

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

**Е.Н. Скепьян  
И. В. Василевский**

**Клинико-фармакологические особенности  
применения антигистаминных  
лекарственных средств в практике педиатра**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2015

УДК 615.218-053.2 (075.8)  
ББК 52.81 я73  
С43

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 26.11.2014 г., протокол № 3

### **Рецензенты**

Д-р мед. наук, проф. В.А. Кувшинников  
Канд. мед. наук, доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и проф-патологии БелМАПО Т.В. Барановская

### **Скепьян, Е.Н.**

С43 Клинико-фармакологические особенности применения антигистаминных лекарственных средств в практике педиатра: учеб.-метод. пособие / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский. - Минск : БГМУ, 2015. – 49 с.

ISBN

Представлены данные о патогенезе, типах аллергических реакций, видах рецепторов к гистамину, об особенностях назначения противоаллергических лекарственных средств с учетом их фармакокинетики, фармакодинамики, в зависимости от возраста пациентов, нарушений функции печени, почек, взаимодействий с лекарственными средствами.

Предназначено для студентов 6 курса педиатрического и лечебного факультетов по учебной дисциплине «Клиническая фармакология».

УДК 615.218-053.2 (075.8)  
ББК 52.81 я73  
С43

ISBN 000-000-000-000-0 ©

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет

©

**ТЕМА.** Лекарственные средства и рецепторы. Клиническая фармакология противоаллергических лекарственных средств. Механизмы развития поллиноза, анафилаксии, лекарственного анафилактического шока.

Общее время занятия 7 часов.

### **МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ**

Аллергию называют одной из болезней цивилизации, и каждый год количество пациентов, у которых ее диагностируют, увеличивается на 5%. По прогнозам ВОЗ, XXI век станет веком дальнейшего развития аллергической патологии, а сегодня распространенность аллергических заболеваний уже достигла масштабов эпидемии среди детского и взрослого населения. В клинической практике врач вне зависимости от специальности неизбежно сталкивается с различными проявлениями аллергических заболеваний, со случаями непереносимости лекарственных препаратов, пищевых продуктов, с необычными реакциями на химические вещества. В связи с этим квалифицированному врачу необходимо обладать знаниями из смежных дисциплин об этиопатогенезе, проведении диагностического и дифференциально-диагностического поиска, знать алгоритм оказания врачебной, в том числе экстренной помощи пациентам с аллергической патологией.

**Цель занятия.** На основании полученных знаний по фармакокинетике, фармакодинамике, механизме действия и побочных эффектах противоаллергических средств, уметь обоснованно проводить рациональную, дифференцированную терапию заболеваний, при которых необходимо назначение соответствующих групп лекарственных средств.

#### **Задачи занятия.**

1. Студенты должны знать клинико-фармакологическую классификацию противоаллергических лекарственных средств, основные их фармакокинетические характеристики, влияние на фармакокинетику препаратов возраста ребенка, физиологических и патологических состояний организма.

2. Закрепить знания о показаниях и противопоказаниях к применению, режиме дозирования противоаллергических лекарственных средств, взаимодействии лекарственных средств других фармакологических групп с противоаллергическими средствами.

3. Студенты обязаны иметь представление о побочных эффектах, их профилактике и коррекции, а также принципах контроля за эффективностью и безопасностью проводимого лечения с участием противоаллергических лекарственных средств у детей.

4. Студенты должны уметь выбирать наиболее эффективные и безопасные препараты противоаллергических лекарственных средств исходя с одной стороны из фармакодинамики, особенности фармакокинетики, лекарственного взаимодействия, побочных эффектов, а с другой — из характеристики патологического процесса, варианта течения заболевания, степени нарушения функций организма, возраста и пола ребенка, наличия сопутствующей патологии (особенно влияющей на элиминацию лекарств).

5. Студенты должны научиться проводить объективный контроль за эффективностью и безопасностью противоаллергических лекарственных средств, анализировать фармакокинетические параметры лекарственных препаратов и осуществлять расчет разовых и курсовых доз на основании полученных данных.

6. Студенты должны определять оптимальный путь введения противоаллергических лекарственных средств, их назначения с учетом характера патологического процесса, времени приема и состава пищи, возраста, прогнозировать, предупреждать и выявлять на ранних стадиях развития побочные эффекты антигистаминных лекарственных средств, избегать нерационального назначения лекарственных средств, полипрагмазии в лечении больных детей.

7. Студенты обязаны уметь выписывать противоаллергические лекарственные средства в рецептах.

8. При курации пациентов студенты должны информировать родителей больных детей о характере действия назначаемых им лекарственных средств,

правилах приема, возможных побочных эффектах.

### **Требования к исходному уровню знаний.**

Успешное изучение темы по дисциплине «Клиническая фармакология» учитывает наличие приобретенных студентом знаний и умений по разделам следующих дисциплин:

- **из общей химии:** основы химической термодинамики, химической кинетики и катализа, буферные растворы и системы, расчет pH;

- **из медицинской биологии и общей генетики:** молекулярно-генетический и клеточный уровни организации, генетические основы развития биологического вида, генетическая патология и ее проявления, экология;

- **из биологической химии:** структура, функция, метаболизм белков, липидов, углеводов, биохимия мышечной, соединительной, нервной тканей, биохимия крови, водно-минеральный обмен, биохимические процессы в здоровом и больном организме, значение биохимических показателей в диагностике патологических состояний, особенности биохимических процессов заболеваний детского возраста;

- **из нормальной физиологии:** роль реактивности организма в возникновении заболеваний, особенности реактивности детского организма, физиология кровообращения, дыхания, пищеварения, эндокринной, выделительной систем, центральной и периферической нервной системы, крови и лимфатической системы;

- **из патологической физиологии:** повреждение клетки, нарушения белкового, жирового, углеводного и минерального обмена, расстройства местного и общего кровообращения, иммунопатологические процессы, аллергия, воспаление, патология органов дыхания, пищеварения, эндокринной, выделительной систем, центральной и периферической нервной системы, крови и лимфатической системы;

- **из микробиологии, вирусологии, иммунологии:** микробная флора и вирусы, вызывающие заболевания у детей, иммунная система ребенка, антигены, специфические и неспецифические факторы защиты организма;

**-из общей гигиены и военной гигиены:** влияние внешней среды па возникновение и течение патологических процессов, санитарно-гигиенические нормы окружающей среды, воды и пищи;

**-из фармакологии:** общие вопросы фармакологии, фармакокинетика и фармакодинамика лекарств, лекарственные средства, регулирующие функции центральной и периферической нервной системы, лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания, сердечно-сосудистую, пищеварительную системы, антимикробные, противовирусные и противопаразитарные средства, гормональные, витаминные препараты, средства, применяемые для коррекции системы гемостаза;

**-из педиатрии:** принципы обследования ребенка, основы семиотики, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой, респираторной, пищеварительной, эндокринной систем, болезней почек и мочевыводящих путей, крови и кроветворных органов, костно-мышечной и соединительной ткани, клиника, диагностика и неотложная медицинская помощь при угрожающих жизни состояниях, недоношенный ребенок, болезни новорожденных и уход за ними;

**- из иммунологии:** органы, клетки, молекулы иммунной системы, аллергия гиперчувствительность, развитие иммунной системы у детей;

**-из инфекционных болезней:** общие вопросы инфектологии, кишечные инфекции и инвазии, острые респираторные вирусные инфекции, вирусные гепатиты, трансмиссивные инфекции, инфекционные заболевания, протекающие с преимущественным поражением центральной нервной системы;

**-из детской хирургии:** асептика, антисептика, механические повреждения, травматический шок, хирургическая инфекция, острая хирургическая патология у детей, хирургический сепсис;

**- из акушерства и гинекологии:** физиология и патология беременности, детская гинекология.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин.**

1. Особенности сбора аллергологического анамнеза и порядок направления больных к аллергологу.
2. Типы гиперчувствительности.
3. Специфические методы диагностики аллергических заболеваний.
4. Дифференцированная диагностика аллергических заболеваний.
5. Клинические проявления лекарственной и инсектной аллергии, крапивницы и отёка Квинке.
6. Анафилактический шок, варианты видов течения, клиническая классификация анафилактического шока в зависимости от его степени тяжести.
7. Профилактика лекарственной аллергии.
8. Врачебная тактика и медико-социальная экспертиза при аллергических заболеваниях

#### **Контрольные вопросы по теме занятия.**

1. Классификация аллергических реакций, виды и локализация гистаминовых рецепторов.
2. Классификация, механизм действия и клинико-фармакологическая характеристика противоаллергических лекарственных средств.
3. Показания, противопоказания к применению противоаллергических лекарственных средств.
4. Побочные эффекты противоаллергических лекарственных средств и их профилактика, показания, противопоказания к их применению у детей, взаимодействие с другими группами лекарственных препаратов.
5. Особенности использования противоаллергических лекарственных средств в педиатрической практике (расчет возрастной дозы, длительность применения, выбор формы выпуска препарата).
6. Анафилаксия, лекарственный анафилактический шок. Лечение анафилактического шока (алгоритм оказания помощи).

**Выпишите в рецептах:**

1. Антигистаминное лекарственное средство для приема per os двухмесячному ребенку с atopическим дерматитом.
2. Антигистаминное лекарственное средство ребенку 8 лет для лечения аллергического ринита.
3. Пациенту 3 лет с atopическим дерматитом антигистаминное лекарственное средство, являющееся активным метаболитом лоратадина.
4. Ребенку 8 месяцев с отеком Квинке стероидное противовоспалительное лекарственное средство.
5. Ребенку 12 лет с atopическим дерматитом антигистаминное лекарственное средство, являющееся активным метаболитом терфенадина.
6. Пациенту с аллергическим ринитом 7 лет антигистаминное лекарственное средство, являющееся активным метаболитом цетиризина.
7. Пациенту 14 лет с хроническим гепатитом «В» (фиброз 2 степени) антигистаминное лекарственное средство.
8. Ребенку 2 лет с пищевой аллергией неседативное антигистаминное лекарственное средство.
9. Неседативное антигистаминное лекарственное средство пациенту с рецидивирующей крапивницей, одновременно принимающему кларитромицин.
10. Ребенку 2 лет с atopическим дерматитом антигистаминное лекарственное средство 1-го поколения с противозудным действием на 14 дней.
11. Стероидное противовоспалительное лекарственное средство ребенку с анафилактическим шоком.

## **Учебный материал**

### **Стадии аллергической реакции**

### **Псевдоаллергические реакции**

### **Классификация аллергических реакций**

В 1906 г. С.Р. Pirquet предложил использовать термин «аллергия» (от греч. *allos* - другой и *ergon* - действие) для обозначения измененной реактивности организма в виде толерантности или повышенной чувствительности. В настоящее время аллергию рассматривают как иммунопатологический процесс, характеризующийся гиперчувствительностью сенсibilизированного организма к повторному воздействию аллергена.

В патогенезе любого типа аллергической реакции условно выделяют три стадии: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую.

В иммунологическую стадию аллергической реакции в ответ на поступление в организм антигена происходит выработка специфических антител.

В патохимическую стадию при повторном поступлении антигена происходит его взаимодействие со специфическими антителами или рецепторами Т-лимфоцитов. В результате этого происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов с освобождением медиаторов аллергии (далее БАВ): гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов, лейкотриенов и др.

В патофизиологическую стадию освободившиеся из гранул тучных клеток и базофилов биологически активные вещества оказывают неблагоприятное воздействие через клеточные рецепторы на окружающие ткани. Результатом этого является гиперергическое воспаление.

Клиническая картина псевдоаллергических реакций - напоминает аллергические заболевания, но имеет иные механизмы развития. Важнейшим отличием псевдоаллергии от аллергии является отсутствие специфической сенсibilизации организма и иммунологически опосредованной дегрануляции тучных клеток. Для псевдоаллергической реакции характерны патохимическая и патофизиологическая стадии (отсутствует иммунологическая фаза). Дегрануляция базофилов и тучных клеток развивается в результате воздействия гиста-

минолибераторов (некоторых пищевых продуктов: рыба, бананы, земляника; а также лекарственных средств: некоторых противомикробных препаратов, не-селективных НПВС, йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ). Псевдоаллергические реакции, в отличие от истинной аллергии, могут развиваться при первом контакте с гистаминолибератором.

В 1968 г. G. Ge11 и К. Coombs предложили классификацию различных типов аллергических реакций, согласно которой выделяется **четыре основных типа иммунопатологических реакций**:

Для гиперчувствительности **I типа** (немедленного типа) характерна выработка специфических антител класса IgE в ответ на поступление в организм антигена (сенсibilизация). При повторном поступлении антигена происходит его взаимодействие с IgE, фиксированными на тучных клетках и базофилах, в результате этого происходит дегрануляция тучных клеток и освобождение БАВ. Клиническими формами данного типа реакций являются аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма, анафилактический шок.

Развитие гиперчувствительности **II типа** связано с цитотоксичностью, обусловленной реакцией аллергена с антителами класса IgM и IgG на поверхности клетки-хозяина с последующей активацией комплемента, разрушением клетки и развитием аллергического воспаления с вовлечением цитотоксических лимфоцитов, фагоцитов и др. БАВ. Клиническими формами данного типа иммунопатологических реакций являются аутоиммунные заболевания, некоторые варианты лекарственной непереносимости.

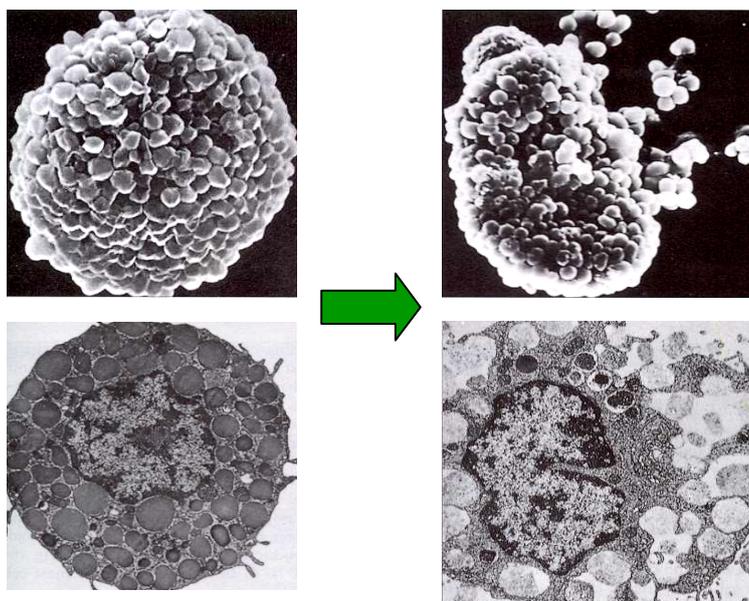
Имунопатологические реакции **III типа** характеризуются формированием в циркулирующей крови иммунных комплексов (далее - ЦИК), образованных антигеном, антителами класса IgG с последующей активацией комплемента, с последующей фиксацией ЦИК на клеточных мембранах эндотелия сосудов и активизацией фагоцитоза. Реакции III типа встречаются при иммунокомплексном гломерулонефрите, геморрагическом васкулите.

В основе **IV типа** аллергической реакции лежит клеточно-опосредованная гиперчувствительность замедленного типа (далее ГЗТ). Ее реализации способ-

ствует взаимодействие сенсibilизированных (цитотоксических) Т-лимфоцитов со специфическими антигенами, следствием которого является активация Th<sub>2</sub>-лимфоцитов и выделение каскада цитокинов, вызывающих клеточно-опосредованное аллергическое воспаление (без участия антител). Клиническими примерами ГЗТ являются туберкулиновая проба Манту, контактный дерматит, реакции отторжения трансплантата.

### **Подтипы гистаминовых рецепторов**

Гистамин является важнейшим медиатором аллергических реакций, образуется из аминокислоты гистидина, находится преимущественно в связанном состоянии, в гранулах тучных клеток, но может выделяться базофилами, гистамин-эргическими нервными клетками, Свободный гистамин обладает высокой физиологической активностью, стимулируя гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы, участвует в возникновении практически всех основных симптомов ранней фазы аллергической реакции IgE опосредованные реакции немедленного типа. Некоторое количество гистамина содержится в ЦНС, где он играет роль нейромедиатора.



**Рисунок. 1. Дегрануляция тучных клеток.**

Выброс гистамина и др. БАВ (рис. 1) происходит при взаимодействии ал-

лергена с IgE, фиксированными на поверхности мембраны тучной клетки. Биологический эффект гистамина осуществляется посредством активации клеточных поверхностных специфических рецепторов, сопряженных с G-белками (G protein-coupled receptors — GPCRs). Известно 4 типа рецепторов гистамина (H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>- и H<sub>4</sub>-рецепторы), сопряженных с соответствующими типами GPCRs -белков: G<sub>q</sub>, G<sub>s</sub> и др. Активация H<sub>1</sub>-рецептора сопровождается активацией **ядерного фактора - NF-kB, ответственного за транскрипцию молекул межклеточной адгезии и цитокинов**. Повышение уровня активированного NF-kB обнаруживается у больных аллергическими заболеваниями.

Опосредованные эффекты гистамина с участием **H<sub>1</sub> - рецепторов** сопровождаются повышением сосудистой проницаемости, бронхоспазмом, зудом, тахикардией, усилением активности Th<sub>1</sub> клеток, усилением выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, активацией эпителия, вазоконстрикцией, сужением просвета кишечника за счет сокращения гладкой мускулатуры (таблица 1).

**Таблица 1**

**Подтипы гистаминовых рецепторов (H<sub>1</sub>-H<sub>4</sub>)**

Подтип рецепторов	G – белки и вторичные передатчики	Локализация рецепторов
H <sub>1</sub>	G <sub>4/11</sub> Иноз(1,4,5)P <sub>3</sub> * (↑); ДАГ ** (↑)	Гладкие мышцы бронхов, кишечника, артерий, вен, капилляры, сердце, нейроны ЦНС
H <sub>2</sub>	G <sub>3</sub> ц АМФ (↑)	Париетальные клетки слизистой оболочки желудка, сердце, гладкие мышцы артерий, миометрий, нейроны ЦНС, тучные клетки, базофильные и нейтрофильные лейкоциты, Т-лимфоциты, жировая ткань нейтрофильные
H <sub>3</sub> *** (H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub> , H <sub>3c</sub> )	G <sub>i</sub> ц АМФ (↓)	Нероны ЦНС, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система, верхние дыхательные пути
H <sub>4</sub>	G <sub>i</sub> ц АМФ (↓)	Кишечник, селезенка, тимус, иммуноактивные клетки (Т-клетки, нейтрофилы, эозинофилы)

\* - Инозитол (1,4,5) трифосфат, \*\* - 1,2 – Дифцилглицерол, \*\*\* - Пресинаптические рецепторы (Харкевич. Фармакология 2006г).

С участием **H<sub>2</sub>-рецепторов** осуществляется экстравазкулярная регуляция тонуса гладкой мускулатуры матки, кишечника. Эффект гистамина при воздействии на этот тип рецепторов проявляется бронходилатацией, усилением

желудочной секреции, ингибированием выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, активацией Т–супрессоров, вазодилатацией и т.д.

**H<sub>3</sub>-гистаминовые** рецепторы в основном сосредоточены в ЦНС, на пресинаптических нервных окончаниях, на мембранах тучных клеток. На сегодняшний день существуют очень скудные и противоречивые сведения о локализации H<sub>4</sub> гистаминовых рецепторов (см. таблицу 1).

## **АНТИГИСТАМИННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Для лечения аллергических заболеваний используют блокаторы H<sub>1</sub>-рецепторов, которые не снимают эффекты гистамина, а предупреждают их развитие. Для удобства клинического применения их подразделяют на антигистаминные средства первого и второго поколения.

К блокаторам гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов **1 поколения** относятся: хлоропирамин (супрастин.), дифенгидрамин (димедрол), клемастин (тавегил), мебгидролин (диазолин), фенирамин; прометазин (пипольфен), квифенадин (фенкарол), азеластина гидрохлорид (аллергодил).

К блокаторам гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов **2 поколения и их метаболитам** относятся: акривастин, диметинден (фенистил), цетиризин (зиртек, зодак, парлазин, аллеркапс), эбастин (кестин), лоратадин (klarитин), деслоратадин (зриус), фексофенадин (телфаст, фексофакс), левоцетиризин (ксизал, парлазин-нео, левозина).

Антигистаминными ЛС с **антисеротониновой активностью** являются: секвифенадин (бикарфен); ципрогептадин (перитол).

В 1937 г. (*Staub*), 1942 г. (*Bovet*) был синтезирован первый антигистаминный препарат, а в 1957 г. за синтез и изучение свойств антигистаминных препаратов *Daniel Bovet* получил Нобелевскую премию.

Антигистаминные препараты применяют внутрь для профилактики и лечения аллергического ринита, конъюнктивита, крапивницы, последствий укусов насекомых, при лекарственной, пищевой аллергии, при зудящих дерматозах (острой и хронической крапивнице, атопическом дерматите, контактном

дерматите, экземе). Парентерально назначают - при тяжелых проявлениях аллергии: отеке Квинке, анафилактическом шоке, сывороточной болезни и др. В комбинации с другими препаратами H<sub>1</sub>-блокаторы применяются для предупреждения осложнений при переливании компонентов крови, проведении рентгеноконтрастного исследования, для профилактики укачивания (1 поколение антигистаминных препаратов).

### **Антигистаминные лекарственные средства 1 поколения**

**Антигистаминные лекарственные средства 1 поколения** липофильны, быстро всасываются при приеме внутрь, проникают через ГЭБ, плацентарный барьер, в материнское молоко. Мекгидролин и квифенадин принимают после еды, хлоропирамин — во время еды, а клемастин - до еды. Действие большинства препаратов начинается через 30 минут, эффект достигает максимума через 1 – 3 ч. Метаболизируются в печени в основном гидроксилированием и метоксилированием, метилированием (мекгидролин), S - окислением (прометазин), индуцируют микросомальные ферменты печени, выводятся через кишечник и в виде метаболитов почками в течение суток (таблица 2). Назначаются пациентам в таблетках до 2—3 раз в сутки, в виде инъекций 1—2 раза в сутки.

**Таблица 2**

### **Фармакокинетика антигистаминных лекарственных средств 1 поколения**

<b>Препараты</b>	<b>Биодоступность</b>	<b>Связывание с белками крови %</b>	<b>Время достижения C<sub>max</sub>, ч</b>	<b>T<sub>1/2</sub>, ч</b>
Антигистаминные препараты 1 поколения, действующие на периферические и центральные H <sub>1</sub> - гистаминорецепторы				
Дифенгидрамин	50	98-99	1/3 – 2/3	4-10
Клемастин	-	90-95	2-4	1-ая фаза 2,7-4,5; 2-ая фаза – 21-53
Мекгидролин	40-60	-	-	4
Прометазин	-	65-90	-	7-14
Хифенадин	-	-	-	4-6
Мехитазин	20	96	3,2 (5мг) 4 (10мг)	18
Хлоропирамин	-	7,9	2	6-8
Антигистаминные препараты 1 поколения, действующие на периферические H <sub>1</sub> - гистаминорецепторы				
Азеластин	40	80-90	7	22

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

В основе эффектов антигистаминных препаратов 1 поколения лежит, прежде всего, их способность блокировать  $H_1$  - рецепторы, а для некоторых препаратов также рецепторы серотонина,  $\alpha$ -адренорецепторы и холинорецепторы.

По степени связывания с рецептором блокаторы  $H_1$  – гистаминовых рецепторов первого поколения уступают гистамину, поэтому они не нарушают его взаимодействия с  $H_1$  – рецептором. В связи с неполным (около 30%) связыванием с  $H_1$ –гистаминовыми рецепторами, конкурентной блокадой  $H_1$  – рецепторов (процесс быстро обратимый) необходимо для достижения клинико-фармакологического эффекта 3-4-х кратное применение препаратов и в более высоких терапевтических дозах. Эффективность препаратов приблизительно одинакова, однако чувствительность пациентов к ним различна. При использовании антигистаминных ЛС более 7-10 дней эффективность их резко снижается из-за развития феномена тахифилаксии. В случае снижения эффективности необходима замена на  $H_1$ -гистаминоблокатор из другой группы.

Антигистаминные ЛС уменьшают или предупреждают вызываемые гистамином: спазм гладкой мускулатуры, увеличение проницаемости капилляров, отек тканей, зуд и гиперемия. Оказывают умеренное противорвотное, седативное, снотворное, местноанестезирующее действие, спазмолитическое действие, блокируют холинорецепторы вегетативных ганглиев (понижают АД). При развившейся аллергии (в поздней фазе аллергической реакции) использование препаратов этой группы в целом показывает меньшую результативность, чем блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов 2 поколения и фармакологически активных метаболитов антигистаминных средств.

Фармакологические эффекты, а также целый ряд **побочных эффектов** блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов **1 поколения** обусловлены их высокой липофильностью, способностью блокировать рецепторы разных типов. В связи с этим могут наблюдаться:

- седативный эффект (при применении высоких доз у детей и в пожилом возрасте может быть парадоксальное возбуждение); головная боль, слабость,

головокружение; экстрапирамидные расстройства (особенно для прометазина), спутанность сознания, депрессия, расстройство сна, тремор, судороги, потливость, миалгии, парестезии; нарушение координации движений;

- как результат антихолинергического действия препаратов: сухость слизистых оболочек полости рта, носа, глотки, сгущение бронхиального секрета, затруднение отделения мокроты; редко может быть расстройство, задержка мочеиспускания, ухудшение зрения; повышение внутриглазного давления;

- хинидиноподобное действие на сердечную мышцу: сердцебиения и аритмии, артериальная гипотензия, экстрасистолии;

- местное анестезирующее, противорвотное действие;

- редкие побочные эффекты такие как: расстройства деятельности ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, понос, потеря аппетита, неприятные ощущения в эпигастрии); повышение аппетита; аллергические реакции (включая кожные высыпания, бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактический шок), фотосенсибилизация; нарушение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз), функции печени; выпадение волос.

Особенности действия блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов 1 поколения (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Особенности действия блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов I поколения (Bateman E.D., Bousquet J., Brauntein G.L. Eur. Respir J. - 2001.)

Качество сна ухудшается при терапии седативными антигистаминными ЛС (фрагментированный сон), нарушается сердечный ритм, развивается тка-

невая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ), в связи с этим повышается риск внезапной смерти.

Антигистаминные ЛС **1 поколения** усиливают действие этанола, седативных и снотворных лекарственных средств (далее - ЛС), антидепрессантов; потенцируют эффекты м-холинолитиков (риск повышения внутриглазного давления) и антигипертензивных ЛС. Барбитураты ускоряют элиминацию антигистаминных препаратов 1 поколения и снижают их активность, а хинидин повышает вероятность кардиодепрессивного действия антигистаминных препаратов 1 поколения. Антигистаминные средства 1 поколения при длительном применении могут снизить клиническую эффективность глюкокортикоидов, антикоагулянтов и НПВС, метаболизирующихся в печени.  $\beta$  - адреноблокаторы повышают (взаимно) концентрацию в плазме антигистаминных средств 1 поколения (возможны выраженное снижение АД, аритмии, необратимая ретинопатия). Некоторые блокаторы  $H_1$  - рецепторов 1 поколения потенцируют эффекты эпинефрина и норэпинефрина.

Антигистаминные ЛС первого поколения не используют при гиперчувствительности к ним; во время беременности и кормления грудью (большинство антигистаминных препаратов относятся по FDA к категории В), в состоянии недоношенности (дифенгидрамин); в возрасте до 3 лет (прометазин), до 6 лет (клемастин в таблетках). В связи с возможностью развития парадоксальных эффектов - возбуждения ЦНС и экстрапирамидных расстройств, не рекомендуется использовать в пожилом возрасте прометазин.

С особой осторожностью следует использовать при гипертрофии предстательной железы, задержке мочеиспускания; глаукоме, эпилепсии; заболеваниях печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с пилородуоденальным стенозом, бронхиальной астмой (повышается вязкость бронхиального секрета), у пациентов с гипертиреозом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в т.ч. артериальной гипертензией.

В период лечения запрещается вождение транспорта или выполнение травмоопасных работ вследствие нарушения на момент их приема координа-

ции движений, уровня умственной и физической работоспособности. Предпочтительно их использовать при наличии у пациентов больничного листа, либо в условиях стационара из-за существенного повышения риска травматизма пациентов.

Для лечения аллергического ринита не рекомендовано использовать антигистаминные препараты первого поколения в связи с «риском развития аритмии при превышении рекомендуемой дозы» (Международный консенсус по лечению аллергического ринита (ARIA)).

При лечении аллергических заболеваний у детей следует соблюдать особую осторожность, поскольку у них могут выявляться парадоксальные эффекты возбуждения ЦНС и экстрапирамидные расстройства, синдром ночного апноэ. Более частое возникновение побочных эффектов у детей связано с меньшей массой пациентов и большей вероятностью передозировки.

Согласно рекомендациям FDA (2008г) дифенгидраминсодержащие препараты запрещены у детей в возрасте до 6 лет и ограничено их применение до 12 лет из-за развития кардиотоксических эффектов, которые могут привести к аритмии и остановке сердца вследствие действия препаратов 1 поколения на  $M_2$  и  $M_3$  мускариновые рецепторы, находящиеся в синатриальном и атриовентрикулярном узлах и отвечающие за передачу нервных импульсов от вагуса к сердцу с развитием отрицательных дромотропного и хронотропного эффектов.

Симптомы отравления антигистаминными средствами первого поколения: у детей - мидриаз, сухость во рту; покраснение лица, лихорадка, цианоз, возбуждение, иногда депрессия, галлюцинации, нарушение координации движений, атаксия, атетоз, тремор, гиперрефлексия, тонико-клонические судороги; угнетение сердечной деятельности и дыхания (возможен летальный исход); у взрослых - угнетение ЦНС, сонливость, коллапс, судороги, кома.

**Особенности применения отдельных антигистаминных препаратов первого поколения.**

**Дифенгидрамин** (*Diphenhydramine*).

Хорошо всасывается при приеме внутрь. Проникает через ГЭБ, плаценту,

в материнское молоко. Почти полностью метаболизируется в печени, длительность действия — 4 - 6 ч. Экскретируется с молоком. Полностью выводится из организма преимущественно в виде бензгидрола, конъюгированного с глюкуроновой кислотой, в небольшом количестве — в неизмененном виде.

#### **Клемастин (*Clemastine*).**

После приема внутрь почти полностью всасывается из ЖКТ.  $C_{\max}$  отмечается через 2-4 часа. Продолжительность действия 10-12 часов. Связывание с белками плазмы составляет 90 - 95 %. Проходит через ГЭБ, в небольшом количестве проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Выведение из плазмы – двухфазное. Метаболиты выделяются почками (45 – 65 %).

Внутриартериальное введение Клемастина категорически запрещается!

#### **Квифенадина гидрохлорид (*Quifenadini hydrochloric*).**

В отличие от классических препаратов этой группы, квифенадин активирует фермент диаминооксидазу, который расщепляет до 30% эндогенного гистамина. По противогистаминной активности и длительности действия квифенадин превосходит дифенгидрамин. Квифенадин обладает умеренным противосеротонинным и слабым холинолитическим действием, выраженными противозудными и гипосенсибилизирующими свойствами. Квифенадин обладает низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ.

#### **Хлоропирамин (*Chloropyramine***

Хорошо, проникает через ГЭБ. Около 7,9% препарата связывается плазменными белками. Элиминируется быстрее у детей, чем у взрослых. Выводится в виде метаболитов преимущественно с мочой. Средства, защелачивающие мочу, повышают, а закисляющие - ослабляют терапевтические и побочные эффекты. При приеме препарата перед сном могут усиливаться признаки рефлюкс-эзофагита. Нарушает координацию движений.

#### **Меггидролин (*Mebhydrolin*).**

Быстро абсорбируется из ЖКТ. Терапевтический эффект достигается через 15-30 минут, максимальное действие - через 1-2 часа. Практически не проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени путем метилирования. Вызыва-

ет индукцию микросомальных ферментов печени. Выводится почками. Продолжительность эффекта может достигать 48 ч. Обладает слабым холиноблокирующим действием, не вызывает выраженного седативного и снотворного эффекта.

#### **Прометазин (*Promethazine*).**

Оказывает выраженное седативное, снотворное, антипсихотическое и гипотермическое действие. Предупреждает и успокаивает икоту. Выражено адренолитическое (гипотензивное, жаропонижающее действие), умеренное периферическое и центральное холинолитическое действие, при состояниях, сопровождающихся снижением артериального давления (анафилактическом шоке), его применять опасно. Противорвотное действие прометазина обусловлено центральным антихолинергическим эффектом, а также прямым тормозным эффектом на триггерные хеморецепторные зоны продолговатого мозга. Снижает порог судорожной готовности. Угнетает кашлевой рефлекс, у детей до 2 лет может провоцировать развитие ночного апноэ. Повышает потребность в рибофлавине. Категория действия на плод по FDA - C.

#### **Азеластина гидрохлорид (*Azelastine*).**

Легко всасывается в ЖКТ и со слизистых оболочек дыхательных путей, в следовых количествах определяется в крови при применении в виде глазных капель. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в жидкости и ткани, в грудное молоко. Метаболизируется в печени путем окисления с участием системы цитохрома P<sub>450</sub> (метаболит активный) и выводится почками. Категория действия на плод по FDA — C. Наряду с блокадой H<sub>1</sub>-рецепторов, тормозит дегрануляцию тучных клеток. Применяется при аллергическом рините и конъюнктивите (сезонном и круглогодичном).

Антагонисты H<sub>1</sub>-антигистаминных рецепторов первого поколения выпускаются в таблетках, а также в инъекционных формах (таблица 3).

**Таблица 3**

## Антигистаминные лекарственные средства 1-го поколения

Международное наименование	Форма выпуска	Дозы и кратность приема
1	2	3
Мекбгидролин	драже 0,05 и 0,1 г	Взрослые: 0,05-0,2 г 1-2 раза в день. Дети: от 5 до 10 лет по 0,1 г/сут; - 2 раза/сут
Хлоропирамин	табл. 0,025 г Амп 0,02 г (1 мл): 2% - 1мл	Внутридетям 1 – 6 лет – 0,00,25 г; 6-14 лет – 0,0125 г; старше 14 лет – 0,025 г 3 раза в день. Внутримышечно или внутривенно детям 1-12 мес – 2% раствора 0,25 мл; 1-6 лет – 0,5 мл; 6-14 лет – 0,5- 1,0 мл; старше 14 лет – 1-2 мл 2 раза в сутки.
Дифенгидрамин	Таблетки: 0,05 г Амп:1% - 1,0	Взрослые: 0,03, 0,05 г 3 р/день Внутри 1-3 раза в сутки в разовых дозах детям 6-12 лет 0,015-0,02 г, старше 12 лет 0,03-0,04 г. Парентерально в виде 1% раствора в разовых дозах детям в возрасте 7 – 12 мес 0,3-0,5 мл, 1-3 года по 0,5-1 мл, 4-6 лет по 1,0-1,5 мл, 7-14 лет по 1,5-3,0 мл, старше 14 лет по 3-4 мл.
Клемастин	табл. 0,001 г, сироп (5 мл = 0,0005 г) Амп:0,1% - 2 мл,	Взрослые: по 1 таблетке 2-3 раза/сут. Внутри 2 раза в сутки в разовых дозах детям 6-12 лет по 0,001 г, старше 12 лет по 0,001 г
Ципрогептадина гидрохлорид	Табл.:0,004 г; сироп 0,004 г/10 мл фл. 100 мл	Взр.:0,012 г 2 р/день. Дети: 3–6 лет — 0,006 г/сут (по 1/2 таблетки 3 раза в сутки). Максимально дозу можно повышать до 0,008 г/сут (не более 2 таблеток). Для детей в возрасте 7–14 лет доза составляет 0,012 г/сут (по 1 таблетке 3 раза в сутки).
Прометадина гидрохлорид	Драже: 0,025 г. Амп. 2,5% - 2 мл; 0,05 г (2,0 мл)	Взрослые: 1/2-1 табл 2 раза в день. Дети: 2-5 лет – 0,005-0,01 мг 1-3 раза/сут; 5-10 лет – 0,005-0,015 г 1-3 раза/сут; старше 10 лет и подросткам – 0,005-0,02 г 1-3 раза/сут.
Квифенадин	табл. 0,01; 0,025 и 0,5 г	Взрослые и дети старше 12 лет: по 0,025 г – 0,05 г 2-3 раза/сут. Для детей разовая доза: с рождения до 2 лет – по 0,00125-0,0025 г, от 2 до 3 лет - по 0,005 г; от 3 до 7 лет-по 0,01 г; от 7 до 12 лет - по 0,01-0,015 г. Кратность приема - 2-3 раза/сут

Скепьян, Е.Н. Пищевая аллергия и вопросы профилактики: учеб.- метод. пособие / Е.Н. Скепьян, Н.А Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 27с.

Скепьян, Н.А. Респираторные заболевания: учеб.- метод. пособие / Н.А Скепьян, Е.Н Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 51с.

## Антигистаминные лекарственные средства второго поколения и их активные метаболиты.

С конца 1970-х гг. начался период внедрения в медицинскую практику антигистаминных препаратов «нового» или 2 поколения, которые широко ис-

пользуются в настоящее время в терапии аллергических заболеваний наряду с их активными метаболитами, лишенными седативного эффекта. Существенным отличием антигистаминных ЛС 2 поколения и их метаболитов от 1 поколения является наличие у них не только **H<sub>1</sub>-блокирующего** действия, но и **противоаллергического, противовоспалительного эффектов** за счет ингибирования целого ряда БАВ, цитокинов, интерлейкинов.

Быстро всасываются из ЖКТ. Противоаллергическое действие начинается в среднем через 20 мин и сохраняется до 24 ч. Прием пищи практически не влияет на фармакологические свойства лоратадина, дезлоратадина, цетиризина и левоцетиризина, однако скорость их всасывания несколько снижается. Прием эбастина вместе с жирной пищей ускоряет его абсорбцию, не влияя на время достижения  $C_{max}$  метаболита и не оказывает влияния на клинические эффекты эбастина (таблица 4).

**Таблица 4**

**Фармакокинетика антигистаминных лекарственных средств  
2 поколения и их активных метаболитов**

Препараты	Биодоступность	Связывание с белками крови %	Время достижения $C_{max}$ , ч	$T_{1/2}$ , ч
Антигистаминные препараты II поколения				
Диметинден	70	90	2, 7-12	6 - 11
Цетиризин	-	93	1	7-10
Лоратадин	-	95-97	1	3-20 8,8-92-активный метаболит
Эбастин	-	95	2,6-4	15-19 -активный метаболит
Фармакологически активные метаболиты антигистаминных препаратов				
Левоцетиризин	100	90	0,9	7-10
Фексофенадин	33	60-70	1-3	11-15
Дезлоратадин	-	83-87	2-6	20-30

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

Антигистаминные препараты 2 поколения и фармакологически активные метаболиты не проникают через ГЭБ. Антигистаминные препараты 2 поколения метаболизируются в печени гидролизом (лоратадин), гидроксигированием (дезлоратадин), деалкилированием (до 10% - левоцетиризин). Лоратадин прак-

тически полностью метаболизируется в печени под влиянием изофермента *CYP3A4*. В присутствии ингибиторов этой ферментной системы лоратадин может метаболизироваться изоферментом *CYP2D6*. Минимально метаболизируются в печени цетиризин, левоцетиризин (до 10%). Фексофенадин не подвергается метаболизму в печени. Большинство антигистаминных препаратов 2 поколения выводится почками и через кишечник, цетиризин и левоцетиризин выводятся преимущественно через почки.  $T_{1/2}$  возрастает при приеме: лоратадина - у пожилых людей, у больных с хроническими заболеваниями печени, а также при хроническом алкоголизме; цетиризина - у больных с хроническими заболеваниями почек, у лиц пожилого возраста, у детей в возрасте от 2 до 15 лет  $T_{1/2}$  снижен. Левоцетиризин выделяется с грудным молоком.

**Механизм действия** антигистаминных препаратов 2 поколения и их активных метаболитов связан с наличием  $H_1$ -блокирующего действия, а также с присутствием противоаллергического и противовоспалительного эффектов. Антигистаминные препараты второго поколения и их активные метаболиты способны подавлять адгезию и хемотаксис эозинофилов; IgE-обусловленную активацию базофилов; экспрессию внутриклеточных молекул адгезии (ICAM-1); способны ингибировать простагландины, триптазу, лейкотриены, интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13), ФНО -  $\alpha$ , выделение провоспалительных хемокинов.

Антигистаминные препараты 2 поколения снижают проницаемость капилляров и экссудацию, стабилизируют мембраны тучных клеток и препятствуют высвобождению из них БАВ, вызывающих бронхоспазм и способствующих развитию ранней и поздней стадии аллергического воспаления.

Антигистаминные препараты 2 поколения высокоселективны к  $H_1$ -рецепторам. Благодаря их липофобности эти ЛС либо не проникают через ГЭБ, либо проникают в низких концентрациях, не оказывают в терапевтических дозах седативного и других эффектов на ЦНС, не вызывают привыкания при длительном применении, не снижают умственной и физической трудоспособности, не обладают миелорелаксирующими эффектами, поэтому могут при-

меняться амбулаторно при аллергическом рините, дерматите.

Длительность курсового лечения антигистаминными препаратами 2 поколения и их активными метаболитами не ограничена временем (определяется врачом в каждом конкретном случае). Противовоспалительные эффекты этих средств наиболее отчетливо проявляются при лечении уже в течение 1 месяца приема. Антигистаминные препараты 2 поколения имеют целый ряд преимуществ:

- высокая специфичность и высокое сродство к H<sub>1</sub>-рецепторам;
- быстрое начало действия и отсутствие связи абсорбции с приемом пищи;
- достаточная продолжительность основного эффекта (до 24 ч);
- отсутствие блокады других типов рецепторов (почти не обладают седативным и холинергическим эффектом);
- незначительное проникновение или непроходимость через ГЭБ в терапевтических дозах;
- отсутствие тахифилаксии.

**Побочные эффекты** встречаются значительно реже в сравнении с антигистаминными препаратами 1 поколения. Они не вызывают сухости слизистой оболочки дыхательных путей и могут использоваться в комплексной терапии при лечении БА в сочетании с аллергическим ринитом, атопическим дерматитом. Седативный эффект встречается редко и только у лиц с высокой индивидуальной чувствительностью к ЛС (таблица 5).

**Таблица 5**

**Частота возникновения седативного эффекта при применении антигистаминных лекарственных средств (n=6 000 пациентов)**

<b>I поколение</b>	<b>II поколение</b>
Хлоропирамин - 22%	Терфенадин - 4,8%
Диметинден - 7,8%	Лоратадин - 5%
	Кестин (10 мг.) - 7,2%
	Цетиризин - 18%
	Плацебо - 4%

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

В терапевтических дозах эти ЛС обладают хорошим профилем безопасности. Однако при замедлении их метаболизма ферментами печени (СУР3А4 системы цитохрома Р<sub>450</sub>) происходит накопление неметаболизированных исходных форм, что приводит к нарушению сердечного ритма (кардиотоксический эффект). Такое осложнение может возникнуть у больных с нарушениями функции печени, при одновременном применении макролидов, противогрибковых - производных имидазола, других ЛС и пищевых компонентов, которые тормозят оксигеназную активность СУР3А4 системы цитохрома Р<sub>450</sub>, а также при превышении терапевтической дозы в 2–4 раза. Кардиотоксическое действие (удлинение интервала QT на ЭКГ, развитие веретенообразной желудочковой экстрасистолии, или синдром «пируэта», атриовентрикулярной блокады и блокады ножек пучка Гиса) характерно в большей степени для терфенадина и астемизола (запрещены и изъяты из продажи) и в меньшей степени для лоратадина, эбастина. Редко могут появляться такие побочные эффекты как аллергические реакции, жажда, лихорадка, фотосенсибилизация, повышенная потливость; очень редко — аллопеция (таблица 6).

**Таблица 6**

**Фармакологическое взаимодействие антигистаминных лекарственных средств 2 поколения**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Возникающие эффекты</b>
Антациды	абсорбция <b>фексофенадина</b> снижается
Антибактериальные средства	возможно повышение плазменной концентрации <b>лоратадина</b> при сочетании с <b>эритромицином</b>
Противодиабетические средства	снижается число тромбоцитов при совместном применении <b>бигуанидов</b> и <b>кетотифена</b>
Противогрибковые средства	возможно повышение плазменной концентрации <b>лоратадина</b> <b>кетоконазолом</b>
Противовирусные средства	плазменные концентрации <b>антигистаминных средств</b> повышаются <b>ритонавиром</b>
Противоязвенные средства	возможно повышение плазменной концентрации <b>лоратадина</b> <b>циметидином</b>

Этанол усиливает угнетающее действие акривастина на ЦНС, но не влияет на эффекты эбастина и дезлоратадина. Ингибиторы *СУР3А4* и *СУР2D* (кетоконазол, эритромицин, циметидин, ритонавир) повышают концентрацию лора-

тадина, эбастина и фексофенадина в крови (но не левоцетиризина). Прием  $Al^{2+}$  - или  $Mg^{2+}$  - содержащих антацидов приводит к снижению биодоступности. Миелотоксические ЛС усиливают проявления гематотоксичности цетиризина (см. таблицу 6).

Препараты противопоказаны при гиперчувствительности, беременности и кормлении грудью. Некоторые препараты имеют ограничения по применению у детей: в неонатальном периоде (диметинден с 1 мес, хлоропирамин в растворе для инъекций у детей с 1 мес); в детском возрасте от 6 мес до 1 года (дезлоратадин в сиропе и цетиризин в каплях с 6 мес, хлоропирамин в таблетках у детей с 1 года), в детском возрасте до 2 лет (лоратадин, левоцетиризин), до 12 лет (акривастин, дезлоратадин в таблетках). Рекомендуется отменить лечение не менее чем за 1 нед. до проведения кожной пробы на аллергены. С осторожностью их применяют при печеночной или почечной недостаточности.

Выпускаются эти ЛС только в форме для энтерального приема: в таблетках, сиропе, каплях и применяют, как правило, 1 раз в день.

### **Особенности применения отдельных антигистаминных лекарственных средств 2 поколения**

#### **Диметинден (*Dimetindene*).**

После приема внутрь быстро всасывается. Возможен антихолинергический эффект. Седативный эффект наблюдается у 7,8% пациентов. Хорошо проникает в ткани. Отсутствует кардиотоксический эффект. Метаболизируется путем реакций гидроксилирования и метоксилирования в печени, выводится с желчью и мочой (90% - в виде метаболита). При накожной аппликации биодоступность - 10%. Проникает через ГЭБ. Снижает быстроту психомоторных реакций, нарушает координацию движений. У детей в возрасте менее 1 года препарат может вызвать седативный эффект, сопровождающийся эпизодами ночного апноэ. С осторожностью назначают больным с закрытоугольной глаукомой, обструкцией шейки мочевого пузыря (например, при ДГПЖ), больным хроническими обструктивными заболеваниями легких.

#### **Лоратадин (*Loratadine*).**

Интенсивно биотрансформируется в печени системой цитохрома P<sub>450</sub> (активный метаболит – дескарбозтоксилоратадина). В течение 24ч 27% общей дозы выводится с мочой в виде метаболитов. Через 10 сут. экскретируются в равной степени с мочой и фекалиями. T<sub>1/2</sub> лоратадина – в среднем - 8,4 ч, активного метаболита - в среднем - 28 ч. Легко проникает в грудное молоко в концентрации, эквивалентной уровню в плазме. При печеночной и/или почечной недостаточности - уменьшают начальную дозу у взрослых до 5 мг 1 раз/сут или 10 мг через день. Категория действия на плод по FDA — В.

#### **Эбастин (*Ebastine*).**

Абсорбция в ЖКТ 85-95%, метаболизируется в печени (активный метаболит – карэбастин). Жирная пища ускоряет абсорбцию (биодоступность возрастает до 50%). После 5-дневного курса лечения антигистаминное действие эбастина сохраняется 72 ч. Выводится почками - 60-70%, в виде конъюгатов. Не проникает через ГЭБ.

#### **Цетиризин (*Cetirizine*).**

Всасывается из ЖКТ быстро не менее 70%, пища уменьшает скорость всасывания. Эффект проявляется в течение 1–2 ч после приема, длительность действия более 24 ч, у новорожденных и детей до 2 лет — около 12 ч, у пожилых людей — удлиняется. Минимально метаболизируется в печени (неактивный метаболит). В течение 24 ч 60% выводится с мочой, 10% — с фекалиями. Проникает в грудное молоко. При нарушении функции почек (Cl креатинина ниже 30 мл/мин) T<sub>1/2</sub> увеличивается в 3 раза. При назначении цетиризина у 20% больных возможно развитие седативного эффекта. Нельзя применять при уровне клиренса креатинина меньше 10 мл/мин. Категория действия на плод по FDA — В.

**Фармакологически активные метаболиты H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторов 2 поколения** лишены побочных эффектов исходного соединения. К ним относятся: левовращающий изомер цетиризина - левоцетиризин; метаболит терфенадина — фексофенадин; метаболит лоратадина — дезлоратадин, редко оказывающий слабое седативное действие.

Особенности действия фармакологически активных метаболитов H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторов 2 поколения заключаются в следующем:

- высокая селективная активность к H<sub>1</sub>-рецепторам;
- снижают выделение хемотоксических факторов эозинофилов и нейтрофилов из тучных клеток;
- способствуют уменьшению накопления клеток в шоковом органе;
- обладают высоким противовоспалительным, антипролиферативным эффектом;
- оказывают более выраженное влияние не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции.

### **Особенности применения активных метаболитов антигистаминных лекарственных средств второго поколения**

#### **Фексафенадин (*Fexofenadine*).**

Фексофенадин получен путем замены последней СН группы в терфенадине на СООН. Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Не проникает через ГЭБ, секретируется в грудное молоко. Слабо (5%) метаболизируется в печени, выводится с фекалиями (80%) и с мочой (11%). На фоне нарушения функции почек и проведения гемодиализа  $C_{max}$  повышается, и  $T_{1/2}$  удлиняется.

Не вызывает изменений функции кальциевых и калиевых каналов кардиомиоцитов, интервала QT. Противовоспалительное действие связано с подавлением эозинофилиндуцированного высвобождения медиаторов воспаления и IgE-обусловленной активацией базофилов и высвобождения гистамина. Категория действия на плод по FDA — C.

#### **Дезлоратадин (*Desloratadine*).**

После приема внутрь через 30 минут определяется в плазме крови. Дезлоратадин не подавляет систему цитохрома (CYP 2D6 или CYP 3A4). Метаболизируется путем гидроксилирования и глюкуронирования. Не проходит через ГЭБ, проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Выводится с мочой (менее 2% в неизмененном виде) и фекалиями (менее 7% в неизменен-

ном виде). Ограничен к применению при выраженной почечной недостаточности. Категория действия на плод по FDA — C.

Подавляет выработку провоспалительных цитокинов (интерлейкинов: ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-13); хемотаксис и адгезию эозинофильных гранулоцитов; IgE-зависимое выделение простагландина D<sub>2</sub>, гистамина и лейкотриена C<sub>4</sub>; образование супероксидного аниона полиморфно-ядерными нейтрофильными гранулоцитами; экспрессию P-селектина и других молекул адгезии.

В 2001 г. удалось применить технологию, позволяющую успешно разделить энантиомеры цетиризина, являющегося рацемической смесью двух изомеров: левоцетиризина и декстроцетиризина.

### **Левоцетиризин (*Levocetirizine*).**

Левоцетиризин - это активный изомер цетиризина (декстроцетиризин практически не обладает антигистаминным действием). Способность связываться и продолжительность связи с H<sub>1</sub>-рецептором у левоцетиризина в два раза превышает аффинность цетиризина и приблизительно в 30 раз превышает аффинность декстроцетиризина.

Абсорбируется из ЖКТ до 100%, прием пищи уменьшает скорость абсорбции. Начинает действовать через 15 минут после приема у 50% больных, Постоянный уровень концентрации достигается через 2 суток. Объем распределения низкий (0,4 л/кг). В небольших количествах (< 14 %) метаболизируется в печени без участия системы цитохромов путем деалкилирования (фармакологически неактивного метаболита). Не обладает кардиотоксическим действием. T<sub>1/2</sub> - около 8 ч. Около 85,4 % принятой дозы препарата выводится почками в неизменном виде; около 12,9 % - через кишечник. У пациентов с почечной недостаточностью T<sub>1/2</sub> удлиняется. На фоне приема левоцетиризина снижается экспрессия молекул адгезии, уменьшается миграция эозинофилов, нейтрофилов и базофилов в органы-мишени, достоверно увеличивается количество регуляторных T-клеток (CD4+, CD25+).

Особенности дозирования активных метаболитов антигистаминных препаратов 2 поколения представлены в таблице 7.

**Антигистаминные препараты 2 поколения и их активные метаболиты**

Международное непатентованное наименование	Форма выпуска	Дозы и кратность приема
Диметиндена малеат	капли для приема внутрь (1 мл = 20 капель = 0,001 г) 0,1%, 20 мл. капсулы 0,004 г	от 1 месяца до 1 года - по 3-10 капель; от 1 года до 3 лет - по 10-15 капель; от 3 до 12 лет - по 15-20 капель. кратность приема капель - 3 раза/сут. Старше 12 лет - 1 капсула 1-2 раз/сут
Лоратадин	сироп (5 мл=0,005г) табл.0,01 г;	Внутри 1 раз в сутки детям 2-12 лет с массой менее 30 кг 0,005 г, с массой тела более 30 кг 0,01 г. Дети старше 12 лет и взрослые – 0,01 г/сут
Цетиризин	табл. 0,01 г; капли (1мл=20капель=0,01 г)	Взрослые – 0,01 г/сут Внутри в возрасте 6 мес – 1 год по 0,0025 г 1 раз/сутки, 1-2 года по 0,0025 г 2 раза/сутки, 2-6 лет по 0,0025 г 2 раза/сутки или 0,005 г 1 раз/сутки, 6-12 лет по 0,005 2 раза/сутки или 0,01 г 1 раз /сутки, с 12 лет по 0,01 г 1 раз/сутки.
Левоцетиризин	Таблетки 0, 005 г	Внутри в возрасте 2-6 лет по 0,00125 г 2 раза/сутки, старше 6 лет по 0,005 г 1 раз/сутки
Фексофенадин	таблетки 0,030 г; 0,120 г; 0,180 г	Внутри детям 6-12 лет 0,03 г в 1 или 2 приема, старше 12 лет и взрослые 0,12-0,18 г в 1 прием
Дезлоратадин	сироп (1 мл-0,005г)	Взрослые и дети старше 12 лет 0,01 г в сутки Внутри 1 раз/сутки в возрасте 6 мес- 5 лет по 0,00125 г, 6-11 лет по 0,0025 г, старше 12 лет по 0.005 г
Эбастин	таблетки 0,01 г	Внутри 1 раз/сутки детям 1-12 лет 0,005мг, 12-15 лет 0,01 г, старше 15 лет 0,01 -0,02 г

Скепьян, Е.Н. Пищевая аллергия и вопросы профилактики: учеб.- метод. пособие / Е.Н. Скепьян, Н.А Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 27с.

Скепьян, Н.А. Респираторные заболевания: учеб.- метод. пособие / Н.А Скепьян, Е.Н Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 51с.

### **АНТИГИСТАМИННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИСЕРОТОНИНОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

Среди средств обладающих антигистаминной активностью отдельно выделяют ЛС, влияющие на серотониновые рецепторы.

#### **Ципрогептадин (*Cyproheptadinum*).**

Блокатор  $H_1$ -рецепторов, обладающий антисеротониновой активностью. При приеме внутрь быстро и хорошо абсорбируется в ЖКТ.  $C_{max}$  достигается на протяжении первых 2 ч; терапевтический уровень концентрации сохраняется в течение 4–6 ч. Интенсивно метаболизируется в печени. Не менее 40% введенной дозы препарата выводится с мочой. Наряду с противозудным, антиэкссудативным, антихолинергическим, седативным, стимулирующим аппетит действием, выражено антисеротониновое действие (уменьшает спазмогенные и другие эффекты, вызываемые серотонином). Блокирует секрецию соматотропина при акромегалии и секрецию АКТГ при синдроме Иценко-Кушинга. Сокращает повышенную под действием серотонина продукцию сока поджелудочной железы. При продолжительном применении препарата – обязательный контроль гемограммы.

#### **Секвифенадин (*Sequifenadine*).**

Блокирует  $H_1$ -рецепторы, обладает антисеротониновой активностью (более выраженной чем квифенадин), снижает содержание гистамина в тканях путем ускорения его разрушения диаминооксидазой. После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Метаболизируется в печени путем окисления (метаболит фармакологически неактивен). После приема разовой дозы 50 мг  $T_{1/2}$  - 12 ч, а после применения повторных доз – 5,8 ч, 50% дозы выводится из организма с желчью, более 20% - с мочой. Незначительно проникает через ГЭБ.

Для подготовки к занятиям по клинической фармакологии рекомендовано использовать классификацию противоаллергических лекарственных средств, предложенную в учебно-методическом пособии «Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств» (М.К. Кевра и др. БГМУ, 2009).

Теоретический материал, посвященный клинической фармакологии **нестероидных противовоспалительных, стероидных, иммуотропных лекарственных средствах** представлен в следующих источниках:

электронном УМК по дисциплине «Клиническая фармакология» специальности 1-79 01 02 «Педиатрия»;

учебном пособии «Клиническая фармакология» Н.С. Парамоновой, О.Ф. Харченко (Минск: Выш. шк., 2012г.);

учебнике «Клиническая фармакология» под ред. В.Г. Кукеса (М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013г.).

**Самоконтроль усвоения темы:  
Решение типовых задач**

1. Какие из антигистаминных лекарственных средств обладают М-холиноблокирующим действием:

левоцетиризин;

хлоропирамин;

диметинден;

фексофенадин;

лоратадин;

прометазин.

2. Укажите антигистаминные лекарственные средства второго поколения:

квифенадин

лоратадин

эбастин

секвифенадин

цитиризин

клемастин

3. Отличительными свойствами антигистаминных лекарственных средств второго поколения в сравнении с первым поколением являются:

наличие инъекционных форм препаратов

быстрое начало действия

достаточная продолжительность фармакологического эффекта

проходимость через гематоэнцефалический барьер

отсутствие связи абсорбции с приемом пищи

отсутствие тахифилаксии

4. Пациенту 14 лет, на фоне гипертермии  $39,2^{\circ}\text{C}$  врачом скорой помощи введен метамизол 50% - 2,0, дротаверин 2% - 2,0, дифенгидрамин 1% - 1,0. Через 20 мин после введения препаратов появилось беспокойство, возбуждение, тремор. Чем можно объяснить появление подобной симптоматики.

5. Укажите основные эффекты дифенгидрамина:

- стабилизирует тучную клетку;
- блокирует  $H_1$  гистаминовые рецепторы;
- угнетает ЦНС;
- стимулирует рвотный центр;
- потенцирует действие алкоголя;
- оказывает М-холиноблокирующее действие;
- обладает спазмолитическим действием;
- обладает противорвотным действием;
- обладает местноанестезирующим действием.

6. У ребенка 8 лет на внутривенное введение амоксициллина развился анафилактический шок. Выберите из предложенных вариантов алгоритм оказания помощи:

- введение эуфиллина для снятия бронхоспазма, введение парентерально антигистаминных препаратов, титрование допамина;
- введение эпинефрина, введение парентерально антигистаминных препаратов, инъекции кортикостероидов;
- введение эпинефрина, инъекции кортикостероидов, назначение антигистаминных препаратов второго поколения;
- обкалывание подкожно вокруг места введения эпинефрина, введение парентерально антигистаминных препаратов, введение фуросемида.

7. Какие антигистаминные препараты являются активными метаболитами своих предшественников:

- эбастин;
- дезлоратадин;

- лоратадин;
- левоцитиризин;
- хлоропирамин;
- диметинден;
- фексофенадин.

8. Назовите  $H_1$  – антигистаминный препарат, обладающий следующими эффектами:

- не угнетает ЦНС;
- обладает аритмогенным действием;
- не обладает противорвотным и М-холиноблокирующим действием;
- эффект от его применения наступает через 30 мин;
- не развивается тахифилаксия;
- метаболизируется в печени, принимается 1 раз в день;
- разрешен к приему у детей с 2 лет.

9. Назовите синтетический глюкокортикоид, по глюкокортикоидной активности в 4 раза сильнее гидрокортизона, а по минералокортикоидной активности уступающий ему, относящийся к глюкокортикоидам со средней продолжительностью действия.

10. Какое глюкокортикоидное ЛС обладает несколько большей (на 20%) по сравнению с преднизолоном глюкокортикоидной активностью, минимальным минералокортикоидным действием, реже вызывает нежелательные реакции (особенно изменения психики, аппетита, язвеногенное действие).

11. Какой из фторированных глюкокортикоидов обладает более сильным (на 20%) и длительным глюкокортикоидным действием, чем преднизолон. Не имеет минералокортикоидной активности. Чаще вызывает нежелательные реакции, особенно со стороны мышечной ткани (миопатия) и кожи (стрии, кровоизлияния, гирсутизм).

12. Какое ЛС относится к одному из наиболее мощных глюкокортикоидов: в 7 раз сильнее преднизолона по глюкокортикоидной активности. Не обладает минералокортикоидным действием. Вызывает сильное угнетение гипо-

таламо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выраженные нарушения углеводного, жирового, кальциевого обмена, оказывает психостимулирующее действие, поэтому не рекомендуется назначать его на длительный срок.

### **Ответы на типовые задачи**

1. **Ответ.** М-холиноблокирующим действием обладают следующие антигистаминные лекарственные средства: хлоропирамин, диметинден, прометазин.

2. **Ответ.** К ингибиторам  $H_1$ -гистаминовых рецепторов 2 поколения относятся: лоратадин, эбастин, цетиризин.

3. **Ответ.** Антигистаминные препараты 2 поколения отличаются быстрым началом действия, продолжительностью фармакологического эффекта, отсутствием связи абсорбции с приемом пищи, отсутствием инъекционных форм препаратов. В отличие от антигистаминных препаратов 1 поколения к ним не развивается тахифилаксия, они не проходят через гематоэнцефалический барьер.

4. **Ответ.** Антигистаминные лекарственные средства 1 поколения проходят через гематоэнцефалический барьер и у отдельных пациентов могут регистрироваться беспокойство, возбуждение (чаще у детей младшего возраста и у пожилых людей), а также экстрапирамидные нарушения в виде тремора, спутанности сознания, депрессии, расстройства сна, судорог, потливости, миалгии, парестезии.

5. **Ответ.** Дифенгидрамин является антигистаминным лекарственным средством 1 поколения, в связи с этим, для него будут характерны такие эффекты как угнетение ЦНС за счет проникновения через гематоэнцефалический барьер, М-холиноблокирующее действие, противорвотное действие, местноанестезирующее действие. Механизм действия дифенгидрамина связан с блокадой  $H_1$  гистаминовых рецепторов. Дифенгидрамин потенцирует действие алкоголя.

6. **Ответ.** При оказании неотложной помощи ребенку с анафилактическим шоком необходимо ввести эпинефрин, начать внутривенное введение 0,9 % раствора хлорида натрия, ввести парентерально кортикостероиды и H<sub>1</sub> антигистаминный препарат (подробнее алгоритм оказания помощи при анафилактическом шоке см. в приложении).

7. **Ответ.** Дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин.

8. **Ответ.** Лоратадин.

9. **Ответ.** Преднизолон.

10. **Ответ.** Метилпреднизолон.

11. **Ответ.** Триамцинолон.

12. **Ответ.** Дексаметазон.

## Литература.

### Основная

1. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: учеб. Метод. Пособие / М.К. Кевра и др. – Минск: БГМУ, 2009. – 64с.
2. Клиническая фармакология: учеб. пособие / Н.С. Парамонова, О.Ф. Харченко. - Минск: Выш. шк., 2012. - 320 с.: ил.
3. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. В.К. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1052 с.
4. Неотложная медицинская помощь детям на догоспитальном этапе: учеб. – метод. Пособие / В.Ю. Малюгин. И.Э. Бовбель, А.В. Сукало. 2-е изд., доп. и перераб. - Минск: БГМУ, 2007. – 52 с.
5. Фармакология: Учебник. 9-е изд., перераб., доп. и испр. / Харкевич Д.А. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 736 с.: ил.

### Дополнительная

6. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: Гэотар – Медиа, 2009. – 656 с. (Серия «Национальные руководства»).
7. Василевский, И.В. Новые горизонты антигистаминовой терапии / Аллергические и иммунологические заболевания в практической медицине /Материалы международной научно-практической конференции/. - Минск, 2012. – С.67-73.
8. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. Чучалина А.Г. - М.: Издательство «Атмосфера», 2002. - 272 с.
9. Клиническая фармакология в терапевтической практике: учеб. пособие для студентов 6 курса лечебного факультета медицинских университетов и слушателей системы последипломного образования. 2-е изд., перераб. и доп. / под общей ред. В.М. Пырочкина; И.Р. Ерш [и др.] – Гродно: ГрГМУ, 2011. –

420 с.

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

11. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса. В.К. Лепехина. В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 976 с.

12. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. — М.: Гэотар — Медиа, 2009. — Т.1. — 1017 с. — (Серия «Национальные руководства»).

13. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. — М.: Гэотар — Медиа, 2009. — Т.2. — 1024 с. — (Серия «Национальные руководства»).

14. Приказ МЗРБ № 829 от 08.08.2014 об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей.

15. Российский Национальный педиатрический формуляр / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — 912 с.

16. Скепьян, Е.Н. Пищевая аллергия и вопросы профилактики: учеб.- метод. пособие / Е.Н. Скепьян, Н.А Скепьян; БелМАПО. — Минск, 2006. — 27с.

17. Скепьян, Н.А. Респираторные заболевания: учеб.- метод. пособие / Н.А Скепьян, Е.Н Скепьян; БелМАПО. — Минск, 2006. — 51с.

18. Современные лекарственные препараты. Энциклопедический справочник / Георгянц В.А., Владимирова И.Н. — ООО «Книжный клуб», г. Белгород, 2012. — 588 с.

19. Регистр лекарственных средств РЛС Доктор: Педиатрия. — 17-й вып. / под ред. Г.Л. Вышковского. — М.: ВЕДАНТА, 2013. — 672 с.

20. Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ. / Под ред. М.М. Дейла, Дж.К. Формена. — М.: Медицина, 1998, 332 с: ил.

21. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. X. - 2013. — 890 с

22. Drugs for pregnant and lactating women / Carl P. Weiner — 2nd ed., Philadelphia, 2009. 1302 p.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

**Фрагменты из КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ** (приказ МЗРБ № 829 от 08.08.2014г. Исполнители разработчики: Жерносек В.Ф., Василевский И.В., Новикова В.И., Ляликов С.А.)

**Атопический дерматит (L20) (печесуха Бенье (L20.0); Другие атопические дерматиты (L20.8); Атопический дерматит неуточненный (L20.9). Объем терапии.**

Устранение контакта с аллергеном. Индивидуальная гипоаллергенная диета при пищевой сенсibilизации. При аллергии к белкам коровьего молока при искусственном и смешанном вскармливании смеси на основе гидролизата белков коровьего молока высокой степени, старше года продукты клинического питания на основе гидролизата белков коровьего молока.

**Ступенчатая местная терапия в зависимости от степени тяжести кожного процесса:**

**I ступень** – сухость кожи: лечебно-косметический уход постоянно. Терапия первой ступени сохраняется для каждой последующей.

**II ступень** – (начальная стадия, легкая степень): топические кортикостероиды короткими повторными курсами по 5-7 дней на выбор (мометазон с первых дней жизни, метилпреднизолон ацепонат с 4 мес жизни, гидрокортизон бутират с 6 мес жизни, преднизолон с 1 года, бетаметазон с 2 лет, гидрокортизон с 2 лет жизни). При неэффективности топических стероидов, а также на лица/шею или при наличии противопоказаний к топическим кортикостероидам - топические ингибиторы кальциневрина (пимекролимус, крем с 2 лет жизни 2 раза в день повторными курсами по 3-4 недели с коррекцией длительности по динамике кожного процесса).

**III ступень** (средняя тяжесть, тяжелый): топические кортикостероиды короткими повторными курсами не более 7-14 дней на выбор (мометазон с первых дней жизни, метилпреднизолон ацепонат с 4 мес жизни, гидрокортизон бутират с 6 мес жизни, преднизолон с 1 года, бетаметазон с 2 лет, гидрокортизон с 2 лет жизни). При неэффективности топических стероидов, а также на лица/шею или при наличии противопоказаний к топическим кортикостероидам - топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, мазь 0,03% с 2 лет жизни по схеме, такролимус, мазь 0,1% с 16 лет жизни по схеме). При тяжелом непрерывно рецидивирующем течении такролимус, мазь 0,03% после основного курса и при очищении кожи в режиме профилактики обострений 2 раза в неделю (вторник, четверг) до 12 месяцев.

**IV степень** (тяжелый часто рецидивирующий, не поддающийся терапии): дополнительно к местной терапии III степени системные иммуносупрессанты (циклоsporин 2,5 мг/кг/сутки (при необходимости до 5 мг/кг/сутки) в 2 приема 6-8 недель.

#### **4. Системная фармакотерапия:**

В период остроты клинических проявлений при выраженном кожном зуде H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторы первого поколения внутрь на выбор: хифенадин 10-15 дней, хлоропирамин 7-10 дней, клемастин, демитенден 7-14 дней.

При необходимости для длительной терапии (1-3 месяца) на выбор: дезлоратадин, цетиризин, кетотифен, лоратадин, левоцетиризин, эбастин, фексофенадин.

Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.

Обучение в аллерго-школе.

При тяжелом обострении дополнительно к объему терапии атопический дерматита без инфицирования:

1. Системные кортикостероиды: преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сутки не более 20 мг в сутки детям до 2 лет и не более 60 мг в сутки детям старше 2 лет жизни в 2 приема 3-5 дней.

2. H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторы первого поколения парентерально на выбор 3-5 дней: хлоропирамин, клемастин.

При нетяжелом вторичном инфицировании на выбор: Дополнительно к объему терапии атопический дерматита без инфицирования:

3. Комплексные мази на основе стероида, антибиотика и противогрибкового препарата (комбинация бетаметазона с гентамицином и клотримазолом с 2 лет или комбинация гидрокортизона с неомицином и натамицином) курсом 5-10 дней.

Примочки с антисептиками.

**При тяжелом вторичном инфицировании.** Дополнительно к терапии при нетяжелом вторичном инфицировании системная антибиотикотерапия:

При неуточненном возбудителе - стартовая эмпирическая антибиотикотерапия цефалоспорином II-III поколений внутрь или парентерально на выбор:

цефуросим аксетил внутрь по 125-250 мг 2 раза в сутки 7-10 дней,

цефтриаксон парентерально 1 раз в сутки в дозах в возрасте 15 дней - 12 лет 20-80 мг/кг, старше 12 лет 1-2 г 7-10 дней.

При уточненном возбудителе - антибиотикотерапия с учетом чувствительности возбудителя к антибактериальным средствам.

При признаках герпетической инфекции. Ацикловир внутрь 5 дней: в возрасте до 2 лет по 100 мг 5 раз в сутки, с 2 лет по 200 мг 5 раз в сутки. При экземе Капоши внутривенно 5 дней: новорожденным по 10 мг/кг 3 раза в сутки, в возрасте 3 месяца - 12 лет по 250 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 3 раза в сутки, старше 12 лет по 5 мг/кг массы 3 раза в сутки.

Показания для госпитализации:

1. Тяжелое обострение атопического дерматита
2. Тяжелое вторичное инфицирование

Комплексное обследование при наличии сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, других органов и систем.

**Крапивница (L50.0, L50.1, L50.2, L50.3, L50.4, L50.5, L50.6, L50.8, L50.9). Ангионевротический отек (гигантская крапивница) (T78.3). Объем лечения при острой и хронической спонтанной крапивнице/ ангионевротическом отеке.**

1. Гипоаллергенный быт при аллергической крапивнице.

2. Индивидуальная гипоаллергенная диета при наличии пищевой гиперчувствительности. При аллергии к белкам коровьего молока грудным детям при искусственном и смешанном вскармливании смеси на основе гидролизата белков коровьего молока высокой степени, старше года продукты клинического питания на основе гидролизата белков коровьего молока.

3. Уменьшение воздействия триггера при физической крапивнице.

**4. Неотложная помощь:**

4.1. При аллергической крапивнице: прекращение дальнейшего поступления в организм предполагаемого аллергена (при реакции на лекарственное средство, введенный парентерально, или при укусах/ужалениях насекомых в зависимости от имеющихся условий и ситуации: 1) наложить жгут выше места инъекции или укуса на 25 мин (каждые 10 мин необходимо ослаблять жгут на 1-2 мин); 2) обколоть в 5-6 точках место инъекции или укуса/ужаления 0,3-0,5 мл раствора эпинефрина (1 мг/мл), разведенного в 4,5 мл изотонического раствора хлорида натрия; 3) к месту инъекции или укуса приложить холод на 15 мин.

4.2. При крапивнице ввести один из антигистаминных препаратов внутримышечно на выбор: 1) хлоропирамин детям 1-12 мес - 2% раствора 0,25 мл; 1-6 лет - 0,5 мл; 6-14 лет - 0,5- 1,0 мл; старше 14 лет - 1-2 мл, 2) дифенгидрамин в виде 1% раствора в разовых дозах детям в возрасте 7 - 12 мес 0,3-0,5 мл, 1-3 года по 0,5-1 мл, 4-6 лет по 1,0-1,5 мл, 7-14 лет по 1,5-3,0 мл, старше 14 лет по 3-4 мл, 3) клемастин в виде 0,1% раствора в разовой дозе 12,5 мкг/кг массы.

4.3. При генерализованной крапивнице/ ангионевротическом отеке с локализацией в области головы и шеи один из указанных в п.п. 4 антигистаминных препаратов ввести в указанной дозе внутривенно медленно на 10-20 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

4.4. При генерализованной крапивнице/ангионевротическом отеке с локализацией в области головы и шеи ввести преднизолон внутривенно на 10- 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия или внутримышечно из расчета 1-2 мг/кг массы тела не более 20 мг у детей до 2 лет и не более 60 мг у детей старше 2 лет жизни.

5. После оказания помощи при острой спонтанной крапивнице/ангионевротическом отеке стартовая плановая терапия одним из антигистаминных препаратов на выбор (хифенадин с первых дней жизни, дезлоратадин или цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни) до купирования симптомов.

6. При хронической спонтанной крапивнице:

6.1. Плановая терапия одним из антигистаминных препаратов на выбор (хифенадин с первых дней жизни, дезлоратадин или цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни).

6.2. При неэффективности стартового лечения в течение 2 недель, проба смены антигистаминного препарата или добавить монтелукаст (1 раз в сутки в дозах: 2-4 года - 4 мг, 5-15 лет - 5 мг, старше 16 лет - 10 мг).

6.3. При неэффективности второго антигистаминного препарата или комбинации антигистаминного препарата с монтелукастом в течение 1 -4 недель перевести на терапию по одному из вариантов:

- комбинация антигистаминного препарата второго поколения (дезлоратадин или цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни,

- фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни) с H<sub>2</sub> - гистаминоблокатором (фамотидин 0,6 мг/кг/сут в 2 приема 4-6 недель);

- циклоспорин (2,5 мг/кг/сутки (при необходимости до 5 мг/кг/сутки) в 2 приема 6 - 8 недель).

На любом этапе для купирования обострения преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сутки не более 20 мг в сутки у детей до 2 лет и не более 60 мг в сутки у детей старше 2 лет жизни в 2 приема 3-5 дней.

7. Обучение в аллергошколе.

**Физическая или иная крапивница/ ангионевротический отек:**

Назначить патогенетическую терапию:

-при дерматографической крапивнице - кетотифен внутрь 2 раза в сутки в разовых дозах детям 6 мес -3 лет по 0,5 мг, старше 3 лет по 1 мг, эффективность оценивается через 4 недели терапии, при эффективности длительность терапии 3-6 месяцев;

- при замедленной крапивнице от давления - антигистаминный препарат второго поколения на выбор (дезлоратадин или цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни) в сочетании с монтелукастом 1 раз в сутки (2-4 года - 4 мг, 5-15 лет - 5 мг, старше 16 лет - 10 мг);

- при солнечной крапивнице - PUVA-терапия;

- при холинергической крапивнице при неэффективности антигистаминных препаратов - проба терапии кетотифеном внутрь 2 раза в сутки в разовых дозах детям 6 мес -3 лет по 0,5 мг, старше 3 лет по 1 мг, эффективность оценивается через 4 недели терапии, при эффективности длительность терапии 3-6 месяцев;

-при холодовой крапивнице при неэффективности антигистаминных препаратов - проба терапии кетотифеном внутрь 2 раза в сутки в разовых дозах детям 6 мес -3 лет по 0,5 мг, старше 3 лет по 1 мг, эффективность оценивается через 4 недели терапии, при эффективности длительность терапии 3-6 месяцев; или монтелукастом (1 раз в сутки в дозах: 2-4 года - 4 мг, 5-15 лет - 5 мг, старше 16 лет - 10 мг, 3 мес);

### **Резистентная часто рецидивирующая крапивница**

1. При резистентной часто рецидивирующей крапивнице, частых генерализованных высыпаниях, нарушающих качество жизни - иммуноглобулин чело века нормальный (0,4 г/кг на введение 1 раз в сутки, 5 дней).

2. При холодовой, хронической и аутоиммунной крапивнице - аутосеротерапия\* (Аутосеротерапия аллергических заболеваний у детей. Инструкция на метод: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 6.03.2008, регистрационный №0470608).

### **Анафилаксия (анафилактический шок) (Т78.0, Т78.2, Т88.6)**

Клинический протокол построен с учетом последних международных рекомендаций по диагностике и лечению анафилаксии (World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis, 2011, Update 2012).

Анафилаксия - острая угрожающая жизни реакция гиперчувствительности, обусловленная внезапным системным высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов. Она характеризуется различными механизмами развития (иммунными и неиммунными), разнообразными клиническими проявлениями и неодинаковой степенью тяжести.

## Клинические критерии диагностики анафилаксии

Вероятность анафилаксии высокая при наличии одного из следующих критериев (указаны цифрами):

1. Острое начало заболевания (через несколько минут, в отдельных случаях - через несколько часов с момента воздействия причинного фактора) с поражением кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд и гиперемия, отек губ, языка и мягкого неба) в сочетании с одним из следующих признаков:

а) дыхательные нарушения (одышка, бронхоспазм, стридор, снижение пиковой объемной скорости выдоха, гипоксемия);

б) снижение артериального давления или ассоциированные с ней симптомы органной дисфункции (гипотензия, коллапс, синкопе, недержание мочи).

2. Два или более признаков поражения различных органов и систем, развивающиеся быстро (через несколько минут, в отдельных случаях - через несколько часов после воздействия причинного фактора):

а) поражение кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд и гиперемия, отек губ, языка и мягкого неба);

б) дыхательные нарушения (одышка, бронхоспазм, стридор, снижение пиковой объемной скорости выдоха, гипоксемия);

в) снижение артериального давления или ассоциированные с ней симптомы органной дисфункции (гипотензия, коллапс, синкопе, недержание мочи);

г) персистирующие гастроинтестинальные симптомы (спастические боли в животе, рвота).

3. Снижение артериального давления через несколько минут, в отдельных случаях - через несколько часов с момента воздействия причинного фактора:

а) младенцы и дети: систолическое давление ниже нижней границы возрастной нормы или снижение систолического давления более чем на 30% от индивидуального показателя;

б) взрослые: систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. или снижение систолического давления более чем на 30% от индивидуального показателя.

**Примечание.** Нижняя граница нормы систолического давления: в возрасте 1-12 мес - 70 мм рт. ст., у детей 1-10 лет -  $70 + 2p$ , где  $p$  - возраст в годах, в возрасте 11-17 лет - 90 мм рт. ст.

Нормальная частота пульса: в возрасте 1-2 года - 80-140 ударов в 1 мин, в возрасте 3 года - 80-120 ударов в 1 мин, у детей старше 3 лет - 70-115 ударов в 1 мин.

## **Клиническая классификация анафилаксии.**

Выделяют 2 формы: аллергическую и неаллергическую анафилаксию.

**Показания для госпитализации:** госпитализация после оказания первой медицинской помощи показана во всех случаях.

### **Объем терапии:**

В учреждении иметь письменный протокол неотложной помощи при анафилаксии.

Помощь осуществляется в три этапа:

### **I этап. Стартовая базовая терапия анафилаксии:**

1. Уменьшить или прекратить воздействие триггеров, если имеется возможность (прекратить введение диагностических или лечебных средств и др.).

2. Оценить и обеспечить проходимость дыхательных путей (при необходимости очистить от патологического содержимого доступным способом с учетом имеющихся возможностей), оценить состояние кровообращения, дыхания и сознания пациента, внешний вид кожи, рассчитать должную массу тела с учетом возраста пациента.

3. Немедленно вызвать по телефону бригаду скорой медицинской помощи (при развитии анафилаксии вне лечебного учреждения).

4. Ввести эпинефрин (адреналин) (1 мг/мл) внутримышечно в среднюю треть бедра по переднебоковой поверхности из расчета 0,01 мг/кг массы тела. Максимальная доза для детей - 0,3 мг, старше 15 лет - 0,5 мг. Записать время введения первой дозы, при необходимости повторить ее через 5-15 минут. У большинства пациентов достигается фармакологический ответ на первую или вторую дозы.

5. Уложить пациента на спину (на бок при рвоте), придать возвышенное положение ногам, запретить резко вставать или садиться (возможна мгновенная смерть!).

6. По показаниям обеспечить подачу кислорода со скоростью 6-8 л/мин через лицевую маску или ротогортанный воздуховод.

7. Обеспечить стабильный доступ к вене.

8. Обеспечить внутривенное введение 0,9 % раствора хлорида натрия. В первые 5-10 мин вводить жидкость из расчета 10 мл/кг.

9. При остановке сердца и дыхания на любом этапе осуществить базовую сердечно-легочную реанимацию.

10. Осуществлять регулярный (как можно чаще) контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений, мониторинг дыхания и оксигенации крови (если имеется возможность).

11. Транспортировать в положении лежа в отделение или палату интенсивной терапии.

**II этап.** При отсутствии эффекта стартовой базовой терапии или недостаточном фармакологическом ответе во время транспортировки показаны лекарственные средства второй линии:

1. Антигистаминные средства внутривенно на выбор: хлоропирамин 2,5- 5 мг, дифенгидрамин 1 мг/кг массы тела (максимальная доза - 50 мг), клемастин 12,5 мкг/кг ребенку старше 1 года.

2. При бронхоспазме ( $\beta_2$ -агонисты из дозирующего аэрозольного ингалятора с лицевой маской (сальбутамол (2-6 доз (1 доза 100 мкг) в зависимости от тяжести бронхиальной обструкции) или через небулайзер с лицевой маской (0,1% раствор фенотерола в возрастной дозе (дети до 6 лет (менее 22 кг) - 1 капля/год жизни, дети 6-14 лет - 5-30 капель в зависимости от тяжести бронхоспазма, дети старше 14 лет - 10-40 капель в зависимости от тяжести бронхоспазма) с повторением до 3 раз в течение первого часа при сохранении бронхиальной обструкции).

3. Глюкокортикостероиды внутривенно разово: гидрокортизон до 100 мг или метилпреднизолон 1 мг/кг массы тела (максимальная доза - 50 мг).

4. Продолжить внутривенную инфузию 0,9 % раствора хлорида натрия. В первый час от начала терапии объем вводимой жидкости должен составить 30 мл/кг массы тела.

5. Продолжить подачу кислорода.

**III этап.** Лечение рефрактерной анафилаксии:

1. Интубация трахеи и искусственная вентиляция легких.

2. Внутривенная инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия (продолжить). В первый час от начала терапии объем вводимой жидкости должен составить 30 мл/кг массы тела.

3. При остановке сердца ввести внутривенно болюсно раствор эпинефрин (1мг/1мл) из расчета 0,01 мл/кг (развести 1 мл раствора эпинефрина на 9 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводить по 0,1 мл/кг разведенного эпинефрина, по показаниям эту дозу можно повторять через 3-5 мин в течение сердечно-легочной реанимации).

4. Внутривенное титрование вазопрессоров (допамина). Допамин в дозе 400 мг предварительно развести в 500 мл 5 % раствора декстрозы и титровать со скоростью 2- 20 мкг/кг/мин до достижения уровня систолического артериального давления 90 мм рт. ст. и выше. Обеспечить мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления, ЭКГ, величины диуреза. При уменьшении диуреза необходимо снизить дозу допамина.

5. Введение глюкагона. Вводить внутривенно болюсно в дозе 20- 30 мкг/кг (максимальная доза для детей - 1 мг). Затем при необходимости продолжить титрование со скоростью 5- 15 мкг/мин (мониторный контроль уровня артериального давления!).

6. При персистирующей брадикардии (в возрасте 1-3 года - менее 80 ударов в 1 мин., у детей старше 3 лет - менее 70 ударов в 1 мин. ввести атропин: 0,1% раствор атропина сульфата из расчета 0,02 мг/кг (0,02 мл/кг), эту дозу можно повторить через 5 мин, общая доза не более 1 мг. После выведения из анафилаксии:

1.Терапия системными стероидами 5-6 дней (преднизолон 1-2 мг/ кг/сутки) не более 20 мг у детей до 2 лет и не более 60 мг у детей старше 2 лет жизни в 2 приема с последующим постепенным снижением дозы до отмены в течение 5-7 дней.

2.Симптоматическая терапия.

3.Обучение в аллерго-школе. Рекомендации при выписке из стационара:

1.При анафилаксии на пищу - диета с исключением причинного продукта- аллергена.

2.При анафилаксии на медикаменты и диагностические средства - исключение причинного аллергена.

3.При анафилаксии на укусы/ужаления насекомых - аллергенспецифическая иммунотерапия причинным аллергеном с учетом действующих инструкций\*.

4.При повторной идиопатической анафилаксии - профилактический прием одного из антигистаминных препаратов в течение 2-3 месяцев (хифенадин с первых дней жизни, дезлоратадин или цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни). При повторной рефрактерной анафилаксии - профилактический прием преднизолона (0,5-1 мг/кг/сутки, не более 20 мг в сутки).

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Тема занятия	3
Мотивационная характеристика темы	3
Цель занятия	3
Задачи занятия	3
Требования к исходному уровню знаний	5
Контрольные вопросы из смежных дисциплин	6
Контрольные вопросы по теме занятия	7
Задания для самостоятельной работы студента	8
Учебный материал	9
Введение/ Стадии аллергической реакции	9
Псевдоаллергические реакции	
Классификация аллергических реакций	
Подтипы гистаминовых рецепторов	11
Антигистаминные лекарственные средства	13
Антигистаминные средства 1 поколения	14
Антигистаминные лекарственные средства второго поколения и их активные метаболиты	21
Антигистаминные лекарственные средства, обладающие антисеротониновым действием	30
Самоконтроль усвоения темы	32
Решение типовых задач	32
Ответы на типовые задачи	35
Литература	37
Приложение	39

Учебное издание

Скепьян Елена Николаевна  
Василевский Игорь Вениаминович

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А.В. Хапалюк  
Редактор  
Компьютерная верстка

Подписано в печать \_\_\_\_\_. 84/16. Бумага писчая «□Формат 60 \_\_\_\_\_».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. \_\_\_\_\_. Уч.-изд. л. \_\_\_\_\_. Тираж \_\_\_\_\_ экз. Заказ \_\_\_\_\_.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».  
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск. 25