

**Л.В. Лусс**

ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА РФ», г. Москва

# ВЫБОР АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

**Ключевые слова:** антигистаминные препараты, антигистаминные препараты 1-го поколения, хинуклидины, хифенадин, сехифенадин, антигистаминные препараты нового поколения.

*К основным медикаментам, воздействующим на симптомы аллергии и контролирующим течение аллергических заболеваний, относятся средства, которые ингибируют секрецию и высвобождение медиаторов аллергии, а также препараты, подавляющие воспалительные реакции. В обзоре представлены основные группы антигистаминных препаратов, используемых в клинической аллергологии, и их основные характеристики, позволяющие дифференцированно подходить к назначению комплексной терапии при различных аллергических и псевдоаллергических реакциях.*

Успехи, достигнутые в понимании сущности воспалительных реакций, лежащих в основе аллергии и псевдоаллергии, позволили целенаправленно и эффективно применять фармакотерапию для контроля за их симптомами и стали стимулом к созданию новых лекарственных средств [1]. Среди главных направлений терапии аллергических заболеваний, которые отвечают медицинским стандартам, важное значение имеет рациональная фармакотерапия. К основным медикаментам, воздействующим на симптомы аллергии и контролирующим течение аллергических заболеваний, относятся средства, которые тормозят секрецию и высвобождение медиаторов аллергии — антимедиаторные (в первую очередь, антигистаминные) препараты [1, 4], а также препараты, подавляющие воспалительные реакции (противовоспалительные средства), в первую очередь глюкокортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, антилейкотриеновые средства.

Учитывая важнейшую роль гистамина в механизме псевдоаллергических реакций, антигистаминные препараты нашли широкое применение в фармакотерапии и псевдоаллергии.

## **Антигистаминные препараты**

Исследования по созданию противогистаминных средств начались после получения в эксперименте убедительных данных о важной роли гистамина в патогенезе аллергических реакций [1].

Уже в 20-е годы XX столетия сформулировано представление о гистамине как о важнейшем медиаторе аллергии у человека (анафилаксия, риниты, бронхиальная астма, крапивница). В 1937 г. в эксперименте на животных показано противогистаминное действие синтетических соединений (Bovet, Staub), а в 1942 г. получен первый клинически используемый противогистаминный препарат — Phenbenzamine (Halpen). Уже

в 1942–1945 годах были синтезированы препараты, которым приписывалось блокирующее действие по отношению к гистаминовым рецепторам, такие как фенбензамин, малеатпериламин, трипеленамин, прометазин и др., некоторые из них применяются до настоящего времени. 1940–1970 годы — эра «классических» противогистаминных лекарственных средств 1-го поколения. Доказательства гетерогенности гистаминовых рецепторов (Ash, Schild, 1966) позволили выделить сначала два их типа —  $H_1$ ,  $H_2$ , а затем и  $H_3$ -рецепторы. В 1970–1980 годы получены высокоспецифичные и высокоаффинные антагонисты  $H_1$ -рецепторов и противогистаминные лекарственные препараты нового поколения. В последующих исследованиях было показано, что, несмотря на наличие в слизистой оболочке полости носа, бронхов, кишечника и других органов как  $H_1$ -, так и  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, только антагонисты  $H_1$ -гистаминовых рецепторов подавляют вызванные гистамином реакции. Известно, что гистамин и другие медиаторы аллергического воспаления ответственны за развитие клинических симптомов аллергического заболевания, например за симптомы аллергического ринита или аллергодерматозов. В связи с высокой значимостью гистамина в развитии симптомов аллергии и псевдоаллергии и роли антагонистов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов в подавлении аллергического ответа наиболее перспективной в клинической аллергологии стала разработка и внедрение антигистаминных препаратов — блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов [2]. В клинической практике основными показаниями для назначения антигистаминных препаратов являются наличие аллергических заболеваний и псевдоаллергических реакций, например, таких как аллергический ринит интермиттирующий или персистирующий (сезонный и круглогодичный), рецидивирующая крапивница, аллергические и псевдоаллергические реакции на пищевые продукты, медикаменты и другие вещества.

В клинической аллергологии используют три основные группы противогистаминных средств:  $H_1$ -гистаминные препараты первой и новой генерации; препараты, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин; препараты, тормозящие высвобождение гистамина из тучных клеток.  $H_1$ -антигистаминные препараты представляют собой азотистые основания, содержащие (как и молекула

гистамина) алифатическую боковую цепь замещенного этиламина, которая влияет на проявление антигистаминной активности. Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам, в качестве которых могут быть пиридин, пиперидин, гирролидин, пиперазин, фенотиазин, имидазол [1, 10].

Классические антигистаминные препараты 1-го поколения, или седативные, связываются с рецептором непрочно и поэтому действие их непродолжительное. В связи с этим, для получения клинического эффекта их необходимо использовать в высоких дозах и многократно (3–4 раза в сутки). При таком режиме дозирования чаще проявляются и нежелательные эффекты классических  $H_1$ -противогистаминных препаратов.

В настоящее время в клинической практике используется большое число антигистаминных препаратов 1-го поколения, принадлежащих к разным химическим группам (табл. 1).

В начале 1980-х годов в практику клинической аллергологии были введены антигистаминные препараты 2-го поколения, или неседативные антигистаминные препараты. Эти препараты обладают высокой избирательностью по отношению к периферическим  $H_1$ -гистаминовым рецепторам и, как и препараты 1-го поколения, принадлежат к разным химическим группам (табл. 2).

Большинство  $H_1$ -антигистаминных препаратов 2-го поколения, имеющих высокое сродство к  $H_1$ -рецепторам, с трудом вытесняются с рецептора, и

Антигистаминные препараты 1-го поколения			Таблица 1
Химическая группа	Международное название	Торговое название	
Этаноламины	Дифенгидрамин	Димедрол; Бетадрин; Грандим; Окуметил; Пентафлуцин; Псило-бальзам; Флюрекс	
	Дименгидрилат	Драмина; Дименгидрилат	
	Доксиламин	Доксиламин	
	Клемастин	Тавегил; Бравегил; Клемастин; Ривтагил	
	Карбиноксамин	Ринопронт	
	Фенилтолоксамин	Кодипронт*	
Фенотиазины	Прометазин	Пипольфен*; Дипразин; Колдрекс	
	Алимемазин	Терален*	
	Мехитазин	Прималан	
	Диметотиазин*		
	Оксомемазин*		
	Изотипендил*		
	Тримепразин*		
Этилендиамины	Олимемазин*		
	Хлоропирамин	Супрастин; Супрамин; Хлоропирамин	
	Антазолин	Санорин-Аналергин; Сперсаллерг	
	Трипеленамин*		
Алкиламины	Пираламин*		
	Мепирамин	Фемизол	
	Диметинден	Виброцил; Фенистил	
	Хлорфенирамин*		
	Хлорфенамин	Анаколд; Антигриппин; АнтиФлу; Гриппостад С; Инфлубене; Колдакт; Колдар; Колдрин; Оринол; Ринза; Риниколд; Тофф плюс; Флюколдекс-Н; Эффект	
	Фенирамин	Авил; Ринзасип; ТераФлю; Фервекс; Флуколдин	
	Дисхлорфенирамин*		
Пиперазины	Бромфенирамин*		
	Трипролидин*		
	Гидроксизин	Атаракс	
	Меклозин	Бонин	
Пиперидины	Циклизин*		
	Хлорциклизин*		
Пиридо-индолы	Ципрогептадин	Перитол	
	Азатадин*		
Хинуклидины**	Мебгидролин	Диазолин; Диацин	
	Диметилметил-пиридинилэтилтетрагидрокарбонил	Димебон	
Фталазины	<b>Хифенадин</b>	<b>Фенкарол</b>	
	<b>Сехифенадин</b>	<b>Гистафен</b>	
Пиперидин-карбоновые кислоты	Азеластин	Аллергодил	
	Левакабастин	Гистимет	

Примечания: \* — препарат в России не зарегистрирован; \*\* — хинуклидины обладают свойствами антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколения.

Таблиця 2

Антигистаминные препараты 2-го поколения		
Класс	Международное название	Торговое название
Пиперидиновые	Терфенадин	Трексил *
Пиперидин-имидазоловые	Астемизол	Гисманал *
Азатиридиновые	Лоратадин	Кларитин; Алерприв; Калаллергин; Кларготил; Кларисенс; Кларифарм; Кларифер; Кларотадин; Клавористин; Кларидол; Клариназе-12; Кларфаст; Ломилан; Лоратин; Лоратадин; Лорид; Лоридин; Тирлор; Эролин
	Дезлоратадин	Эриус
Трипролидиновые	Акривастин	Семпрекс
Пиперазиновые	Цетиризин	Зиртек; Алерза; Аллертек; Аналергин; Зетринал; Зинцет; Зодак; Летизен; Цетиринакс; Цетиризин; Цетрин;
	Левоцетиризин	Ксизал
Оксипиперидиновые	Эбастин	Кестин
Бензилимидазол-пиперидиновые	Мизоластин **	

Примечания: \* — препарат снят с производства; \*\* — препарат в России не зарегистрирован.

образовавшийся комплекс медленно распадается, чем и объясняется более продолжительное действие таких препаратов.

$H_1$ -антигистаминные препараты 2-го поколения легко всасываются в кровь. Прием пищи не влияет на их абсорбцию. Большинство  $H_1$ -антигистаминных препаратов оказывает противогистаминное действие за счет накопления в крови активных метаболитов. Поэтому метаболизируемые препараты максимально проявляют свое антигистаминное действие после появления в крови в достаточной концентрации активных метаболитов.

#### Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов

К настоящему времени накоплен более чем 60-летний опыт применения антигистаминных препаратов 1-го поколения, а за последние два десятилетия широкое применение нашли препараты 2-го поколения. Поиск новых препаратов и их усовершенствование шли, в основном, в направлении снижения побочных (нежелательных) эффектов при сохранении клинической эффективности.

#### Основные побочные эффекты $H_1$ -антигистаминных препаратов 1-го поколения

Эти препараты благодаря своей липофильности и электростатическому заряду хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют не только с  $H_1$ -рецепторами, но и с  $H_2$ - и  $H_3$ -гистаминовыми рецепторами, D-рецепторами, 5HT-рецепторами, M-холинорецепторами.

Самым характерным и хорошо известным побочным действием противогистаминных препаратов 1-го поколения является седативный эффект. Седативное действие может варьировать от легкой сонливости до глубокого сна. Седация подразумевает два компонента: первый — сонливость, второй — влияние на тонкие функции мозга, на психомоторную активность. Сонливость — субъективное ощущение. Седация имеет объективные признаки снижения или отсутствия определенных физических или умственных способностей. Например, ухудшение способности к вождению автомобиля или управлению сложной техникой. Седативный эффект усиливается при сочетании с алкоголем и психотропными средствами. Из-за седативного эффекта большинство лекарств нельзя использовать в период выполнения работ, требующих внимания (обучение, вождение транспорта и т. д.).

Наиболее выраженные седативные свойства выявлены у этаноламинов, фенотиозинов, пиперазинов, в меньшей степени — у этилендиаминов и алкалминов. У последних может проявляться стимулирующее действие на центральную нервную систему (ЦНС). У хинуклидиновых производных седативный эффект встречается крайне редко. Другими проявлениями действия  $H_1$ -антигистаминных препаратов на ЦНС могут быть нарушения координации, головокружение, вялость, снижение способности координировать внимание. Антигистаминные препараты 1-го поколения обладают местно раздражающим, аналгезирующим, противорвотным действием, могут вызывать головокружение, вялость, тахифилаксию, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошноту, боль в животе, нарушение аппетита), нарушение мочеиспускания. Тахифилаксия (снижение терапевтической эффективности препарата) является, в той или иной степени, характерной чертой всех антигистаминных препаратов 1-го поколения. Побочные эффекты антигистаминных препаратов 1-го поколения проявляются также атропиноподобными реакциями (сухость слизистых оболочек полости рта, носа, горла, задержка мочи, запоры, тахикардия и нарушение зрения). Эти свойства могут быть полезны при рините, но могут усилить обструкцию дыхательных путей при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызвать обострение глаукомы и аденомы предстательной железы и др. В связи с этим антигистаминные препараты 1-го поколения противопоказаны при астенодепрессивном синдроме, глаукоме, спастических явлениях в пилорической или дуоденальной областях, атонии кишечника и мочевого пузыря, при всех видах деятельности, требующих активного внимания и быстрой реакции.

К редким побочным эффектам антигистаминных препаратов 1-го поколения можно отнести повышение аппетита (при приеме пиперидинов), расстройства со стороны ЖКТ в виде тошноты, рвоты, поноса, потери аппетита, что чаще проявляется при приеме некоторых представителей этилендиаминов.

#### Основные побочные эффекты $H_1$ -антигистаминных препаратов 2-го поколения

У антигистаминных препаратов нового поколения, появившихся в начале 80-х годов прошлого столетия, отсутствовали многие побочные эффекты, свойственные препаратам 1-го поколения. Тем не менее, в процессе применения первых антигистаминных препаратов 2-го

поколения (терфенадин и астемизол) в клинической практике также были обнаружены довольно серьезные побочные реакции. Было установлено, что при нарушении метаболизма некоторых  $H_1$ -антигистаминных препаратов 2-го поколения в организме пациента может создаваться высокая концентрация исходного вещества с последующим развитием крайне нежелательного побочного действия в виде кардиотоксического эффекта. Например, терфенадин и астемизол в тех случаях, когда из-за особенностей метаболизма пациента или из-за взаимодействия с другими лекарственными препаратами их содержание в крови возрастало, вызывали задержку реполяризации миокарда и, соответственно, увеличение интервала QT (в связи с блокадой калиевых каналов), нарушение сердечного ритма вплоть до желудочковой, так называемой веретенообразной, тахикардии, что в отдельных случаях привело к смертельным исходам. По этой причине терфенадин и астемизол были запрещены для применения в аллергологической практике, в том числе в нашей стране. Однако активные метаболиты терфенадина (фексофенадин), астемизола (норастемизол) и эбастина (каребастин) не обладают кардиотоксическим эффектом.

К другим факторам риска, способным провоцировать побочные эффекты антигистаминных препаратов 2-го поколения, относятся: передозировка, нарушение функции печени, злоупотребление алкоголем, прием антибиотиков (макролидов эритромицина, кларитромицина), противогрибковых препаратов (флуконазола, интраконазола, кетоконазола).

Следует помнить, что удлинению интервала QT способствуют такие факторы риска, как электролитные нарушения, заболевания сердца, прием противоаритмических препаратов (кордарон, дизопирамид), психотропных препаратов (фенотиадинин, трициклические и тетрациклические антидепрессанты), антибактериальных средств (макролиды, бисептол). В настоящее время создание новых избирательных  $H_1$ -антигистаминных препаратов осуществляется на основе фармакологически активных конечных метаболитов, не имеющих кардиотоксических свойств.

#### Клиническое применение антигистаминных препаратов

Антигистаминные препараты 1-го поколения занимают прочные позиции в аллергологической практике, особенно в педиатрии и гериатрии. Наличие инъекционных лекарственных форм антигистаминных препаратов 1-го поколения делает их незаменимыми в острых и неотложных ситуациях.

Необходимо также отметить, что стоимость антигистаминных препаратов 1-го поколения значительно ниже стоимости препаратов последующего поколения. Наиболее широко применяемыми в практической аллергологии антигистаминными препаратами 1-го поколения являются этаноламин, этилендиамины, пиперидины, алкиламины и фенотиазины. К **этанолaminaм** относятся дифенгидрамин, клемастин и др. **Дифенгидрамин** является одним из основных представителей антигистаминных препаратов 1-го поколения. Он хорошо всасывается при приеме внутрь, проникает через гематоэнцефалический барьер. Дифенгидрамин обладает выраженным седативным и умеренным противорвотным действием.

**Клемастин** — по фармакологическим свойствам близок к дифенгидрамину, но обладает более выраженной антигистаминной активностью, более продолжитель-

ным действием (в течение 8–12 часов) и умеренным седативным эффектом.

К классическим представителям этилендиаминов относится хлоропирамин, по фармакологическим свойствам он имеет сходство с другими антигистаминными препаратами 1-го поколения.

Среди производных **пиперидина** наиболее широко используют **ципрогептадин**, который относится к антигистаминным препаратам с выраженной антисеротониновой активностью. Кроме того, ципрогептадин стимулирует аппетит, что может быть причиной прибавки в весе, а также блокирует гиперсекрецию соматотропина при акромегалии и секрецию АКТГ при синдроме Иценко-Кушинга.

Представителем **алкиламинов**, используемым для лечения аллергических заболеваний, является **диментинден**. Наряду с антигистаминной активностью, препарат угнетает действие других медиаторов аллергии, в частности кининов.

**Кетотифен**, как полагают, оказывает противоаллергическое действие за счет торможения секреции медиаторов аллергии из тучных клеток и взаимодействия с  $H_1$ -рецепторами. Лицам, чувствительным к седативному действию препаратов, в первые две недели рекомендуют малые дозы кетотифена и постепенный переход к терапевтическим дозам. Прекращение лечения следует проводить постепенно, в течение 2–4 недель.

**К преимуществам антигистаминных препаратов 1-го поколения относятся:** хорошая изученность (60-летний опыт практического применения позволяет назначать эти препараты с грудного возраста в соответствующих дозах); имеются формы для парентерального введения; возможно использование при проведении премедикации для предупреждения выброса гистамина неаллергического происхождения.

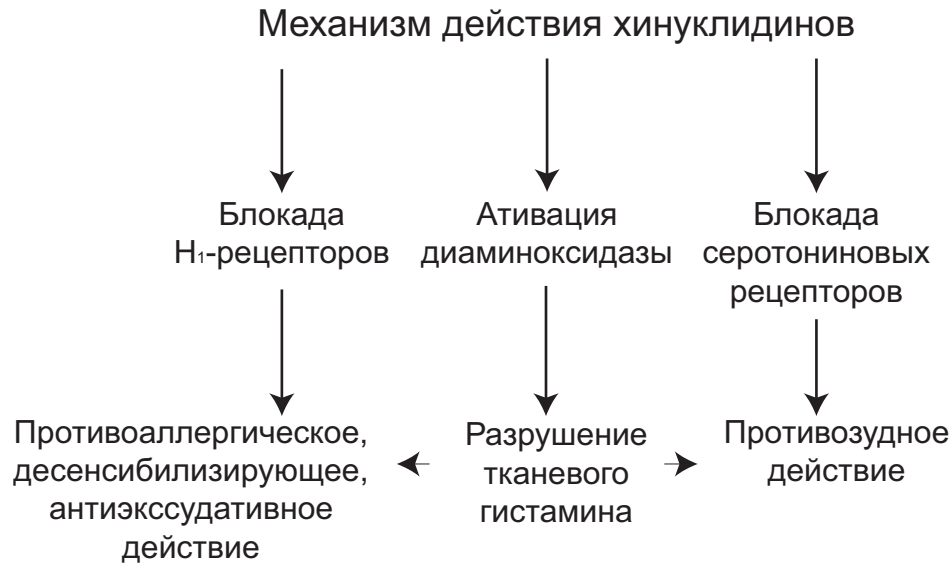
Из антигистаминных препаратов 2-го поколения в клинической практике в настоящее время используются следующие группы: пиперазиновые производные, азатиридиновые производные, трипролидиновые производные, оксипиперидины [9].

**Пиперазиновые производные. Цетиризин** — характеризуется высокоизбирательным селективным взаимодействием с  $H_1$ -рецепторами, не оказывает существенного седативного эффекта и как другие представители 2-го поколения не имеет антисеротонинового, антихолинергического действия, не усиливает действие алкоголя. Практически не подвергается метаболизму в организме.

**Левосетиризин** —  $H_1$ -антигистаминный препарат нового поколения. Это R-изомер из рацемической смеси цетиризина дигидрохлорида с выраженной антигистаминной активностью.

**Азатиридиновые производные. Лоратадин** — высокоизбирательный метаболизируемый неседативный  $H_1$ -антигистаминный препарат 2-го поколения.

**Оксипиперидины. Эбастин** — высокоизбирательный метаболизируемый неседативный  $H_1$ -антигистаминный препарат 2-го поколения. Фармакологически активный метаболит — каребастин. Эбастин в дозе 10 мг оказывает выраженный клинический эффект как при сезонном, так и при круглогодичном аллергическом рините, аллергодерматозах, пищевой аллергии. В дозе 20 мг он эффективен при тяжелых формах аллергических реакций, в том числе при заложенности носа, и других аллергических заболеваниях, торпидных к иным антигистаминным препаратам 1-го и 2-го поколений.



**Рисунок. Механизм действия хинуклидинов**

**Трипролидиновые производные.** Акривастин — по своим свойствам близок к  $H_1$ -антигистаминным препаратам 2-го поколения, но обладает слабовыраженными антихолинергическими и седативными свойствами.

**Фексофенадин** обладает всеми преимуществами  $H_1$ -антигистаминных препаратов 2-го поколения.

#### **Производные хинуклидинов**

Среди антигистаминных препаратов особое место занимают производные хинуклидинов, они были созданы в лаборатории академика М.Д. Машковского (Россия) в начале 80-х годов XX столетия.

Исторически сложилось так, что эту группу препаратов отнесли к антигистаминным средствам 1-го поколения, поскольку в период их создания еще не существовало классификации антигистаминных средств и их деление на первое и второе поколение. Тем не менее, они имеют не только сходные свойства, но и существенные различия с седативными противогистаминными средствами первого поколения.

Производные хинуклидинов за счет низкой липофильности плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем не оказывают угнетающего действия на ЦНС. По этому свойству производные хинуклидинов близки к антигистаминным препаратам 2-го поколения (неседативным). От всех других антигистаминных препаратов их отличает то, что они не только блокируют  $H_1$ -гистаминовые и 5HT-серотониновые рецепторы, но и активируют утилизацию высвободившегося при аллергической реакции гистамина, что и позволяет их использовать длительно без снижения терапевтического эффекта и тахифилаксии. Все производные хинуклидинов имеют высокий профиль безопасности, в связи с чем рекомендовано их применение не только у взрослых, но и у детей раннего возраста, а также у пожилых лиц.

Наряду с высокими антигистаминовыми свойствами, производные хинуклидинов обладают антихолинергической, антисеротониновой, ганглиоблокирующей активностью.

К производным хинуклидинов относятся **хифенадин (Фенкарол)** и **сехифенадин (Гистафен)**.

Высокий клинический эффект производных хинуклидинов обусловлен особенностями механизма их действия (рисунок).

Блокирование  $H_1$ -серотониновых рецепторов, а также активация диаминооксидазы способствуют объединению  $H_1$ -антигистаминной активности и способности тормозить активацию клеток-мишеней аллергии и, соответственно, образованию и секреции проаллергических молекулярных посредников, подавляющих воспалительные реакции и оказывающих противовоспалительный эффект.

Выраженность клинического эффекта, высокая избирательность действия по отношению к  $H_1$ -рецепторам, отсутствие седативного, атропиноподобного действия, высокий профиль безопасности позволяют сопоставлять хинуклидины с препаратами 2-го поколения. Таким образом, производные хинуклидинов удачно сочетают полезные свойства антигистаминных препаратов первого, и второго поколения.

**Хифенадин (Фенкарол)** обладает низкой липофильностью, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, есть указания, что он имеет антиаритмическую активность, обладает высокой клинической эффективностью [5]. Отсутствие седативного эффекта позволяет назначать препарат лицам, работа которых требует быстрой физической и психомоторной реакции, например водителям транспорта. Высокий профиль безопасности позволяет назначать хифенадин как взрослым, так и детям: до 3 лет по 0,005 г 2–3 раза в день, от 3 до 7 лет — по 0,01 г 2 раза в день, от 7 до 12 лет — по 0,015 г 2–3 раза в день и старше 12 лет — по 0,025 г 2–3 раза в день.

**Сехифенадин (Гистафен)** вызывает уменьшение кожного зуда, количества высыпаний и улучшение сна у пациентов с atopическим дерматитом и хронической крапивницей, уменьшает сопутствующие проявления аллергического риноконъюнктивита у больных алергодерматозами, обладает мягким седативным действием, что еще более оправдывает его назначение больным с хронической крапивницей и atopическим дерматитом с лабильной психикой и нарушениями сна [3]. Гистафен назначается взрослым по 50–100 мг 2–3 раза в сутки.

В клиническом исследовании, проведенном в клинике ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва (2009, 2010), не только была выявлена высокая клиническая эффективность Гистафена, но и получены объективные данные о его выраженной

антигистаминной активности, отсутствию седативного эффекта и восстановлению нормальной микроциркуляции в коже у больных аллергическим ринитом (АР) и хронической рецидивирующей крапивницей (ХПК) под влиянием секифенадина [6, 7].

Установлена корреляция между выраженностью клинического эффекта секифенадина (Гистафена) и степенью подавления кожной реакции (волдырь и гиперемия), вызванной гистамином и специфическим аллергеном у больных АР и ХПК.

При прик-тестировании с **гистамином** до и после лечения Гистафеном, при сравнении показателей медианы выявлено, что через 14 дней лечения препаратом в дозе 150 мг/сут достоверно уменьшились размеры волдыря на 60% и гиперемии кожи на 64% по сравнению с исходными показателями (по критерию Вилкоксона  $p < 0,0002$  и  $p = 0,002$  соответственно). При сравнении показателей медианы после 14 дней лечения Гистафеном в дозе 150 мг/сут размеры волдыря и гиперемии кожи, вызванных **причинно-значимым аллергеном**, уменьшились на 58% и 29% соответственно (по критерию Вилкоксона  $p = 0,0002$  и  $p = 0,02$  соответственно), что доказывает выраженный антигистаминный эффект секифенадина.

Об отсутствию седативного действия секифенадина судили по динамике следующих объективных показателей: оценка объема внимания по таблицам Шульте, оценка корректурной пробы Б. Бурдон. С помощью таблиц Шульте исследуются темп сенсомоторных реакций, особенности переключения внимания, объем внимания, сосредоточенность (отвлекаемость), повышенная истощаемость по гиперстеническому или гипостеническому типу, а также вработываемость. По данным анализа таблиц Шульте среднее время поиска цифр в группе больных ХПК и АР до лечения Гистафеном колебалось от 30,01 до 57,32 секунды; показатель медианы составил 43,08 секунды, интерквартильный размах Q1–Q3 — 36,97 и 45,57 секунды соответственно. После лечения среднее время поиска цифр у больных составляло от 27,45 до 54,38 секунды, показатель медианы равнялся 42,08 секунды, интерквартильный размах Q1–Q3 составил 37,87 и 43,85 секунды соответственно. Снижения объема внимания у больных ХПК и АР при применении Гистафена не выявлено. Отмечено отсутствие статистически достоверных изменений в показателях объема внимания у больных до и после лечения секифенадином (Гистафен): по критерию Вилкоксона  $p = 0,8$ .

Кроме того, при сравнении данных показателей объема внимания в группе здоровых лиц с данными в группе больных до и после лечения также не получено статистически достоверных различий: по методу рангового анализа вариаций по Kruskal-Wallis ANOVA — Chi-Square=11,26; df=11;  $p = 0,42$ .

Корректурная проба (по Б. Бурдону) — бланковый тест скорости. С помощью методики исследуют степень концентрации и устойчивость внимания. Используется для оценки темпа психомоторной деятельности, работоспособности и устойчивости к монотонной деятельности, требующей постоянного сосредоточения внимания. Статистически достоверных изменений в показателях устойчивости внимания у больных ХПК и АР до и после лечения Гистафеном не выявлено: по критерию Вилкоксона  $p = 0,47$ .

При сравнении данных группы здоровых лиц с данными в группе больных до и после лечения также не получено статистически достоверных различий: по методу рангового анализа вариаций по Kruskal-Wallis ANOVA — Chi-Square=13,97; df=13;  $p = 0,38$ . Таким образом, показано достоверное отсутствие седативного влияния Гистафена на устойчивость внимания у больных АР и ХПК в показателях объема внимания ( $p = 0,6$ ) и достоверное улучшение устойчивости внимания после проведенного лечения Гистафеном ( $p = 0,01$ ).

При оценке состояния микроциркуляции оказалось, что у всех пациентов с АР, принимавших участие в исследовании, в течение всего периода лечения Гистафеном показатели гемодинамики были стабильными, не выходящими за пределы возрастных норм.

При анализе показателей базального кровотока у больных ХПК после лечения Гистафеном отмечена тенденция к снижению среднего арифметического значения показателя микроциркуляции М ( $p = 0,07$ ), а также тенденция к снижению нейрогенного ( $p = 1$ ) и миогенного ( $p = 1$ ) тонуса. Показатель шунтирования (ПШ) у больных ХПК после лечения Гистафеном практически не изменился. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне лечения Гистафеном у больных ХПК происходит стабилизация локальной микроциркуляции в коже.

Фенкарол и Гистафен относятся к одной группе антигистаминных препаратов — производным хинуклидинов, однако наличие 2 метильных групп в структуре действующего вещества секифенадина меняет пространственную структуру молекулы, усиливая антисеротониновое действие Гистафена, что клинически проявляется в более выраженном противозудном эффекте. Благодаря выраженному противозудному эффекту Гистафена он успешно применяется в гериатрии при синильном зуде. Пожилые люди часто страдают сильным зудом (сенильный зуд), который связан с атрофией и сухостью кожи, ухудшением работы внутренних органов.

Сильное противозудное действие, отсутствие кардиотоксичности Гистафена определили геронтологию второй по значимости, после дерматологии, сферой его применения.

Наличие высокоэффективных и безопасных рецептурного и безрецептурного препаратов Гистафена и Фенкарола дает возможность широкого применения лекарственных средств группы производных хинуклидина в клинической практике.

#### **Антигистаминные препараты местного действия**

Преимуществами топических (местных) антигистаминных средств является исключение побочных эффектов, которые могут возникать при применении препаратов системного действия, легкое достижение высоких местных концентраций препарата на слизистых оболочках и быстрота развития терапевтического эффекта.

К локальным антигистаминным препаратам относятся левокабастин (гистимет) и азеластин (аллергодил).

#### **Препараты, тормозящие высвобождение медиаторов из тучных клеток и других клеток-мишеней аллергии**

##### **Регуляторы и стабилизаторы клеточных функций**

Среди препаратов, тормозящих либерацию гистамина из тучных клеток, при аллергии наиболее широко используются препараты кромоглициевой кислоты: кромогексал, ломузол и др.

Противоаллергический эффект этой группы препаратов связан с их способностью тормозить высвобождение медиаторов из клеток-мишеней аллергии.

**Препараты кромоглициевой кислоты** длительно остаются на слизистой оболочке, медленно абсорбируются, обеспечивая благодаря этим свойствам длительное действие. Кромогликат натрия действует по рецепторному механизму, не проникая в клетки, не метаболизируется и экскретируется в неизменном виде с мочой и желчью. Этими свойствами кромогликата натрия может быть объяснена чрезвычайно низкая частота нежелательных эффектов. Действие кромогликата натрия распространяется на многие клетки, участвующие в аллергическом процессе. Причем кромогликат тормозит IgE-зависимую секрецию гистамина и простагландина D2 из тучных клеток легкого человека. Ингаляция кромогликата по 20 мг 4 раза в день в течение 4 недель приводит к уменьшению числа эозинофилов в бронхоальвеолярной промывной жидкости больных бронхиальной астмой (БА) (Гущин И.С. и др.). У препаратов этой группы очень высокий терапевтический индекс. Обладая высокой терапевтической эффективностью при легкой и средней степени тяжести БА и АР, у них практически отсутствуют побочные эффекты, что позволяет использовать их в любом возрасте и у беременных.

Так же, как кромогликат натрия, недокромил натрия является липофобным, высокополярным соединением, находящимся в концентрированном состоянии. Недокромил натрия абсорбируется из легких более медленно, чем кромогликат натрия.

Помимо тучных клеток кромогликат натрия и недокромил натрия угнетают активацию нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, что может быть объяснено тормозящим действием этих препаратов как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергической реакции, следовательно, их можно использовать в любом возрасте и у беременных.

Таким образом, выбор антигистаминных препаратов при лечении аллергических заболеваний и псевдоаллергических реакций определяется возрастом пациента, особенностью клинического течения заболевания, степенью его тяжести, наличием сопутствующих заболеваний, профилем безопасности рекомендуемого лекарственного средства. Большое значение имеет и доступность (в частности, стоимость) лекарства для пациента. Врач отдает предпочтение тем препаратам, которые наряду с высокоизбирательной H<sub>1</sub>-антигистаминной активностью и высокой клинической эффективностью при аллергических заболеваниях обладают высоким профилем безопасности, характеризуются быстрым всасыванием и началом действия, высокой биодоступностью и длительным периодом полувыведения, позволяющим добиться длительного клинического эффекта. Кроме того, врач оценивает возможность использования данного препарата вместе с другими группами медикаментов (антибиотики, противогрибковые, сердечные средства и др.), отсутствие необходимости изменения его дозы при нарушениях функции ЖКТ, гепатобилиарной, мочевыделительной, сердечно-сосудистой систем (предпочтительно назначение хифенадина или сехифенадина) и др. Важными условиями являются возможность применения не только у взрослых и детей, но и у лиц пожилого и старческого возраста (хифенадин, сехифенадин), отсутствие тахифилаксии, кумуляции и пр.

В любом случае, при назначении фармакотерапии следует придерживаться основных принципов лечения: патогенетический подход, этапность в проведении лечения и учет индивидуальных особенностей пациента.

### Литература

1. *Гущин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт, 1998. — 252 с.
2. *Гущин И.С.* Антигистаминные препараты: Пособие для врачей. М.: Aventis Pharma. — 2000. — 55 с.
3. *Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Федоскова Т.Г., Латышева Т.В.* Опыт применения сехифенадина (гистафена) в комплексной терапии атопического дерматита и хронической рецидивирующей крапивницы // РАЖ. — 2005. — № 3.
4. *Зарудий Ф.С.* Гистамин и противогистаминные средства. — Уфа, 1995. — 244 с.
5. *Лусс Л.В., Ильина Н.И., Мастернак Ю.А.* Эффекты антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколения при сезонном аллергическом рините // Аллергия, астма и клин. иммунология. — 2003. — № 4. — С. 9–13.
6. *Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И.* Исследование антигистаминного и седативного эффектов Гистафена у больных аллергическим риноконъюнктивитом // Доктор. Ру. — 2010. — № 2. — С. 24–29.
7. *Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И.* Исследование антигистаминного и седативного эффекта сехифенадина (гистафена) у больных хронической рецидивирующей крапивницей // РАЖ. — 2010. — № 3. — С. 68–74.
8. *DuBuske L.M.* Clinical comparison of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist drugs // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 98. — P. 307–318.
9. *Muether P.S., Gwaltney J.M.* Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold // Clinical Infectious Diseases. — 2001. — Vol. 33. — P. 1483–1488.
10. *Simons F.E.R.* A new classification of H<sub>1</sub>-receptor antagonists // Allergy. — 1995. — Vol. 50. — P. 7–11.