирующим действием, блокируют мускариновые и серотониновые рецепторы. Эти лекарственные средства используются преимущественно для купирования острых аллергических реакций в ситуациях, когда преобладают реакции ранней фазы аллергического воспаления.

Заключение. Антигистаминные препараты I поколения не утратили актуальности. При выборе антигистаминного препарата надо учитывать его характеристики, клиническую ситуацию, индивидуальную чувствительность пациента.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, хлоропирамин, дети, аллергические заболевания.

First-Generation Antihistamines in Clinical Pediatric Practice

N. A. Geppe, I. V. Ozyorskaya, A. R. Denisova, E. V. Frolkova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To show the relevance of first-generation antihistamines and to describe their use in current clinical pediatric practice.

Key Points: The effects of first-generation antihistamines are explained by their high lipophilicity and their ability to block various receptors. These medications can block H_1-receptors and counteract the effects of histamine. In addition to this, they have anticholinergic effects, central anticholinergic activity, local anesthetic properties and also block muscarinic and serotonin receptors. These medications are mainly used to treat acute allergic reactions, when the response is predominantly manifested as early-phase allergic-inflammation reactions.

Conclusion: First-generation antihistamines are still being used effectively. The choice of any antihistamine should take into account the drug's properties, the specific clinical features, and the patient's individual sensitivity.

Keywords: antihistamines, chloropyramine, children, allergic diseases.

Последние несколько десятилетий наблюдается все более широкое распространение аллергических заболеваний, а также нарастание их тяжести во всех возрастных группах населения во всем мире. Аллергические заболевания у детей занимают одно из первых мест по распространенности, они снижают качество жизни не только ребенка, но и всей семьи.

К числу основных медиаторов аллергических реакций относится гистамин, высвобождающийся из тучных клеток. Именно поэтому блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов являются патогенетическим средством при лечении аллергических заболеваний. Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов введены в клиническую практику в конце 40-х годов XX века. Они были названы антигистаминными препаратами, так как ослабляют реакции органов и тканей на гистамин: уменьшают спазм гладких мышц, проницаемость капилляров, развитие отека, гиперемии и зуда.

Выделяют антигистаминные препараты I поколения и позднее синтезированные антигистаминные препараты II поколения. Кроме того, среди антигистаминных препаратов II поколения выделяют подгруппу активных метаболитов (*табл.*).

Антигистаминные препараты I поколения являются обратимыми конкурентными антагонистами H_1-гистаминовых рецепторов. Действие этих препаратов наступает быстро, но длится недолго, поэтому их необходимо принимать 3–4 ра-

Таблица

Антигистаминные препараты I и II поколений

I поколение	II поколение	
	метаболизируемые препараты	активные метаболиты
Азеластин	Астемизол	Дезлоратадин
Диметинден	Акривастин	Левоцетиризин
Дифенгидрамин	Лоратадин	Фексофенадин
Клемастин	Рупатадин	Цетиризин
Мебгидролин	Терфенадин	
Прометазин	Эбастин	
Сехифенадин		
Хифенадин		
Хлоропирамин		
Ципрогептадин		

Геппе Наталья Анатольевна *— д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: geppe@mma.ru*

Денисова Анита Робертовна *— к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: Anita_D@mail.ru*

Озерская Ирина Владимировна *— аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru*

Фролкова Елена Васильевна *— к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: fevdoc@mail.ru*

за в сутки. При длительном использовании происходит снижение терапевтической эффективности (феномен тахифилаксии), что требует смены препарата каждые 7–10 дней. Антигистаминные препараты I поколения обладают антихолинергическим действием: способны снижать экзокринную секрецию, повышать вязкость секретов. Являясь липофильными молекулами, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и блокируют H_1-гистаминовые рецепторы головного мозга, а также центральные серотониновые и М-холинорецепторы и оказывают седативное действие.

Антигистаминные препараты II поколения селективно воздействуют на H_1-гистаминовые рецепторы, практически не оказывая влияния на серотониновые и М-холинорецепторы. Они не проникают через гематоэнцефалический барьер, седативное действие их выражено в меньшей степени, эффективность не снижается при длительном применении. Многие антигистаминные препараты II поколения неконкурентно связываются с H_1-гистаминовыми рецепторами, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс характеризуется сравнительно медленной диссоциацией. Благодаря этому продолжительность терапевтического действия составляет до 24 часов, что позволяет назначать данные препараты 1 раз в сутки [1].

На фоне применения антигистаминных препаратов I поколения возможны следующие побочные эффекты: сонливость, головокружение, нарушение координации, снижение способности концентрировать внимание, повышение или снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, снижение АД, тахикардия, аритмия. У детей могут наблюдаться парадоксальные реакции в виде перевозбуждения. Эти препараты способны потенцировать действие седативных и снотворных средств, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминоксидазы. При длительном применении они могут снижать эффективность стероидов, антикоагулянтов, фенилбутазона и других лекарственных средств, подвергающихся метаболизму в печени. Однако в целом антигистаминные препараты I поколения достаточно безопасны, серьезные побочные эффекты наблюдаются редко, большинство этих препаратов относится к безрецептурным средствам.

При приеме антигистаминных препаратов II поколения возможны головная боль, сонливость, утомляемость, сухость во рту, гипер- или гипотензия; может отмечаться кардиотоксический эффект, обусловленный блокадой калиевых каналов кардиомиоцитов и проявляющийся удлинением интервала QT на ЭКГ. Некоторые активные метаболиты удлинения интервала QT на ЭКГ не вызывают.

Учитывая приведенные выше свойства антигистаминных препаратов I и II поколения, для длительной терапии аллергических заболеваний (например, сезонного и круглогодичного аллергического ринита) более оправданно применение препаратов II поколения, такой подход общепризнан. Однако и антигистаминные препараты I поколения сохраняют свое значение, особенно для терапии острых состояний. В настоящее время они используются преимущественно для купирования острых аллергических реакций в ситуациях, когда преобладают реакции ранней фазы аллергического ответа. Препараты I поколения доступны в виде лекарственных форм для парентерального введения, что делает их незаменимыми в экстренных клинических ситуациях, когда необходим быстрый терапевтический результат. Наличие седативного эффекта у антигистаминных препаратов I поколения в некоторых случаях позволяет оказывать дополнительное терапевтическое воздействие, например при сильном зуде, нарушении сна и чувстве тревоги.

Следует иметь в виду, что Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (англ. Food and Drug Administration) не рекомендует применение любых антигистаминных препаратов у детей до 6 месяцев. Детям младше 5 лет предпочтительнее назначать антигистаминные препараты II поколения. В отличие от препаратов I поколения, препараты II поколения имеют доказанную в рандомизированных клинических исследованиях безопасность длительного (до 18 месяцев) использования у детей раннего возраста [1, 11, 13].

Одним из наиболее широко применяемых антигистаминных средств I поколения является хлоропирамин (Супрастин®). Это средство представлено в двух формах: таблетированной (содержит 25 мг хлоропирамина) и инъекционной (2%-й раствор хлоропирамина в ампулах по 1,0 мл) — и зарегистрировано для применения у детей с 1 месяца жизни.

Хлоропирамин быстро и полностью всасывается из ЖКТ, его терапевтический эффект развивается в течение 15–30 минут после приема. Концентрация в крови достигает своего максимума в течение первого часа и сохраняется на терапевтическом уровне в течение 3–6 часов. Препарат распределяется в разных органах, включая ЦНС. Метаболизм происходит в печени, выделение осуществляется преимущественно через почки. У детей препарат может выделяться быстрее, чем у взрослых.

Хлоропирамин показан к применению при аллергических заболеваниях (крапивница, сывороточная болезнь, ангионевротический отек, поллиноз и др.), при анафилактическом шоке (в качестве дополнительного средства), для профилактики и лечения аллергических и псевдоаллергических реакций (например, реакций, развившихся в ответ на введение лекарственных или диагностических препаратов, при укусах насекомых), при лечении аллергодерматозов (атопический дерматит, контактный дерматит, острая и хроническая экзема, зудящие дерматозы). Хлоропирамин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Оказывает седативное и выраженное противозудное действие. Обладает периферической антихолинергической активностью, умеренными спазмолитическими свойствами.

ОСТРЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ (КРАПИВНИЦА, ОТЕК КВИНКЕ, АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК)

При острых аллергических реакциях хлоропирамин является лекарственным средством выбора благодаря наличию инъекционной формы. При анафилактическом шоке применение хлоропирамина (Супрастина) возможно только после введения адреналина и под контролем уровня АД [7].

Антигистаминные препараты являются патогенетически обоснованной группой лекарственных средств, которые рекомендованы для лечения больных крапивницей и с ангиоотеком. При острой крапивнице широкое распространение получили антигистаминные препараты I поколения, которые эффективны в контролировании зуда, уменьшении количества, размера и длительности уртикарий. При тяжелом течении (значительная площадь поражения, наличие ангиоотека) антигистаминные препараты I поколения назначают парентерально на 5–7 дней. При среднетяжелом течении — на 2–3 дня. Далее в поддерживающей терапии ведущая роль отводится антигистаминным препаратам II поколения [2, 8].

ЗУДЯЩИЕ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЫ (АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЭКЗЕМА, ХРОНИЧЕСКАЯ РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ КРАПИВНИЦА И ДРУГИЕ)

Выраженный кожный зуд, характерный для данных заболеваний, существенно снижает качество жизни и часто приводит к бессоннице и развитию невротических расстройств. Седативный эффект антигистаминных препаратов I поколения позволяет оказать дополнительное терапевтическое воздействие при лечении этой группы пациентов [4, 5]. В таких случаях нередко сочетают антигистаминные препараты I и II поколения [7].

Некоторые аллергологи придерживаются мнения, что антихолинергический эффект, присутствующий у антигистаминных препаратов I поколения, дает возможность блокировать позднюю фазу анафилактической реакции, уменьшая зуд и кожные высыпания. В поздней фазе анафилактической реакции происходит высвобождение ацетилхолина и субстанции Р из пресинаптических нервных окончаний, что может поддерживать реакцию аллергического воспаления на уровне холинергической реакции [4, 7, 9].

При холинергической крапивнице отмечается увеличение количества холинорецепторов в коже. При холинергической и неуточненной крапивнице хлоропирамин (Супрастин) более предпочтителен, чем антигистаминные препараты II поколения [7].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В соответствии с рекомендациями Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (англ. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), антигистаминные препараты I поколения не являются препаратами выбора у больных бронхиальной астмой, тем не менее они не противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой и сопутствующими аллергическими заболеваниями. Более того, обладая бронхолитическими свойствами за счет холинолитической активности, эти препараты могут оказать положительное влияние на течение основного заболевания [7].

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Благодаря холинолитическому действию, хлоропирамин (Супрастин) может угнетать парасимпатическую стимуляцию секреции назальных желез и вазодилатацию. Хлоропирамин связывается с гистаминовыми рецепторами и холинорецеторами продолговатого мозга и гипоталамуса и воздействует на центр чихания. Он способен уменьшать отек слизистой оболочки и заложенность носа, ринорею, зуд и чихание при остром рините [6, 7, 9]. Антигистаминные препараты I поколения обладают потенцирующим эффектом в отношении анальгетиков и антипиретиков, что позволяет уменьшить дозы этих лекарственных средств [9].

На базе Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова проведено исследование эффективности хлоропирамина в комплексной терапии ОРЗ у детей от 6 месяцев до 6 лет [3]. В ходе его установлено, что применение комбинации препаратов (ибупрофен/парацетамол + хлоропирамин) приводит к более быстрому, выраженному и стойкому снижению температуры тела в сравнении с монотерапией ибупрофеном или парацетамолом. Положительный эффект комбинации препаратов сочетался с более редким приемом жаропонижающих препаратов в первые дни болезни. Отмечено также, что добавление хлоропирамина в комплексную терапию ОРЗ способствует более быстрому снижению выраженности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей (уменьшению отека и ринореи и улучшению носового дыхания) [3].

По результатам метаанализа применение антигистаминных препаратов у детей старше 5 лет и взрослых с простудными заболеваниями оказалось эффективным как в отношении выздоровления, так и в отношении купирования назальной симптоматики, однако для детей младше 5 лет таких данных получено не было [6, 10, 12].

Несмотря на вышеприведенные данные, следует помнить о том, что антигистаминные препараты I поколения могут вызывать сухость слизистых оболочек, способствуя сгущению секрета дыхательных путей и присоединению вторичной инфекции при ОРЗ. Поэтому целесообразность применения препаратов данной группы для коррекции катаральных симптомов остается спорной.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ

При остром среднем отите хлоропирамин уменьшает отечность слизистой оболочки барабанной полости и слуховой трубы. Благодаря холинолитическому эффекту, он улучшает аэрацию барабанной полости у взрослых, восстанавливая функцию слуховой трубы.

При синуситах хлоропирамин улучшает дренажную функцию естественных соустий, уменьшая отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (за счет холинолитического механизма действия), и снижает выраженность воспаления (за счет антигистаминного механизма действия) [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, антигистаминные препараты I поколения не утратили своей актуальности. В частности, классический представитель этой группы хлоропирамин (Супрастин) широко применяется в различных областях медицины. При выборе антигистаминного препарата необходимо учитывать конкретную клиническую ситуацию, характеристики препарата, а также индивидуальную чувствительность пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины // Лечащий врач. 2010. Т. 5. № 5. С. 62–70.*
2. *Васильева А. А., Хакимова Р. Ф. Острая крапивница и ангиоотек в практике семейного врача // Вестн. соврем. клин. медицины. 2011. Т. 4. № 4. С. 54–59.*
3. *Геппе Н. А., Снегоцкая М. Н., Колосова Н. Г., Кондюрина Е. Г. и др. Симптоматическое применение антигистаминных препаратов при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 3. С. 86–89.*
4. *Горячкина М. В., Белоусова Т. А. Хлоропирамин: клинические аспекты применения // РМЖ. PolyКлиника. Аллергология/ Дерматология. 2014. № 24. С. 1785–1789.*
5. *Колхир П. В., Кочергин Н. Г., Косоухова О. А. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 25–32.*
6. *Кондюрина Е. Г., Ёлкина Т. Н., Грибанова О. А., Татаренко Ю. А. Антигистаминные препараты первого поколения в педиатрической практике // РМЖ. Мать и дитя. Педиатрия. 2011. № 22. С. 1357–1360.*
7. *Морозова С. В., Лусс Л. В. Хлоропирамин: современные аспекты применения // Вопр. соврем. педиатрии. 2007. Т. 6. № 1. С. 137–139.*
8. *Пампура А. Н., Соловей Т. Н. Современные подходы к диагностике и терапии крапивниц у детей // РМЖ. Дерматология. Косметология и пластическая хирургия. 2008. № 23. С. 1534–1540.*
9. *Ревякина В. А. Антигистаминные препараты в практике поликлинического врача // Лечащий врач. 2011. № 4. С. 13–15.*

10. Allan G. M., Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence // CMAJ. 2014. Vol. 186. N 3. P. 190–199.
11. Diepgen T. L. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months // Pediatr. Allergy Immunol. 2002. Vol. 13. N 4. P. 278–286.
12. Picon P. D., Costa M. B., da Veiga Picon R., Fendt L. C. et al. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial // BMC Infect. Dis. 2013. N 13. P. 556.
13. Simons F. E., Simons K. J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128. N 6. P. 1139–1150.

Библиографическая ссылка:
Геппе Н. А., Озерская И. В., Денисова А. Р., Фролкова Е. В. Место антигистаминных препаратов первого поколения в клинической педиатрической практике // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 31–35.

Фармакоэпидемиологическое исследование терапии аллергического ринита у детей врачами-аллергологами

Н. В. Шахова, Ю. Ф. Лобанов, В. В. Гордеев, Т. С. Ардатова

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Цель исследования: изучить клиническую характеристику аллергического ринита (АР) у детей и подходы к его терапии среди аллергологов Алтайского края.
Дизайн исследования: эпидемиологическое, обсервационное, мультицентровое.
Материалы и методы. Аллергологи 11 лечебных учреждений Алтайского края фиксировали сведения о пациентах, которым был впервые поставлен диагноз АР, в специально разработанной анкете, отражавшей клинико-демографическую характеристику больных и лечебную тактику врача.
Результаты. Из 189 детей с АР у 144 (76,2%) отмечено среднетяжелое и тяжелое течение болезни; 137 детей (72,5%) были с сопутствующими аллергическими заболеваниями, из них 72 пациента (52,6%) — с бронхиальной астмой. Среди обследованных 52% детей были полисенсибилизированы, в 55,6% случаев выявляли сенсибилизацию к клещам домашней пыли.
Наиболее часто детям назначали антигистаминные препараты II поколения и назальные глюкокортикостероиды. У 92,1% пациентов отсутствовали рекомендации ступенчатого подхода к терапии АР. Лишь около половины больных, которым была показана аллергенспецифическая иммунотерапия, получили рекомендации по ее проведению.
Заключение. В реальной клинической практике аллергологи не всегда следуют существующим международным и национальным рекомендациям по ведению пациентов с АР.
Ключевые слова: фармакоэпидемиология, дети, аллергический ринит.

Treatment Provided to Children with Allergic Rhinitis by Allergists: Pharmacoepidemiology Research

N. V. Shakhova, U. F. Lobanov, V. V. Gordeev, T. S. Ardatova

Altai State Medical University, Barnaul

Study Objective: To investigate the clinical characteristics of allergic rhinitis (AR) in children and to examine approaches used by allergists in the Altai Region to treat this condition.
Study Design: This was an epidemiologic observational multicenter study.
Materials and Methods: In 11 medical facilities of the Altai Region, allergists collected information about patients who had been initially diagnosed with AR and recorded it in a specially designed questionnaire. This information included patients' clinical and demographic data and treatment strategies chosen by doctors.
Study Results: Out of 189 patients with AR, 144 subjects (76.2%) had moderate-to-severe or severe AR, and 137 subjects (72.5%) had concomitant allergic diseases, of which 72 patients (52.6%) were diagnosed with asthma. Fifty-two percent of children were polysensitized, and 56% of them were sensitized to house dust mites. Second-generation antihistamines and intranasal corticosteroids were the most popular medications prescribed. Overall, 92.1% of patients did not receive any recommendation from their doctors regarding a stepwise approach to AR treatment. Only about half of patients who needed allergen-specific immunotherapy actually received relevant doctor's recommendations.
Conclusion: In their real-life clinical practice, allergists do not always follow the existing national guidelines on the treatment of allergic rhinitis.
Keywords: pharmacoepidemiology, children, allergic rhinitis (AR).

Результаты третьего этапа международного исследования астмы и аллергии у детей ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), в котором приняли участие 236 центров из 98 стран, включая Россию, свидетельствуют о высокой распространенности симптомов аллергического ринита (АР) у детей. В среднем АР болеют 8,5% детей

***Ардатова Татьяна Сергеевна** — ассистент кафедры педиатрии № 2 ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. E-mail: ardatova_agmu@mail.ru*
(Окончание на с. 36.)