

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

кафедра клинической фармакологии и терапии

А.И. Хоменко, В.М. Подобед

**Клиническая фармакология и рациональная
фармакотерапия:
АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА**

учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2012

УДК 615.218 (075.9)

ББК 52.81 я 73

X 76

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 3 от 21.03.2012.

Авторы:

д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Хоменко А.И.

к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Подобед В.М.

Рецензенты:

кафедра клинической фармакологии БГМУ

к.м.н., доцент кафедры фармакологии БГМУ С.К. Шадурская

Хоменко А.И.

X 76

Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия:
АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА: учеб.-метод. пособие /
А.И.Хоменко, В.М. Подобед. – Минск: БелМАПО, 2012, 51с.

ISBN 978-985-499-575-5

В учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы клинической фармакологии антигистаминных средств. Особое внимание уделено современным препаратам II и III поколения. Приведены принципы рациональной фармакотерапии при выборе антигистаминных средств в лечении различных заболеваний.

Предназначено для врачей терапевтического профиля, врачей-педиатров, врачей спортивной медицины, врачей общей практики, клинических фармакологов.

УДК 615.218 (075.9)

ББК 52.81 я 73

ISBN 978-985-499-575-5

© Хоменко А.И., Подобед В.М., 2012

© Оформление БелМАПО, 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГИСТАМИН И ЕГО РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ.....	5
БЛОКАТОРЫ H ₁ -РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА.....	7
Классификация антигистаминных средств.....	9
АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ.....	11
Димебон	14
Дифенгидрамин.....	14
Клемастин.....	15
Мебгидролин.....	15
Мехитазин.....	16
Прометазин.....	16
Хлоропирамин.....	17
Ципрогептадин.....	17
АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ.....	19
Азеластин	21
Акривастин.....	22
Астемизол.....	23
Бамипин.....	23
Бепотастин	23
Биластин.....	24
Диметинден.....	25
Левокабастин.....	26
Лоратадин	26
Олопатадин.....	28
Терфенадин.....	28
Хифенадин.....	29
Эбастин.....	29

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ.....	31
Дезлоратадин.....	33
Левосетиризин.....	34
Фексофенадин.....	36
Цетиризин	38
ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА АНТИГИСТАМИННЫХ СРЕДСТВ.....	40
Показания к применению антигистаминных средств.....	40
Противопоказания к применению антигистаминных средств.....	40
Взаимодействия антигистаминных средств.....	41
Применение антигистаминных средств в особых ситуациях.....	43
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ СРЕДСТВ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ.....	44
Аллергический ринит.....	44
Крапивница.....	45
Ангioneвротический отёк.....	45
Анафилактический шок.....	46
Бронхиальная астма.....	46
ОРВИ.....	47
СПИСОК ЦИТИРОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	48

ГИСТАМИН И ЕГО РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

Почти сто лет прошло как была установлена физиологическая роль гистамина и его роль при патологии, и почти 70 лет как препараты блокирующие гистаминовые рецепторы применяются в клинической практике. Гистамин, важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 году. Впоследствии гистамин был выделен из тканей животных и человека, описаны ферменты его синтеза и распада (Windaus A., Vogt W.). Позднее была доказана ведущая роль гистамина в регуляции жизненно важных функций организма, таких как регуляция желудочной секреции, в осуществлении нейромедиаторных функций центральной нервной системы (ЦНС), в аллергических реакциях, воспалении и др.

Синтезируется гистамин из аминокислоты гистидина реакцией декарбоксилирования. В организме он находится в неактивном состоянии и распределяется крайне неравномерно. На периферии гистамин депонируется преимущественно в тучных клетках и базофилах вместе с гепарином, полисахаридами и кислыми протеинами. Наибольшее содержание гистамина отмечается в ротовой полости, слизистых носоглотки и кровеносных сосудах. Физиологическое действие гистамина осуществляется при его высвобождении за счет соединения со специфическими мембранными гистаминовыми рецепторами при участии системы G-белков, что происходит при повреждении тканей преимущественно в ходе иммунных реакций.

При различных патологических процессах (аллергические заболевания, анафилактический шок, сенная лихорадка, крапивница, ожоговая болезнь) происходит выход гистамина из депо. Высвободившийся гистамин вызывает локальную вазодилатацию с последующей экссудацией через стенки сосудов, спазм гладкой мускулатуры, включая мышцы бронхов, расширение капилляров.

Выделено четыре типа гистаминовых рецепторов.

Таблица 1. Эффекты, вызываемые гистамином

Подтип рецепторов	Функция и значение
H ₁	Медиация реакции гиперчувствительности и аллергического ответа (высвобождение провоспалительных медиаторов, интерлейкинов, цитокинов, клеточная адгезия, хемотаксис и др.), регуляция цикла сон/бодрствование, потребления пищи, когнитивных функций ЦНС
H ₂	Секреция соляной кислоты париетальными клетками желудка
H ₃	Пресинаптические рецепторы локализованы на адренергических, холинергических нервных окончаниях: регуляция активности гистамина и других нейротрансмиттеров в гипоталамической зоне ЦНС, влияние на цикл сон/бодрствование, когнитивные функции, образование калорий и угнетение ноцицепции
H ₄	Активирует трансдукцию сигналов, ведущих к хемотаксису, аккумулярованию эозинофилов и нейтрофилов в месте воспаления, активация CD4+ Т-клеток

Таким образом, реализация эффектов через периферические H₁-рецепторы активирует хемотаксис тучных клеток и эозинофилов, индуцирует процессы аллергии, воспаления и редукцию образования ряда воспалительных цитокинов (туморнекротического фактора- α , интерлейкина (ИЛ-8), индукторов клеточной адгезии), сужение бронхов, посткапиллярных венул.

БЛОКАТОРЫ H₁-РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА

Спустя почти 20 лет после открытия физиологической роли гистамина и доказательства гетерогенности рецептов к гистамину, для которых он является естественным лигандом, появились сообщения о возможной модификации действия гистамина с помощью химических веществ. Это послужило основанием для создания лекарственных средств, обладающих антигистаминной активностью (Bovet D., Staub A.). С 1942 года первая генерация антигистаминных средств стала применяться в медицинской практике. С этого периода начинается активный период синтеза и клинического тестирования разнообразных антигистаминных препаратов. С 80-х годов в клинике стала применяться вторая генерация антигистаминных средств.

Блокаторы H₁-рецепторов гистамина, более известные как антигистаминные средства – группа лекарственных средств, блокирующих H₁-рецепторы на мембранах клеток различных тканей по принципу обратимой конкуренции с гистамином.

Исследованиями показано, что гистамин, воздействуя на рецепторы респираторной системы, глаз и кожи, вызывает характерные симптомы аллергии. Лекарственные средства, селективно блокирующие H₁-тип гистаминовых рецепторов, способны их предотвращать и купировать, потому они широко используются в клинической практике для лечения аллергических и воспалительных заболеваний.

Большинство используемых в клинике блокаторов H₁-гистаминорецепторов обладает рядом специфических фармакологических свойств, характеризующих их как отдельную группу. Сюда относятся противозудный, противоотечный, антиспастический, антихолинергический, антисеротониновый, седативный и местноанестезирующий эффекты, способные предупредить гистамининдуцированный бронхоспазм. По своему химическому строению большинство блокаторов гистаминовых рецепторов являются жирор-

растворимыми аминам, обладающими сходной структурой. Некоторые из этих эффектов обусловлены не только блокированием гистаминовых рецепторов, но и особенностями химической структуры антигистаминных средств.

Антигистаминные средства блокируют действие гистамина на H_1 -рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому данная группа лекарственных средств не способна вытеснить гистамин, связанный с рецептором, а только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы, что приводит к снижению вызванных гистамином спазмов гладкой мускулатуры, проницаемости клеток эндотелия и развитию гистаминового отека. Соответственно, H_1 -блокаторы наиболее эффективны для предупреждения развития аллергических реакций немедленного типа, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит гистамину.

Существует несколько классификаций антигистаминных средств, хотя ни одна из них не является общепринятой. Наиболее часто применяемая в клинике классификация антигистаминных средств основывается на временном параметре их создания и подразделяет все антигистаминные средства на поколения.

Согласно классификации Европейской ассоциации аллергологии и клинической иммунологии выделяют три поколения антигистаминных средств. Антигистаминные средства I поколения действуют на периферические и центральные H_1 -рецепторы гистамина, вызывают седативный эффект и не обладают дополнительным антиаллергическим действием.

Антигистаминные средства II поколения действуют только на периферические H_1 -гистаминорецепторы, не вызывают седативного эффекта, стабилизируют мембрану тучных клеток и обладают дополнительным противоаллергическим действием.

Таблица 2. Классификация антигистаминных средств

Антигистаминные средства I поколения	Антигистаминные средства II поколения	Антигистаминные средства III поколения
1	2	3
алимемазин антазолин, бромодифенгидрамин бромфенирамин гидроксизин (Атаракс) дексхлорфенирамин димебон дименгидринат (Дедалон, Драмамин) дифенгидрамин (Бенадрил, Димедрол) дифенилпиралин доксиламин (Декаприн, Донормил) клемастин (Тавегил) мебгидролин (Диазепам) мебгидролин (Диазолин) меклизин (Бонин) мепирамин мехитазин (прималан) оксомемазин, пириламин прометазин (Дипразин, Пипольфен) секвифенадин (Бикарфен) сехифенадин тримепразин (Терален) фенирамин (Авил) хлоропирамин (Супрастин) хлорофенирамин циклизин ципрогептадин (Перитол)	азеластин (Аллергодил) акривастин (Семпрекс) астемизол (Гисманал) бамипин (Совентол) бепотастин бепотастин биластин диметинден (Фенистил) левокабастин (Ги- стимет) лоратадин (Кларитин) мизоластин оксатомид (Тинсет) олопатадин терфенадин (Трексил) хифенадин (фенкарол) эбастин (Кестин) эпинастин (Алезион)	дезлоратадин (Эриус) левоцетиризин (Ксизал) фексофенадин (Телфаст) цетиризин (Зиртек)

Антигистаминные средства III поколения представляют собою фармакологически активные метаболиты антигистаминных средств первого и второго поколений.

На самом деле, не существует «старых» или «новых» антигистаминных средств. Они различны по механизмам действия, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Выбор врачом наиболее подходящего препарата для пациента определяется конкретной клинической ситуацией, его знаниями характеристики препарата и опытом применения.

В мире делаются попытки создания антигистаминных средств IV поколения с более выраженными противовоспалительными свойствами, которые можно применять при аллергических ринитах, эктопических дерматитах и других заболеваниях, в этиопатогенезе которых ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям организма.

Учитывая важнейшую роль гистамина в механизмах аллергических реакций, в качестве противоаллергических лекарственных препаратов и используются антигистаминные средства. Последние используются и в терапии псевдоаллергических реакций, комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций, при введении рентгенконтрастных средств, переливании крови и кровезаменителей. Они нашли достойное место в лечении острых аллергических состояний, особенно анафилаксии. В некоторых случаях антигистаминные средства применяются для профилактики побочных эффектов вакцинации.

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Антигистаминные средства I поколения (седативные) преимущественно препятствуют развитию эффектов гистамина. Они не влияют на синтез и высвобождение гистамина из тучных клеток, активированных IgE или комплекментом, не тормозят проявление эффектов других медиаторов аллергии (простагландинов, лейкотриенов, цитокинов), тканеповреждающих ферментов (протеаз), не оказывают влияния на другие клеточные и гуморальные звенья иммунной системы, вовлечённые в реализацию аллергического процесса.

В основе эффектов антигистаминных средств I поколения лежит, прежде всего, их способность блокировать центральные и периферические H_1 -рецепторы, а также рецепторы серотонина, α -адренорецепторы и М-холинорецепторы. Конкурентная блокада H_1 -рецепторов – процесс быстрый и обратимый, поэтому для достижения клинико-фармакологического эффекта необходимо 3-4-кратное применение препарата в более высоких терапевтических дозах. По степени связывания с рецептором блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения уступают гистамину, поэтому они не нарушают его взаимодействия с H_1 -рецептором.

Недостаточная селективность этой группы лекарственных средств и их способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) обуславливают нежелательную лекарственную реакцию (НЛР) и, как следствие, худшее соотношение «эффект/НЛР» по сравнению со средствами II поколения. В то же время, использование инъекционных форм в неотложной терапии аллергических заболеваний оставляет этим препаратам определённую нишу для применения. При развившейся аллергии использование лекарственных средств I поколения в целом показывает меньшую результативность, чем применение блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов II и III поколения. В мировой практике антигистаминные средства I поколения применяют достаточно редко (около 5% случаев всех назначений антигистаминных средств).

К I поколению относят около 30 лекарственных средств. Однако из-за значительных побочных эффектов в настоящее время они находят ограниченное применения в медицинской практике. Для этой группы препаратов наиболее характерны следующие фармакодинамические свойства.

Седативное действие, связанное с тем, что они легко растворяются в липидах, проникают через ГЭБ и связываются с H_1 -гистаминовыми рецепторами ЦНС. Возможно, их седативный эффект складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Степень проявления седативного эффекта варьирует у разных средств I поколения и у разных пациентов, от умеренной до выраженной, усиливается при сочетании с алкоголем и психотропными средствами. Некоторые из них используются как снотворные (доксиламин, дифенгидрамин). Редко вместо седации возникает психомоторное возбуждение, чаще оно возникает при приеме среднетерапевтических доз у детей и высоких токсических доз взрослыми. Из-за седативного эффекта большинство средств I поколения нельзя использовать в период выполнения работ, требующих внимания. Все средства I поколения потенцируют действие седативных и снотворных препаратов, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминоксидазы и алкоголя.

Анксиолитическое действие, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС.

Атропиноподобные реакции, связанные с антихолинергическими свойствами антигистаминных средств, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Клинически отмечается сухость во рту и носоглотке, задержка мочи, запоры, тахикардия, может отмечаться и нарушение зрения. Эти свойства обеспечивают эффективность данных средств при неаллергическом рините и, в то же время, могут усилить обструкцию при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызвать обострение глаукомы и привести к инфравезикальной обструкции при аденоме предстательной железы и др.

Противорвотный и противоикукачивающий эффекты, вероятно, связаны с центральным холинолитическим свойством антигистаминных средств. Некоторые из них (дифенгидрамин, прометазин, циклизин, меклизин) уменьшает симптомы паркинсонизма и стимуляцию вестибулярных рецепторов, угнетают функцию лабиринта и могут использоваться при болезнях движения.

Противокашлевое действие, наиболее характерное для дифенгидрамина, отмечают за счет непосредственного влияния на кашлевой центр в продолговатом мозге.

Антисеротониновый эффект, свойственный, прежде всего, ципрогептадину, что обуславливает его применение при мигрени. Способность препаратов фенотиазинового ряда H_1 -блокаторов гистаминовых рецепторов блокировать $\alpha 1$ -АД-рецепторы, приводит к периферической вазодилатации и транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.

Местноанестезирующее действие большинства антигистаминных средств возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия. Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин. Вместе с тем, они обладают системными хинидиноподобными эффектами, проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.

Антигистаминные средства I поколения быстро абсорбируются из желудочнокишечного тракта (ЖКТ). Прием пищи не влияет на величину абсорбции мекхитазина, однако снижает скорость его всасывания. Мекгидролин принимают после еды, хлоропирамин – во время, а клемастин – до еды. Большинство антигистаминных средств I поколения начинают действие через 30 мин, эффект достигает максимума через 1-2 ч и сохраняется 6-12 ч.

Антигистаминные средства I поколения, в частности, дифенгидрамин, выводятся с молоком и могут вызывать седативный эффект у детей, находящихся на грудном вскармливании (в ряде случаев может наблюдаться парадоксальная реакция, характеризующаяся чрезмерной возбудимостью). Они прони-

кают и через плацентарный барьер. Антигистаминные средства I поколения метаболизируются, в основном, гидроксилированием, метоксилированием (диметинден), метилированием (мебгидролин) и S-окислением (прометазин). Они также индуцируют микросомальные ферменты печени, выводятся через кишечник, в виде метаболитов - почками в течение суток. У детей мекхитазин выводится быстрее, чем у взрослых.

Антигистаминные средства I поколения выпускаются не только в пероральной форме, но и для парентерального введения. Все вышесказанное, а также низкая стоимость, определяют использование антигистаминных средств I поколения в современной фармакотерапии. В тоже время необходимо отметить, что после длительного приема развитие тахифилаксии приводит к снижению антигистаминной активности, поэтому их приём необходимо чередовать через каждые 2-3 недели.

Димебон (табл. 10мг) преимущественно блокирует гистаминовые рецепторы, в меньшей степени серотониновые и холинергические. Снижает зуд, проницаемость сосудов и выраженность местных экссудативных реакций. Наиболее целесообразно его применять при аллергических заболеваниях: поллинозах, крапивнице, атопическом дерматите, аллергических реакциях связанных с приемом пищевых продуктов, косметических средств и укусах насекомых.

Дифенгидрамин (Димедрол, табл. 25, 50 мг, ампулы 1%-1,0мл) – один из первых синтезированных H₁-блокаторов. Обладает достаточно высокой антигистаминной активностью, снижает выраженность аллергических и псевдоаллергических реакций. Применяют, в основном, при сыпороточной болезни, геммо-рагическом васкулите, вазомоторном насморке и аллергических конъюнктивитах. За счет существенного холинолитического эффекта имеет противокашлевое, противорвотное действие и, в то же время, вызывает сухость слизистых, задержку мочеиспускания. Вследствие липофильности дифенгидрамин хорошо проникает через ГЭБ, оказывает выраженную седатацию и может использоваться как снотворное.

Оказывает значительный местноанестезирующий эффект, вследствие чего иногда применяется как альтернатива при непереносимости новокаина и лидокаина. Дифенгидрамин представлен в различных лекарственных формах, в том числе и для парентерального применения, поэтому его часто используют при неотложной терапии. Наличие значительного спектра побочных эффектов, непредсказуемость последствий и воздействия на ЦНС требуют повышенного внимания при его применении и, по возможности, использования альтернативных средств.

Клемастин (Тавегил, табл. 1мг, амп. 0,1%-2,0мл) – высокоэффективный антигистаминный препарат сходный по действию с дифенгидрамином. Обладает высокой антихолинергической активностью, однако в меньшей степени проникает через ГЭБ. Имеется инъекционная форма препарата, которая может использоваться как дополнительное средство при анафилактическом шоке, ангионевротическом отеке, для профилактики и лечения аллергических и псевдоаллергических реакций, в том числе связанных с переливанием крови. Однако известна гиперчувствительность к клемастину и другим антигистаминным средствам, обладающим сходной с ним химической структурой.

Мебгидролин (Диазолин, табл. 0,1мг) блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы. Оказывает противоаллергическое, противозудное, антиэкссудативное действие. Характерно для мебгидролина холиноблокирующее и местноанестезирующее действие. Седативный эффект слабее, чем у димедрола, но у молодого организма может вызывать возбужденное состояние ЦНС. При приеме могут возникать побочные эффекты: раздражение слизистых ЖКТ, нарушение мочеиспускания, головокружение, сонливость, заторможенность двигательной и психической реакции. Назначается для лечения сенной лихорадки, крапивницы, экземы, кожного зуда, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, кожной реакции после укусов насекомых, бронхиальной астмы (в составе комбинированной терапии).

Мехитазин (Прималан, табл. 5, 10мг) является производным фенотиазина и обладает противоаллергическим, противозудным и противоотечным действием. Антихолинергический эффект выражен слабо. Помимо блокирующего действия в отношении H_1 -гистаминовых рецепторов, препятствует высвобождению из тучных клеток биологически активных веществ, являющихся медиаторами аллергии и воспаления. Не оказывает выраженного влияния на ЦНС. Действие начинается через 30 мин после приема и продолжается в течение 24 ч. Препарат быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ, не проникает через ГЭБ. Прием пищи не влияет на величину абсорбции, но скорость абсорбции несколько снижается.

Назначается при симптоматической терапии круглогодичного и сезонного аллергического ринита, острой и хронической рецидивирующей крапивнице, аллергическом конъюнктивите и атопическом дерматите взрослым и детям старше 6 лет. Курс лечения зависит от характера заболевания. Таблетки принимают не разжевывая, запивают водой.

При беременности и в период грудного вскармливания мехитазин назначают с особой осторожностью, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск возникновения побочных действий у плода или ребенка. Пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует соблюдать осторожность. При приеме мехитазина с холинолитиками, бенздиазепинами, «типичными» антидепрессантами и нейролептиками возможно усиление побочных эффектов.

Прометазин (Пипольфен, др. 10 и 25мг, амп. 50мг-2мл) – выраженное влияние на ЦНС определило его применение при синдроме Меньера, хорее, энцефалите, морской, воздушной болезни и как противорвотное средство. В анестезиологии прометазин используется как компонент литических смесей для потенцирования наркоза.

Хлоропирамин (Супрастин, др., табл. 25мг, ампл. 20мг/мл 1,0-2,0мл) – один из самых широко применяемых седативных антигистаминных препаратов. Обладает значительной антигистаминной активностью, периферическим антихолинергическим и умеренным спазмолитическим действием. Эффективен в большинстве случаев для лечения сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита, отека Квинке, крапивницы, атопического дерматита, экземы, зуда различной этиологии. Парентеральная форма препарата применяется для лечения острых аллергических состояний, требующих неотложной помощи.

Для хлорпирамина характерен широкий диапазон используемых терапевтических доз, быстрое наступление эффекта и кратковременность (в том числе и побочного) действия. Он не накапливается в сыворотке крови, поэтому не вызывает передозировку при длительном применении. Хлоропирамин может комбинироваться с неседативными H_1 -блокаторами с целью увеличения продолжительности противоаллергического действия. Препарат обладает высокой доказанной эффективностью, а наличие различных лекарственных форм, в том числе и для парентрального введения, и невысокая стоимость обуславливает широкое применение его при ведении фармакотерапии.

Ципрогептадин (Перитол, табл. 4мг, сироп 40мг-100,0мл) наряду с антигистаминным обладает значительным антисеротониновым действием. Часто его назначают при некоторых формах мигрени, демпинг-синдроме и как средство повышающее аппетит при анорексии различного генеза. Является препаратом выбора при холодовой крапивнице.

Накопленный клинический опыт использования антигистаминных средств I поколения позволяет акцентировать внимание практикующих врачей на их слабые стороны:

- конкурентный тип блокады гистаминовых рецепторов с быстрой обратимостью обуславливает кратковременный клинический эффект этих средств;
- назначение антигистаминных средств I поколения нередко ограничено наличием нежелательных побочных эффектов (седативного, центрального, ан-

тихолинергического), что ограничивает их использование у пациентов с аллергическими заболеваниями, занятых на производстве, требующих повышенного внимания и памяти, быстрой физической и психической активности (водители транспорта, научные работники и т.п.);

- многообразное влияние клинических факторов, определяющих широкий спектр противопоказаний к использованию этих средств (беременность, период лактации, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, низкое артериальное давление, гиперплазия предстательной железы, индивидуальная повышенная чувствительность к препарату и пр.).

Опыт, накопленный при применении антигистаминных средств I поколения, позволил в дальнейшем разработать препараты однонаправленного действия – II поколение антигистаминных средств.

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

Второе поколение антагонистов гистаминовых H_1 -рецепторов было разработано для обеспечения эффективное лечение аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы при снижении числа побочных эффектов, связанных с применением препаратов I поколения. В 1977 г. появились первые сообщения о препарате терфенадине, в последующие годы стали применяться и другие антигистаминные средства, впоследствии их и назвали H_1 -антагонистами гистаминовых рецепторов II поколения.

Характерной особенностью антигистаминных средств II поколения было то, что они, оказывая выраженный антигистаминный эффект, не имеют заметного центрального действия, почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами, длительный прием улучшает качество жизни пациента и не вызывает психомоторных нарушений. В терапевтических дозах не оказывают антагонистического действия по отношению к таким медиаторам, как ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин и, вследствие этого, не дают многочисленных побочных эффектов, свойственных H_1 -антагонистам I поколения.

Наиболее общими фармакодинамическими свойствами, характеризующими средства II генерации, являются: высокая специфичность, высокое сродство к H_1 -рецепторам, быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия. Пролонгация может достигаться не только за счет высокого связывания с белками плазмы крови, способности к кумуляции, но и с образованием активных метаболитов в организме, а также за счет их замедленного выведения. Выявленный минимальный седативный эффект при их использовании в терапевтических дозах связан с тем, что, хотя они почти не проникают через ГЭБ, у некоторых, особенно чувствительных лиц, может наблюдаться умеренная сонливость, которая редко бывает причиной отмены препарата.

Антигистаминные средства II поколения не только препятствуют развитию эффектов гистамина, но и ингибируют простагландины, триптазу, лей-

котриены, интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13), фактор некроза опухоли- α , тормозят выделение провоспалительных хемокинов, подавляют адгезию и хемотаксис эозинофилов, IgE-обусловленную активацию базофилов. Благодаря собственно антиаллергическому действию антигистаминные средства II поколения эффективны в ранней и поздней фазе аллергии, что значительно расширяет область их клинического использования.

Ни для одного H₁-антагониста II поколения не описано развитие тахифилаксии. Отсутствие седативного эффекта или чрезвычайно слабые его проявления – одно из важных преимуществ этой группы лекарственных средств. Гистаминоблокаторы II поколения улучшают качество жизни, не изменяют психомоторные, познавательные функции и способности организма, не нарушают функциональные навыки после их приема.

В терапевтических дозах они обладают хорошим профилем безопасности, но при замедлении их метаболизма ферментами печени (CYP3A4 системы цитохрома P450) происходит накопление неметаболизированных продуктов, способных заблокировать калиевые каналы проводящей системы сердца и нарушить сердечный ритм (желудочковая «веретенообразная» тахикардия, удлинение интервала QT, атриовентрикулярной блокады и блокады ножек пучка Гисса). Чаще всего это осложнение возникает у пациентов с нарушениями функции печени.

Вероятность увеличения интервала QT повышена при электролитных нарушениях, у лиц с заболеваниями сердца (ишемия, миокардиты, кардиомиопатии), при возрастании уровня антигистаминных лекарственных средств в крови вследствие передозировки, нарушении, злоупотреблении алкоголем и взаимодействия с некоторыми препаратами. Риск возникновения данного побочного эффекта увеличивается при комбинированном применении с противогрибковыми средствами (кетоконазолом и интраконазолом), макролидами (эритромицином, кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином, пароксетином), при беременности и в период лактации, употребле-

нии грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени. Указанный побочный эффект наиболее характерен для терфенадина и астемизола.

Антигистаминные средства II поколения не имеют парентеральных форм, однако некоторые из них могут применяться в виде растворов и мазевых форм для местного применения. Все антигистаминные средства относятся к быстродействующим, в том числе и метаболизируемые препараты: эбастин, терфенадин, лоратадин, активные метаболиты которых быстро накапливаются в крови. Так концентрация в крови астемизола и его активного метаболита (десметиластемизола) достигает максимума через 4 ч после приема препарата, а постоянная концентрация в плазме крови неизмененного астемизола – через 1 неделю, астемизола вместе с его активным метаболитом – через 4 недели после начала приема. Таким образом, астемизол начинает действовать медленно, и максимальный эффект наступает с запозданием.

Особенности метаболизма и фармакокинетики H_1 -антагонистов II поколения определяют ряд других клинических особенностей действия лекарственных средств. В частности, может отмечаться различная фармакологическая эффективность у разных лиц.

Важной особенностью применения в медицинской практике антигистаминных средств II поколения, особенно при лечении хронических аллергических заболеваний, является возможность превышать общепринятые дозы в 3-4 раза, чем достигаются лучшие результаты. Наиболее высоким профилем безопасности среди антигистаминных средств II поколения обладает эбастин. Активно продолжается дальнейшая разработка средств II поколения. В последние годы в клинической практике стали применяться новые препараты: олопатадин и бепотастин.

Азеластин (Аллергодил, назальный спрей 0,14мг-10,0мл, капли глазные 0,05%-6,0мл) блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, оказывая антигистаминное, противоаллергическое и мембраностабилизирующее действие, снижает

проницаемость капилляров и экссудацию, стабилизирует мембрану тучных клеток, препятствуя высвобождению из них биологически активных веществ (гистамина, серотонина, лейкотриенов, фактор активации тромбоцитов), вызывающих бронхоспазм и способствующих развитию ранней и поздней стадии аллергических реакций и воспаления. При интраназальном введении уменьшает зуд, заложенность носа, чиханье и ринорею. Ослабление симптомов аллергического ринита отмечается в течение 3 ч. Эффект достигает максимума через 4-5 ч и продолжается 12 ч.

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. Препарат является высокоэффективным средством для лечения аллергического ринита и конъюнктивита. Применяемый в виде назального спрея и глазных капель, азеластин практически лишен системного действия, снижает заложенность, чихание, выделение слизи и проявления риноконъюнктивита.

Аквивастин (Семпрекс, капс. 8мг) – препарат с высокой антигистаминной активностью при минимально выраженном седативном и антихолинергическом действии. Антигистаминные эффекты, связанные с блокадой H_1 -рецепторов, проявляются через 30 минут после приема, достигают максимума через 1-2 ч, сохраняются до 6-12 ч. При этом снижается проницаемость капилляров и экссудация, что предупреждает развитие и облегчает симптоматику течения аллергических реакций (сезонного аллергического ринита – насморка, чиханья, зуда, слезотечения).

Особенностью фармакокинетики аквивастина является низкий уровень метаболизма и отсутствие кумуляции. Он предпочтителен в тех случаях, когда нет необходимости постоянного противоаллергического лечения ввиду быстрого достижения эффекта и краткосрочного действия, что позволяет использовать гибкий режим дозирования при аллергическом рините, конъюнктивите, крапивнице и аллергодерматозах различного генеза.

Астемизол (табл. 10мг, суспензия 10мг-5,0мл) – один из самых длительно действующих препаратов группы (период полувыведения его активного метаболита до 20 суток). Ему свойственно необратимое связывание с H_1 -рецепторами. Практически не оказывает седативного действия, не взаимодействует с алкоголем. Поскольку астемизол оказывает отсроченное воздействие на течение заболевания, при остром процессе его применение нецелесообразно, однако может быть оправданно при хронических аллергических заболеваниях. Так как препарат обладает свойством кумулироваться в организме, возрастает риск развития серьезных нарушений сердечного ритма, иногда фатальных. В связи с этими побочными явлениями продажа астемизола в США и некоторых других странах приостановлена.

Бамипин (Совентол, гель 2%-20,0мл, табл. 300мг) предназначен для использования при аллергических поражениях кожи различной этиологии, сопровождающихся зудом, крапивнице, сенной лихорадке, зудящем дерматозе, при укусах насекомых, ожогах медуз, обморожениях, солнечных ожогах, а также термических ожогах легкой степени, аллергии на растительные, животные и химические вещества. Препарат наносят на поверхность кожи тонким слоем, осторожно втирая. Повторно применять через 30 мин или несколько раз в день. Курс лечения индивидуальный, до исчезновения симптомов.

Бепотастин был разработан и утвержден в Японии в 2010 году как пероральный системный препарат для лечения аллергических ринитов. Впоследствии при местном применении была обнаружена его более высокая активность для лечения зуда, связанного с аллергическим конъюнктивитом (применяют 1,5% офтальмологический раствор для закапывания по 1 капле в пораженный глаз 2 раза в день). Являясь антагонистом H_1 -рецепторов, препарат рекомендуется применять местно для лечения зуда, связанного с аллергическим конъюнктивитом у пациентов от 2-х лет и старше. Раствор бепотастина при закапывании в глаз начинает действовать более быстро, чем его пероральная форма. Офтальмологический раствор эффективен в снижении интенсивности глазного зу-

да по истечению 15 минут (начало действия через 3 минуты) и до 8 ч. Отсутствуют сравнительные исследования офтальмологического раствора бепотастина с другими антигистаминными средствами для лечения аллергического конъюнктивита, и, в то же время, не существует каких подтверждений того, что он обладает какими-либо преимуществами перед другими офтальмологическими H_1 -антигистаминными препаратами.

Бепотастин близок по структуре с другими антигистаминными средствами относящимся к группе этаноламинов, обладает местной активностью, является прямым антагонистом H_1 -рецепторов и ингибитором освобождения гистамина из тучных клеток. Бепотастин минимально всасывается при местном применении, выводится почками в неизмененном виде. Не отмечено побочных реакций и лекарственного взаимодействия с другими группами лекарственных веществ.

Среди побочных эффектов, выявленных при применении бепотастина у 25% зарегистрированы незначительные нарушения вкуса. Другие отмечаемые побочные эффекты включали: раздражение глаз, головную боль и назофарингит (2-5%). Бепотастин обладает тератогенным действием и относится к препаратам категории C, поэтому его следует использовать с осторожностью в период беременности и лактации. С учетом местного применения, препарат минимально попадает в системный кровоток, не взаимодействуют с изоферментами цитохрома P450, соответственно, значительных лекарственных взаимодействий не обнаружено.

Биластин – новый лекарственный препарат, блокирующий H_1 -гистаминовые рецепторы, внедрен в клиническую практику 2011 году в ряде стран. При приеме внутрь показал себя как высокоэффективное лекарственное средство для лечения аллергических ринитов и крапивницы. Препарат обладает антигистаминным и антиаллергическим спектром действия. Однократный прием в дозе 20 мг намного эффективнее подавляет аллергический ринит и крапивницу чем другие препараты этой генерации. Последующие исследования в

клинике смогут установить профиль безопасности препарата, антихолинергические эффекты, наличие или отсутствие психомоторных эффектов, возможность применения для водителей, в том числе появление или отсутствие сердечно-сосудистых эффектов, эффективность в отношении риноконъюнктивита (сезонного и круглогодичного) и крапивницы. Проведенные последние исследования на основании тестов психомоторного воздействия и субъективных тестов оценки сонливости свидетельствуют об отсутствии у биластина влияния на ЦНС. Препарат не взаимодействует с бензодиазепинами и алкоголем, что позволяет считать его клинически перспективным с хорошим профилем безопасности.

Диметинден (Фенистил, табл. 2,5мг, гель 0,1%-20,0мл, капли 0,1%-10,0мл внутрь, аэрозоль 10мл, капли 15мл) наиболее близок к антигистаминным средствам I поколения, однако отличается от них значительно меньшей выраженностью седативного и холинолитического эффекта, обладает более высокой противоаллергической активностью и длительностью действия. Являясь блокатором H₁-гистаминовых рецепторов, диметинден конкурентно блокирует гистамин, высвобождаемый тучными клетками и связывается с незанятыми им H₁-гистаминовые рецепторы. В связи с этим препарат наиболее эффективен для предупреждения аллергических реакций немедленного типа или их усиления в связи с высвобождением новых порций гистамина. Он блокирует также эффекты других медиаторов (серотонина, брадикинина), участвующих в патогенезе аллергических реакций.

Диметинден значительно снижает повышенную проницаемость капилляров. Обладает слабым антихолинергическим и седативным эффектом. После приема внутрь таблетки пролонгированного действия начало эффекта отмечается через 30 (15-45) мин, продолжительность действия до 8-12 ч. При местном применении (гель) начало действия через несколько минут, максимальный эффект через 2-4 ч. Показано его назначение перед приемом пищи, при эндогенном кожном зуде, аллергодерматозах, аллергическом рините, пищевой и лекар-

ственной аллергии. Можно препарат применять наружно при зудящих дерматозах и легких солнечных ожогах.

Обладая выраженным противозудным действием, препарат назначается при укусах насекомых, которые могут вызывать сильный отек, боль и покраснение в области укуса, при инфекционных сыпях (ветряная оспа, розовый лишай, чесотка). Диметинден является препаратом выбора во время беременности при зудящих дерматозах из-за большого опыта его применения, особенно в первом триместре беременности, однако не рекомендуется назначать кормящим матерям.

При приеме диметиндена может отмечаться головокружение, головные боли, сухость во рту и в горле. Пациентам, деятельность которых требует повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (вождение автомобиля, работа с механизмами), принимать препарат не рекомендуется. При наружном применении следует избегать длительной инсоляции участков кожи, обработанных гелем.

Левакабастин (Гистимет, глазные капли 0,05%-4,0мл, назальный спрей 50мкг/мл-15мл) прием в виде глазных капель снижает покраснение и отек век и слезотечение если вводить по 1 кап в каждый конъюнктивальный мешок 2 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 3-4 раз в сутки. При отсутствии лечебного эффекта в течение 3 дней лечение необходимо прекратить. Максимальный курс лечения - 4 нед/год. Показаниями к назначению является наличие гистаминозависимого аллергического конъюнктивита или (в виде спрея) аллергического ринита (устраняет чихание и зуд в полости носа). При местном применении в системный кровоток попадает в незначительном количестве и не оказывает нежелательных воздействий на ЦНС и сердечно-сосудистую системы.

Лоратадин (Кларитин, табл. 10мг, сироп 0,1%-120мл, гель) длительно блокирует гистаминовые рецепторы, подавляя высвобождение гистамина и лейкотриена C₄ из тучных клеток. Препарат относится к противоаллергическим

препаратам пролонгированного действия, выборочно блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, снижает проницаемость капилляров, снимает спазм гладких мышц, предупреждает образование отека клетчатки, мягких тканей, появление зуда. После приема внутрь лоратадин быстро всасывается, максимальная концентрация в крови отмечается через 1 ч после приема. Лоратадин практически полностью метаболизируется в печени под влиянием изоэнзима CYP3A4. В результате интенсивного метаболизма при первом прохождении через печень образуется активный метаболит – дескарбоэтоксилоратадин, который по своей антигистаминной активности намного превосходит исходное соединение. Лоратадин и его активный метаболит в последующем инактивируются с помощью конъюгации и выводятся из организма с мочой и калом, могут экскретироваться с грудным молоком.

Противоаллергическое, антиэкссудативное и противозудное действие препарата проявляется уже через 30-60 мин после приема. Максимальный эффект отмечается через 8-12 ч и сохраняется до двух суток. При местном применении лоратадина в виде назального геля снижается отечность слизистой оболочки, экссудация, жжение и зуд, восстанавливается проходимость носа и дыхание. Антигистаминная активность лоратадина выше чем у астемизола и терфенадина вследствие большей прочности связывания с периферическими H_1 -рецепторами, поэтому применять препарат целесообразно при сезонном и круглогодичном аллергическом рините, аллергическом конъюнктивите для устранения симптомов этих заболеваний (слезотечений, серозных и слизистых выделений из носа, чихания, зуда и жжения слизистой оболочки носовой полости, покраснения, отека и зуда конъюнктивы).

Лоратадин можно назначать при хронической идиопатической крапивнице, других аллергических заболеваниях кожи и слизистых. Препарат лишен седативного эффекта, не потенцирует действие алкоголя. Лоратадин практически не взаимодействует с другими лекарственными средствами, не обладает кар-

диотоксическим действием и является одним из самых покупаемых препаратов II поколения, что вполне объяснимо и логично.

Олопатадин (Опатанол, капли глазные 0,1%-5,0мл) – селективный блокатор гистаминовых H₁-рецепторов, также ингибирует высвобождение провоспалительных медиаторов из тучных клеток, играющих центральную роль в патогенезе аллергических заболеваний глаз, выход TNF-а из конъюнктивальных эпителиальных клеток, но не оказывает влияния на α-адренорецепторы, холинорецепторы, допаминовые и серотониновые рецепторы. Препарат оказывает выраженное противоаллергическое действие, поэтому в медицинской практике применяется в основном в офтальмологии для лечения аллергического ринита и конъюнктивита. Олопатадин облегчает симптомы аллергического ринита и конъюнктивита и является хорошей альтернативой и дополнением к основной терапии данных заболеваний. Многочисленными исследованиями показано заметное улучшение эффективности такого комбинированного лечения без существенного увеличения побочных эффектов.

Терфенадин (Бронал, табл. 60мг) – первый антигистаминный препарат, лишенный угнетающего действия на ЦНС, синтезирован в 1977 году в результате изучения типов гистаминовых рецепторов, особенностей структуры рецепторов и действия имеющихся H₁-блокаторов. Терфенадин избирательно блокирует периферические гистаминовые H₁-рецепторы, предупреждает вызываемые гистамином спазмы гладкой мускулатуры, в т.ч. бронхоконстрикцию у больных астмой, расширение капилляров и повышение их проницаемости. Снижает развитие ангионевротического отека тканей, эритемы и зуда. Эффект проявляется через 1-2 ч после приема, достигает максимума к 3-4 ч и сохраняется более 12 ч. При аллергическом рините облегчает и уменьшает частоту чиханья, ринорею, зуд и слезотечение. Обладает слабым холинолитическим эффектом, не оказывает угнетающего действия на ЦНС. Ослабляет выраженность бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой и гипервентиляцией легких. Повышение уровня терфенадина в крови (при заболеваниях печени, при одновре-

менном применении других лекарственных препаратов, при передозировке и т.д.) может сопровождаться удлинением интервала QT, так как блокируются калиевые каналы проводящей системы. В настоящее время терфенадин используется все реже, что связано с выявленной у него повышенной способностью вызывать фатальные аритмии, ассоциированные с удлинением интервала QT (torsade de pointes).

Показано применение терфенадина при сезонном аллергическом рините, аллергическом конъюнктивите, хронической идиопатической крапивнице, атопической экземе, контактном дерматите, сыпи. Препарат снимает зуд, связанный с поражением печени, аллергические реакции, обусловленные приемом лекарственных веществ и пищевых продуктов, укусами насекомых. Может применяться для профилактики аллергических реакций на введение рентгеноконтрастных препаратов.

Хифенадин (Фенкарол, табл. 25, 50мг) обладает меньшей антигистаминной активностью, чем дифенгидрамин, однако характеризуется и меньшим проникновением через ГЭБ, что определяет более низкую выраженность его седативных свойств. Наличие слабо выраженных седативных свойств обуславливает упоминание рядом авторов о данном препарате как антигистаминном средстве I поколения.

Хифенадин не только способен блокировать гистаминовые H_1 -рецепторы, но снижает содержание гистамина в тканях за счет угнетения фермента диаминооксидазы. Препарат не обладает адрено- и холиноблокирующей активностью. Может использоваться при развитии толерантности к другим седативным антигистаминным препаратам. Целесообразно его назначать при поллинозах, острой и хронической крапивнице, сенной лихорадке, аллергических конъюнктивитах и ринитах.

Эбастин (Кестин, табл. 10мг) блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы длительное время. Считается, что его антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч за счет образования активных метаболитов, которые также бло-

кируют рецепторы. Предупреждает индуцированные гистамином спазмы гладкой мускулатуры и повышение сосудистой проницаемости. Эбастин не вызывает значительного антихолинергического и седативного эффектов. Не отмечено его влияния и на продолжительность интервала QT на ЭКГ даже после приема дозы 80мг. Выраженное противоаллергическое действие наступает после приема эбастина внутрь через 1 ч и продолжается в течение 48 ч. Рекомендуется применять препарат не более 5 дней для лечения аллергического ринита (сезонного, круглогодичного), идиопатической хронической крапивницы, аллергического конъюнктивита. Не рекомендуется его назначать беременным и кормящим, одновременно с кетоконазолом, макролидами, непрямыми антикоагулянтами, этанолом и этанолсодержащими препаратами.

Антигистаминные средства II поколения хорошо абсорбируются из ЖКТ, приём с пищей замедляет абсорбцию лоратадина. Не проникают через ГЭБ, метаболизируются чаще гидролизом. Лоратадин практически полностью метаболизируется в печени под влиянием изофермента CYP3A4. Выводятся препараты данного поколения почками и через кишечник.

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

В последнее время созданы антигистаминные средства III поколения, обладающие значительной селективностью, действующие только на периферические H_1 -гистаминорецепторы, не влияющие на когнитивные и психомоторные функции организма и сопоставимые с плацебо в отношении сонливости.

Принципиальное отличие средств III поколения от других поколений в том, что они являются активными метаболитами антигистаминных средств, преимущественно II, реже – I поколения. При их создании внимание уделялось получению и выделению активных метаболитов антигистаминных средств ранних поколений, обладающих выраженной антигистаминной активностью, с хорошими клиническими эффектами, но лишенных известных побочных свойств, характерных для препаратов I (седативного) и II (кардиотоксического) поколения. Средства III поколения быстро всасываются и распределяются в органах-мишенях, обладают высокой биодоступностью, имеют длительный период полувыведения, обеспечивающий возможность приема один раз в сутки. Антигистаминное действие начинается через 30-60 минут после перорального приема и продолжается в течение 24 ч и более. Отсутствие тахифилаксии, необходимости изменения дозы у пациентов с нарушенной функцией печени и почек, выраженная противовоспалительная активность и большой аффинитет к гистаминорецепторам являются явными преимуществами перед антигистаминными средствами II поколения.

Антигистаминные средства III поколения действуют только на периферические H_1 -гистаминорецепторы и способны стабилизировать мембрану тучных клеток. Для них характерно дополнительное противоаллергическое действие, связанное со снижением экспрессии молекул адгезии, подавлением аллерген-индуцированного бронхоспазма, выделения ИЛ-8 из эпителиальных клеток – снижение бронхиальной гиперреактивности.

Таблица 3. Фармакологическая характеристика антигистаминных средств III поколения

Препарат	Дезлоратадин	Левосцитеризин	Фексофенадин	Цетиризин
Т-макс, ч	3	0,9	1,2	0,8
Начало действия, ч	0,5-3	1	1-2	1-1,5
Т-полувыведения, ч	27	8	11-15	7
Продолжительность действия, ч	24	24	24	24
Путь элиминации почки/печень, %	41/47	85/13	12/80	70/10

Средства III поколения не проникают через ГЭБ, не вызывают седативного эффекта и побочных эффектов со стороны ЦНС, не вызывает когнитивных и психомоторных изменений, не усиливают эффект алкоголя, снотворных, антидепрессантов, могут применяться людьми, чья работа требует повышенного внимания. Главной особенностью антигистаминных средств III поколения является неспособность влиять на интервал QT, и поэтому они не оказывают кардиотоксического действия.

При приеме антигистаминных средств III поколения с лекарственными средствами различных групп не отмечено клинически значимого взаимодействия между ними. Применение антигистаминных средств III поколения более оправдано при проведении долговременной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления: круглогодичный аллергический ринит, сезонный аллергический ринит (конъюнктивит) с длительностью сезонных обострений более 2 недель, хроническая крапивница, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, ранний атопический синдром у детей.

Особенности метаболизма и фармакокинетики H₁-антагонистов III поколения определяют ряд клинических эффектов действия данной группы лекар-

ственных средств. Так, у разных лиц часто отмечается различная фармакологическая эффективность одного и того же препарата, которую связывают с индивидуальными особенностями метаболизма. Сравнительный мета-анализ применения антигистаминных средств II и III генерации при лечении холодовой аллергической реакции доказал преимущество применения средств III генерации.

Дезлоратадин (Эриус, табл. 5мг, сироп 0,5 мг/мл-120мл) является самым мощным из существующих антигистаминных препаратов, обладающим в терапевтических дозах антигистаминным, противоаллергическим и противовоспалительным действием, не оказывает седативного эффекта (не проникает через ГЭБ). Его сродство к H_1 -рецепторам в 25-1000 раз превышает таковое для других H_1 -блокаторов. В терапевтических дозах препарат обладает выраженным антигистаминным, противоаллергическим и противовоспалительным действием, угнетает продукцию провоспалительных медиаторов и цитокинов, уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает спазм гладкой мускулатуры. Доказано, что дезлоратадин угнетает каскад различных реакций, лежащих в основе развития аллергического воспаления, таких как выделение провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, выделение провоспалительных хемокинов (туморнекротического фактора), продукцию супероксидного аниона активированными полиморфноядерными нейтрофильными гранулоцитами, адгезию и хемотаксис эозинофилов, экспрессию молекул адгезии, продукцию Р-селектина, IgE-зависимое выделение гистамина, простагландина D2 и лейкотриена C4. Таким образом, дезлоратадин кроме антигистаминной активности обладает выраженным противовоспалительным действием. Максимальная концентрация препарата в крови отмечается через 1,5-3,5 ч, антигистаминное действие проявляется уже через 30 мин после приема.

Дезлоратадин достоверно облегчает симптомы у пациентов с сезонным аллергическим ринитом с сопутствующей бронхиальной астмой, оказывая противовоспалительное действие на слизистую оболочку бронхов, приводя к улучшению течения бронхиальной астмы, сохранению ОФВ1 и уменьшению

потребности приемов β_2 -агонистов. Эффективность препарата для данной категории пациентов сопоставима с применением монтелукаста. Более 91% пациентов принимавших участие в клинических испытаниях дезлоратадина оценивают его эффективность как отличную и хорошую, более 98% считают, что препарат обладает отличной или хорошей переносимостью. В двойных слепых плацебо контролируемых рандомизированных исследованиях доказано, что при аллергических ринитах дезлоратадин эффективно устраняет назальные и неназальные симптомы через сутки после приема в дозе 5 мг. В отличие от других антигистаминных средств, дезлоратадин обеспечивает стабильное статистически значимое уменьшение отечности и заложенности носа.

Преимущество дезлоратадина перед другими антигистаминными средствами доказаны в клинических испытаниях при аллергических ринитах и идиопатической крапивнице, включая несколько многоцентровых двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие около 48 тысяч пациентов. Дезлоратадин не оказывает седативного и антихолинергического эффектов, не вызывает удлинения интервала QT и не приводит к развитию аритмий, не вступает в клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами, алкоголем, грейпфрутовым соком и пищей. Дезлоратадин хорошо переносится пациентами всех возрастных групп, что позволяет увеличивать его дозу до 20 мг при лечении трудно поддающуюся другими способами лечения хронической крапивницы, включая пожилых. На сегодняшний день дезлоратадин является самым безопасным антигистаминным лекарственным средством.

Левосетиризин (Ксизал, табл. 5мг, капли 5 мг/мл-20,0мл). Появлению на фармацевтическом рынке препарата левосетиризин способствовало углубленное изучение фармакокинетики цетиризина. Показано, что препарат является рацемической смесью двух изомеров, левосетиризина и декстросетиризина. Характерно особенностью H_1 -гистаминового рецептора является то, что с рецептором преимущественно связываются левовращающие изомеры. Аффин-

ность и продолжительность связи с рецептором у левоцетиризина почти в два раза выше, чем у цетиризина.

Выраженная связь с H_1 -рецептором послужили основанием применения левоцетиризина как самостоятельное противоаллергическое лекарство с хорошей предсказуемостью антигистаминного действия. Препарат быстро абсорбируется, обладает почти 100% биодоступностью в малом объеме распределения, минимально метаболизируется, не взаимодействует с системой цитохрома CYP450. Кроме прямого действия (антигистаминного) левоцетирин, как и другие средства III поколения, в терапевтических дозах обладает противовоспалительным действием, подавляет индуцированную миграцию трансэндотелиальных эозинофильных гранулоцитов через клетки дермы и легких, высвобождение молекул адгезии сосудистого эндотелия I типа, снижает сосудистую проницаемость, блокирует реакцию на контакт с гистамином. Данные ЭКГ не показали влияния левоцетиризина на интервал QT. Действие препарата начинается через 10-15 минут после приема однократной дозы у 50% пациентов, через 1ч – у 95%, эффект сохраняется в течение суток. Прием препарата предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, оказывает антиэкссудативное, противозудное действие. Левоцитирин практически не обладает антихолинергической и антисеротониновой активностью. Прием в терапевтических дозах не оказывает седативного действия.

В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность левоцетиризина. Так, доза 5мг принятая пациентами с сезонным или круглогодичным аллергическим ринитом снижает выраженность общих симптомов, значительно повышает качество жизни на протяжении всего периода исследования без проявлений тахифилаксии. При контролируемом контакте пациентов с аллергеном (пыльцой луговых трав) было показано, что левоцетирин и фексофенадин имели одинаковое время начала действия, уменьшали заложенность носа. Через 24 ч после приема препаратов появлялась достоверная эффективность левоцетиризина по сравнению с фексофенадином, что ука-

зывает на большую продолжительность действия. Левоцетиризин эффективнее дезлоратадина купировал симптомы аллергического риноконъюнктивита, и через 24ч после однократного приема выраженность симптомов была достоверно ниже в группе левоцетиризина.

Проведенные рандомизированные исследования эффективности и безопасности применения левоцетиризина у 306 детей с круглогодичным аллергическим ринитом, а также исследования связанные со здоровьем и качеством жизни, показали, что прием левоцетиризина эффективен в дозе 5мг в день в течение 4 недель в возрасте от 6 до 12 лет. В группе левоцетиризина значительно улучшилась общая оценка симптомов заболевания через 2 и 4 недели в сравнении с плацебо. Левоцетиризин также обеспечивал значительно большее улучшение качества жизни по сравнению с плацебо уже после 2 недель, частота НЛР значительно не отличалась от группы плацебо. Отмечено, что препарат хорошо переносился.

Наиболее целесообразно применять левоцетиризин для симптоматического лечения круглогодичного и сезонного поллиноза, аллергического ринита и конъюнктивита (зуд, чиханье, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы), крапивницы, в том числе хронической идиопатической крапивницы, аллергических дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями.

Левоцетиризин назначается взрослым и детям в возрасте старше 6 лет в дозе 5 мг (1 таблетка) в сутки, а детям до 2-х лет в форме капель (10 капель на прием). Таблетки надо запивать небольшим количеством воды. Продолжительность лечения от 1 до 3-6 недель. При лечении хронической крапивницы и аллергического ринита дозу препарата можно увеличить, препарат может приниматься до года. Пожилым и пациентам с почечной недостаточностью необходима коррекция режима дозирования. Среди побочных эффектов отмечается головная боль, сонливость, повышенная утомляемость.

Фексофенадин (Телфаст, табл. 120, 180мг) представляет собой активный метаболит терфенадина. Фексофенадин не подвергается в организме метаболи-

ческим превращениям, его кинетика не меняется при нарушениях функции печени и почек. Он не вступает ни в какие лекарственные взаимодействия, не оказывает седативного действия и не влияет на психомоторную деятельность. В связи с этим препарат разрешен к применению лицам, деятельность которых требует повышенного внимания. Исследование влияния фексофенадина на величину QT, как в эксперименте, так и в клинике, показало полное отсутствие кардиотропного действия при использовании высоких доз или при длительном приеме. Наряду с максимальной безопасностью данное средство демонстрирует способность купировать симптомы сезонного аллергического ринита, хронической идиопатической крапивницы и конъюнктивита. Таким образом, особенность фармакокинетики, профиль безопасности, высокая клиническая эффективность делают фексофенадин наиболее перспективным из антигистаминных препаратов в настоящее время.

Фармакологическое действие фексофенадина проявляется через 30 мин после перорального приема, длительность действия до 24 ч. После 28 дней приема фексофенадина не наблюдалось привыкания, а при приеме препарата в интервале доз 10-180мг отмечается дозозависимый эффект. Концентрация препарата в крови достигает максимума в течение первых часов. Фексофенадин не подвергается метаболизму в печени, его обнаруживают в моче в основном в неизменённом виде.

Клинические испытания фексофенадина показали, что даже двух- и трехкратное превышение средней терапевтической дозы препарата не вызывает седативного эффекта. В исследованиях, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, была показана высокая противогистаминная активность и клиническая эффективность у пациентов с различными аллергическими заболеваниями, в том числе при хронической рецидивирующей крапивнице после приема внутрь, взрослым и детям от 12 лет и старше при аллергическом рините и сенной лихорадке по 120мг/сут однократно, при крапивнице – 180 мг/сут однократно. Препарат редуцирует симптоматику ринита, мгновенно снижает

чихание и другие симптомы ринита во всех исследованных групп пациентов уже через 2 дня. На основании данных исследований рекомендовано применение фексофенадина для лечения сезонных ринитов.

Цетиризин (Зиртек, табл. 10мг, капли 1%-10,0мл, 20,0мл для приема внутрь, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 4 мг/мл-2,0мл) – высокоселективный антагонист периферических H_1 -рецепторов. Препарат является активным метаболитом гидроксизина, обладает гораздо менее выраженным седативным действием. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противоэкссудативным действием. Влияет на раннюю стадию аллергических реакций, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления на поздней стадии аллергической реакции, уменьшает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов. Устраняет кожную реакцию на введение гистамина, специфических аллергенов, а также на охлаждение при холодовой крапивнице. Снижает гистаминоиндуцированную бронхоконстрикцию при бронхиальной астме легкого течения.

Цетиризин почти не метаболизируется в организме, хотя скорость его выведения зависит от функции почек. Характерной особенностью препарата является высокая способность проникновения в кожу и, соответственно, высокая эффективность при кожных проявлениях аллергии. Цетиризин ни в эксперименте, ни в клинике не показал какого-либо аритмогенного влияния на сердце. Цетиризин в отличие от других гистаминоблокаторов выводится преимущественно в неизмененном виде почками (70%) и с желчью (10%), поэтому нет необходимости коррекции дозы при нарушении выделительной функции печени, но требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

Применение цетиризина обосновано с позиций доказательной медицины. Он способен снижать риск развития бронхиальной астмы, не вызывает тахифилаксии не обладает седативными свойствами и, помимо собственно противоаллергического эффекта, оказывает противовоспалительное действие и выраженный противозудный эффект, поэтому может использоваться длительными не-

прерывными курсами (до 18 мес), Важным преимуществом цетиризина является практически отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий. Наличие у препарата такой формы выпуска, как капли для перорального применения делает возможным применять его в педиатрической практике. Обще-принятая доза цетиризина для лечения хронической крапивницы – 5 мг в сутки, В последние годы появились сообщения, что для улучшения эффективности проводимого лечения целесообразно увеличить дозу препарата до 20 мг в сутки, при этом не отмечено развитие побочных эффектов.

Цитеризин, после обработки результатов исследования ЕТАС, стал первым антигистаминным препаратом, одобренным американской Food and Drug Administration (FDA) для применения у детей с 6 месяцев для терапии круглогодичного аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА АНТИГИСТАМИННЫХ СРЕДСТВ

Показания к применению антигистаминных средств

- аллергический ринит;
- конъюнктивит;
- риноконъюнктивит;
- поллиноз;
- крапивница, в том числе холодовая;
- ангионевротический отёк;
- аллергические дерматозы;
- анафилактический шок и сывороточная болезнь;
- аллергические и псевдоаллергические реакции на лекарственные средства, пищевые продукты, косметику, домашнюю пыль, укусы насекомых.

При острых аллергических заболеваниях препараты выбора – антигистаминные средства, применяемые парентерально и обеспечивающие быстрый клинический эффект. В этом случае используют такие препараты, как дифенгидрамин, хлоропирамин, т.е. блокаторы H_1 -рецепторов I поколения. Препараты этой группы применяют не более 7-10 дней, поскольку при более длительном использовании их эффективность снижается, в то время как возрастает вероятность проявления побочных эффектов.

При лёгком течении острых аллергических заболеваний (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, локализованная крапивница), когда допустимо применение пероральных лекарственных форм, предпочтение отдают блокаторам H_1 -рецепторов II и III поколения.

Противопоказания к применению антигистаминных средств

- гиперчувствительность;
- эпилепсия;
- закрытоугольная глаукома;

- синдром ночного апноэ;
- заболевания нижних отделов дыхательных путей;
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения);
- воспалительные заболевания пищеварительного тракта;
- печёночная недостаточность;
- желтуха;
- предрасположенность к задержке мочи;
- выраженная почечная недостаточность;
- гипертрофия предстательной железы;
- беременность;
- кормление грудью;
- неонатальный период (диметинден) и состояние недоношенности (дифенгидрамин);
- детский возраст до года (сироп клемастина), до 2 лет (лоратадин, прометазин), до 5 лет (сироп дезлоратадина), до 6 лет (таблетки клемастина), до 12 лет (акривастин, таблетки дезлоратадина, фексофенадин)
- пожилой возраст (прометазин).

Взаимодействие антигистаминных средств

Антигистаминные средства I поколения усиливают действие этанола, седативных и снотворных препаратов, транквилизаторов и других средств, угнетающих ЦНС, потенцируют эффекты м-холинолитиков и антигипертензивных препаратов. Мехитазин не изменяет действия этанола. Барбитураты ускоряют элиминацию антигистаминных средств I поколения и снижают их активность. Антигистаминные средства I поколения при длительном применении могут снизить клиническую эффективность глюкокортикоидов, антикоагулянтов и НПВС, метаболизирующихся в печени. Антигистаминные средства I поколения могут усиливать эффекты стимуляторов ЦНС у новорождённых и детей младшего возраста.

Ингибиторы МАО усиливают антихолинергическое и угнетающее ЦНС действие антигистаминных средств I поколения.

На фоне приема антигистаминных средств I поколения трициклические антидепрессанты и антихолинергические лекарственные средства увеличивают риск повышения внутриглазного давления.

β -адреноблокаторы повышают (взаимно) концентрацию в плазме антигистаминных средств I поколения (возможны выраженное снижение артериального давления, аритмии, необратимая ретинопатия, поздняя дискинезия).

Хинидин повышает вероятность кардиодепрессивного действия антигистаминных средств I поколения. Некоторые блокаторы H_1 -рецепторов I поколения потенцируют эффекты эпинефрина и норэпинефрина.

Этанол усиливает угнетающее действие акривастина на ЦНС, но не влияет на эффекты эбастина и дезлоратадина.

Ингибиторы CYP3A4 (в том числе кетоконазол и эритромицин), а также ингибиторы CYP2D6 (например, циметидин) повышают концентрацию лоратадина в крови.

Эбастин не рекомендуют назначать одновременно с кетоконазолом и эритромицином вследствие повышения риска удлинения интервала QT. Совместное применение левоцетиризина с макролидами или кетоконазолом не ведёт к достоверным изменениям на ЭКГ.

При совместном введении фексофенадина с эритромицином или кетоконазолом концентрация антигистаминного препарата в плазме увеличивается в 2-3 раза, что связано, по-видимому, с увеличением его абсорбции в ЖКТ или сокращением выведением с желчью либо с желудочно-кишечной секрецией, однако это не сопровождается усилением побочных эффектов.

Приём антацидов содержащий Al^{3+} или Mg^{2+} за 15 мин до приёма фексофенадина приводит к снижению его биодоступности, поэтому необходимый интервал между приёмом этих препаратов – не менее 2 ч.

Применение антигистаминных средств в особых ситуациях

Антигистаминные средства не рекомендуют использовать во время беременности (левоцетиризин), в I триместре беременности (азеластин, диметинден), а также в период лактации (азеластин, левоцетиризин). Применение некоторых антигистаминных средств возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и новорождённого (лоратадин, фексофенадин). Дифенгидрамин и мебгидролин во время беременности применяют с осторожностью под строгим контролем.

Таким образом, выбор отдельных антигистаминных препаратов осуществляют на основании:

- клинического состояния пациента;
- течения и тяжести аллергического заболевания;
- соотношения эффективности и безопасности препарата;
- направленности и выраженности изменения качества жизни пациента в зависимости от проводимой терапии;
- фармакоэкономической обоснованности проводимой терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ СРЕДСТВ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Аллергический ринит

В соответствии со стандартами лечения острого аллергического ринита или обострения хронического аллергического ринита используют следующие антигистаминные средства:

- антигистаминные средства I поколения: хлоропирамин, клемастин, мебгидролин, хифенадин – курсами от 10 дней по 1 таблетке 2-3 раза в день;
- антигистаминные средства II поколения (лоратадин, эбастин) по 1 таблетке в день в течение 10-28 дней;
- антигистаминные средства III поколения (цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин) по 1 таблетке 1 раз в сут;
- топические антигистаминные препараты (азеластин по 2 дозы 2 раза в день).

Применение в клинической практике антигистаминных средств I поколения оправдано тем, что эти препараты выпускают в растворах для инъекций, что позволяет их использовать при острых и тяжёлых ситуациях. Так, при выраженных клинических проявлениях аллергического ринита в начале заболевания можно применять, например, хлоропирамин, клемастин парентерально по 2 мл 1-2 раза в сутки.

Применение в клинической практике антигистаминных средств II и III поколения имеет преимущества перед антигистаминными средствами I поколения, поскольку они достаточно эффективно подавляют как острую, так и хроническую фазу аллергического воспаления. Благодаря этому эффективно уменьшают клинические проявления аллергического ринита.

При обострении заболевания целесообразно комбинировать топические и системные антигистаминные средства.

Крапивница

Антигистаминные средства – препараты выбора для лечения острых или хронических форм аллергической крапивницы.

Критерии выбора антигистаминных средств при аллергической крапивнице, как и при аллергическом рините: клинические проявления, характер течения и степень тяжести заболевания, лекарственный анамнез и т.д.

Препаратами выбора служат антигистаминные препараты II поколения: лоратадин или эбастин по 10 мг/сут; либо препараты III поколения: фексофенадин (по 120-180 мг/сут), дезлоратадин (по 5 мг/сут), левоцетиризин (по 5 мг/сут), цетиризин (по 10-20 мг/сут).

При отсутствии необходимого эффекта применения указанных антигистаминных средств возможно повышение дозы антигистаминных препаратов III поколения в 2 и более раза.

В стандарты лечения острой или обострения хронической аллергической крапивницы включены также следующие антигистаминные средства: клемастин (внутри по 1 мг 2 раза в сут, парентерально по 2 мг 2 раза в сут), хлоропирамин (внутри по 25-50 мг/сут, парентерально по 20-40 мг/сут).

Клиническая эффективность антигистаминных препаратов выше, когда они адаптированы к суточному ритму высыпаний у каждого пациента (хронотерапия).

Ангионевротический отёк

Дополнительно для купирования приступа ангионевротического отёка показаны антигистаминные препараты I поколения: хлоропирамин или дифенгидрамин по 1 мл парентерально.

После купирования ангионевротического отёка возможно применение антигистаминных средств II либо III поколения.

Для профилактики вероятного ангионевротического отёка возможно назначение инъекционных форм антигистаминных препаратов I поколения.

Анафилактический шок

Прием препаратов I поколения эффективен примерно у 65-70% пациентов с явлениями крапивницы или ангионевротического отека Квинке, в качестве дополнительного симптоматического лечения, но на фоне стабилизации артериального давления (систолическое 90 мм рт.ст. и выше). Супрастин, Тавегил и Клемастин введенные парентерально предотвращают дальнейшее воздействие гистамина, чем способствуют купированию уже развившихся проявлений анафилактического шока.

Препараты II поколения (Лоратадин, Астемизол) и III поколения (Цетиризин, Фексофенадин) не имеют парентеральных форм, что ограничивает их применение в ургентных ситуациях, но позволяет использовать эти препараты для профилактики рецидива.

Если лечение антагонистами H_1 -рецепторов эффективно, дозу препарата необходимо снижать постепенно во избежание обострения заболевания. Иногда при сочетании анафилактического шока с определенными типами крапивницы и ангионевротического отека назначают дополнительный прием инъекционных форм H_2 -гистаминоблокаторов (фамотидина, ратинидина).

Бронхиальная астма

С появлением антигистаминов II и III поколения изменилось представление о месте их в терапии бронхиальной астмы у детей. В дополнение к блокаде H_1 -рецепторов современные препараты могут оказывать эффекты стабилизации мембраны тучной клетки, антагонизма лейкотриенов, улучшения регуляции β_2 -адренорецепторов, ингибирование аккумуляции эозинофилов. Все это определяет возможность их позитивного воздействия на течение бронхиальной астмы у детей.

В программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" показано, что назначение антигистаминных средств целесообразно при легком течении заболевания, при сезонной астме или астме, вызванной фи-

зической нагрузкой. Показанием для использования блокаторов H₁-рецепторов II и III поколения является сочетание заболевания с аллергическим ринитом.

В частности, доказана высокая эффективность Эриуса в лечении пациентов с бронхиальной астмой и сезонным аллергическим ринитом, сопоставимая с эффективностью монтелукаста.

На фоне терапии Лоратадином у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом к 28-му дню статистически и клинически происходит значимое уменьшение всех симптомов ринита и улучшение показателей функции внешнего дыхания.

ОРВИ

Оказывают подсушивающее действие на слизистые оболочки:

- Фенирамин (Avil):
 - + парацетамол + аскорбиновая кислота (Fervex).
- Прометазин (Pipolphen, Diprazin):
 - + парацетамол + декстрометорфан (Coldrex Nite).
- Хлоропирамин (Suprastin):
 - + парацетамол + аскорбиновая кислота (Antigrippin);
 - + парацетамол + псевдоэфедрин (Theraflu, Antiflu);
 - + биклотимол + фенилэфрин (Hexapneumine);
 - + фенилпропаноламин (CONTAC 400);
 - + фенилпропаноламин + ацетилсалициловая кислота (HL-cold).
- Дифенгидрамин (Dimedrol).

Для подавления кашля:

- Дифенгидрамин (Dimedrol);
- Прометазин (Pipolphen, Diprazin).

Для коррекции нарушений сна:

- Дифенгидрамин (Dimedrol):
 - + парацетамол (Efferalgan Nightcare).

СПИСОК ЦИТИРОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Вдовиченко В.П. Фармакология и фармакотерапия, Мн., Зималето, 2011, 816

Горячкина Л.А., Моисеев С.В. Роль дезлоратадина (Эриуса) в лечении аллергических заболеваний. Клиническая фармакология и терапия. № 5, 2001; 10: 79-82.

Гущин И.С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H₁-антигистаминных препаратов // Лечащий врач, 2009, № 5.

Клиническая фармакология по Гудмэну и Гилману / Под общ. ред. А.Г. Гилмана, Дж.Хардман и Л.Лимберд / Пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – 1648 с.

Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Левахина, В.И.Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.

Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. – Вып. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1376 с.

Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010., – 1216.

Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Под ред. акад. РАМН Р.М. Хаитова. М., 2000. – 118 с.

Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. М.: Литтерра, 2007. – 504 с.

Российский терапевтический справочник / Под. ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 880 с.

Ambros–Rudolph C.M. Dermatoses of pregnancy – clues to diagnosis, fetal risk and therapy. Annals of Dermatology, 2011, V2, N3, 265–275.

Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. Clin. Ther., 2009., V.31, N. 5 921-944.

Belsito DV. Second-generation antihistamines for the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Drugs Dermatol*. 2010,V9, N.5, 503-512.

Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin*. 2004, V.20. N.12, 1959–1965.

Compalati E., Baena-Cagnani R., Penagos M. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int. Arch. Immunol*. 2011, V.156, N.1,1.

Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet*. 2008; V47, N. 4, 217-230.

DuBuske L. Desloratadine for chronic idiopathic urticaris a review of clinical efficacy. *Am J Clin Dermatol* 2007, V8. N.5, 271-283.

Ferrer M, Sastre J, Jáuregui I, Dávila I, Montoro J, del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, Valero A. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, V.21, sup 3, 34-39.

Holgate ST. Considerations on third generation antihistamines. *Clin Exp Allergy*. 2002 , V32, N.2, 179-185.

Jauregui I, Garcia-Lirio E, Soriano AM, Gamboa PM, Antepara I An overview of the novel H₁-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Exper Rev Clin Immunol* 2012, V8, N1, 33-41.

Kaliner MA. Azelastine and olopatadine in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009, V.103, N.5, 373-380.

Kavosh E.R., Khan D.A., Second generation H₁-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review. *Am.J.Clin.Dermatol.*, 2011,V.12, N.6, 361-376.

Kłós K, Kruszewski J, Kruszewski R, Sulek K. The effect of 5-days of cetirizine, desloratadine, fexofenadine 120 and 180 mg, levocetirizine, loratadine treatment on the histamine-induced skin reaction and skin blood flow-a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PolMerkurLekarski.*, 2006, V.125, N.21, 449-453.

Meltzer EO, Garadi R, Laforce C, et al. Comparative study of sensory attributes of two antihistamine nasal sprays: olopatadine 0.6% and azelastine 0.1% Allergy Asthma Proceedings. 2008., V.29, N.6, 659–668.

Milgrom H, Kittner B, Lanier R, Hampel FC. Safety and tolerability of fexofenadine for the treatment of allergic rhinitis in children 2 to 5 years old. Ann Allerg Asthma Im. 2007., V.99, N.4, 358–363.

Montoro J, Mullol J, Dávila I, Ferrer M, Sastre J, Bartra J, Jáuregui I, del Cu-
villo A, Valero A. Bilastine and the central nervous system J Investig Allergol Clin
Immunol. 2011;21 Suppl 3., 9-15.

Nickels AS, Dimov V, Wolf R. Pharmacokinetic evaluation of olopatadine for
the treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. Expert Opin Drug Metab Toxicol.
2011, V.12, N.7, 1593-1599.

Simons F.E., Simons R.J. Histamine and H₁-antihistamins celebrating a century
of progress/ J Allergy Clin. Immunol., 2011, V.128, N.6, 1139-1150

Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D,
Church DS, Dimitrov V, Church MK. The effectiveness of levocetirizine and de-
sloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria.
J.Allergy.Clin.Immunol., 2010,V. 125., N.3, 676-688.

Stevenson J, Cornah D, Evrard P. Long-term evaluation of the impact of the
H₁-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive, and psychomotor de-
velopment of very young children with atopic dermatitis. Pediatric Research. 2002;
V.52, N.2, 251–256.

Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Effects of bepotastine, cetirizine,
fexofenadine, and olopatadine on histamine-induced wheal-and flare-response, seda-
tion, and psychomotor performance. Clin Exp Dermatol. 2004, V.29, N.5, 526-532.

Weinstein M.E., Wolff A.H., Bielory L. Efficacy and tolerability of second-
and third-generation antihistamine in the treatment of acquired cold urticaria: a meta-
analysis. Ann. Alergy Asthma Immunol., 2010., V.104, N.6., 518-522.

Учебное издание

Хоменко Александр Игнатьевич
Подобед Валентин Михайлович

Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия:
АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА
учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В.М. Подобед

Подписано в печать 21. 03. 2012. Формат 60x84/16. Бумага потребительская.
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 3,12. Уч.- изд. л. 2,27. Тираж 100 экз. Заказ 150.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул.П. Бровки, 3.

