

Е.Ф. ГЛУШКОВА<sup>1</sup>, Т.Н. СУРОВЕНКО<sup>2</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

# ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Цель обзора:** осветить возможности применения антигистаминных препаратов при аллергических заболеваниях у детей. **Основные положения:** в связи с возрастающей частотой встречаемости аллергических заболеваний в популяции, в том числе среди детей, особую актуальность приобретают вопросы подходов к терапии и выбора эффективных и безопасных методов лечения. В настоящее время общепризнанными препаратами выбора являются антигистаминные препараты II поколения. За долгие годы накоплен колоссальный опыт их применения, собраны сведения относительно их клинической эффективности, и они крепко заняли свою нишу в фармакотерапии аллергических заболеваний. Однако антигистаминные препараты I поколения остаются востребованными при ряде клинических ситуаций в педиатрической практике.

**Заключение:** данная статья посвящена обзору антигистаминных препаратов I поколения и месту их применения в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, антигистаминные препараты I поколения, эффективность, безопасность.

E.F. GLUSHKOVA<sup>1</sup>, T.N. SUROVENKO<sup>2</sup>, MD, Rrof.

<sup>1</sup> Institute of Immunology FMBA Russia, Moscow

<sup>2</sup> Pacific state medical university Russia, Vladivostok

FEATURES OF PRESCRIBING ANTIHISTAMINES IN PEDIATRIC PRACTICE.

**Objective of the Review:** Illustrate the use of antihistamines in the treatment of allergic diseases in children.

**Key Points:** Due to the increasing frequency of occurrence of allergic diseases in the population, including among children, the questions of approaches to therapy and the choice of effective and safe drugs acquire particular urgency. Today the usual drugs of choice are antihistamines of the second generation. Their efficacy was proven over the years, and a large amount of data on their use has been accumulated. They have firmly occupied their niche in the pharmacotherapy of allergic diseases. And yet antihistamines of the first generation still find their use in certain clinical situations in pediatrics.

**Conclusion:** This article is devoted to the review of the first generation of antihistamines and their use in pediatric practice.

**Keywords:** allergic diseases, first generation antihistamines, efficiency, safety.

## ВВЕДЕНИЕ

Рост числа аллергических заболеваний (АЗ) в последние десятилетия стал глобальной проблемой, которая требует объединения усилий со стороны сотрудников здравоохранения, политиков, экологов и других специалистов, участвующих в формировании среды обитания человека.

Основным принципом лечения АЗ является патогенетический подход, его комплексность и этапность. Лечение должно включать в себя как медикаментозные, так и немедикаментозные средства, которые будут воздействовать на все звенья аллергического воспаления.

В лечении АЗ в настоящее время определяют следующие основные стратегии [1]:

- Обучение пациентов и их семей.
- Элиминационные мероприятия.
- Фармакотерапия.
- Аллерген-специфическая иммунотерапия.

Лечение пациентов с АЗ осуществляют как врачи аллергологи-иммунологи, так и врачи первичного звена и другие специалисты, поэтому важно обновление знаний в этих направлениях для всех участников лечебного процесса. По инициативе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) повсеместно проводится внедрение образовательных программ как для

врачей, так и для пациентов и их родителей. Важно довести до сведения, что аллергия является системным хроническим воспалительным процессом и требует интегрированного подхода со стороны многих специалистов, долгосрочного лечения и тщательных профилактических мероприятий.

Какие же фармакотерапевтические средства оправданно чаще используются в лечении больных АЗ? Этот вопрос закономерен для любого практического врача. В клинической практике применяют многочисленные препараты, которые воздействуют на различные звенья патогенеза иммунного воспаления: антимедиаторные, противовоспалительные и др. Наиболее часто используемыми являются антигистаминные препараты (АГП), топические глюкокортикостероиды, антагонисты липидных медиаторов, агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов, холинолитики, метилксантин [1].

АГП – это группа препаратов, которые ослабляют эффекты гистамина за счет блокады гистаминовых рецепторов. Гистамин является обязательным участником любого аллергического воспаления и причиной многих его клинических проявлений, поэтому данная группа препаратов широко используется и востребована при лечении АЗ.

Большинство используемых антигистаминных средств обладает рядом специфических фармакологических

свойств, характеризующих их как отдельную группу. Сюда относятся следующие эффекты: противоэдематозный, противовоспалительный, антигистаминный, антихолинергический, анти-серотониновый, седативный и местноанестезирующий, а также предупреждение гистамининдуцированного бронхоспазма. Некоторые из них обусловлены не гистаминовой блокадой, а особенностями структуры этих средств.

В настоящее время известно более 150 АГП, имеющих прямое или не прямое антигистаминное действие. Принято выделять АГП I и II поколения. Однако важно заметить, что четких границ между этими двумя поколениями препаратов нет.

АГП I поколения (АГП-I) по химической структуре являются похожими на гистамин и конкурентно связываются с  $H_1$ -рецепторами, блокируя их. Эта связь образуется быстро, но также быстро обратима. Поэтому для достижения клинического эффекта необходимы высокие дозы препаратов и многократное их применение (3–4 р/сут). Клиническая значимость использования АГП-I не ограничивается областью лечения АЗ, благодаря наличию дополнительных свойств они применимы в других областях медицины. Эти препараты хорошо растворяются в жирах и также могут блокировать холинорецепторы, серотониновые, мускариновые рецепторы, а также оказывать местноанестезирующее и седативное действие [2]

Основными показаниями для назначения АГП-I являются [1]:

- Аллергические заболевания
  1. Анафилактический/анафилактоидный шок.
  2. Острый ангиоотек.
  3. Сывороточная болезнь.
  4. Интермиттирующий и персистирующий аллергический ринит, торпидный к АГП II поколения.
  5. Аллергический конъюнктивит, торпидный к АГП II поколения.
  6. Хроническая рецидивирующая крапивница, торпидная к АГП II поколения.
  7. Пищевая аллергия.
  8. Лекарственная аллергия.
  9. Инсектная аллергия.
  10. Зудящие дерматозы (атопический, контактный дерматит и др.).
- Псевдоаллергические реакции, обусловленные неспецифическим высвобождением гистамина
  1. Реакции, вызванные введением лекарственных препаратов.
  2. Реакции, вызванные пищевыми продуктами.
  3. Реакции, вызванные укусами и укусами насекомых.
  4. Реакции, вызванные другими воздействиями (холод, тепло, давление, вибрация и др.).
- Аллергические и неаллергические заболевания и состояния, в механизме которых гистамин не является основным медиатором
  1. Наличие бессонницы при зудящих дерматозах.
  2. Гипервозбудимость, требующая седативного эффекта.
  3. Вестибулярные расстройства.
  4. Рвота беременных.
  5. Комплексная терапия простудных заболеваний.

6. Комплексная терапия паркинсонизма и др.

- При проведении премедикации в клинической практике
  1. Для профилактики аллергических и псевдоаллергических реакций на медикаменты у лиц с лекарственной непереносимостью при проведении оперативных вмешательств, экстракций зубов и др.
  2. Перед проведением рентгенконтрастных исследований у лиц, имеющих в анамнезе аллергические и/или псевдоаллергические реакции на медикаменты.
- Необходимость парентерального введения препарата, так как только один препарат из группы АГП II поколения имеет инъекционную форму для введения.

**Основную роль в развитии аллергической патологии у детей первого года жизни играет сенсibilизация к пищевым аллергенам. Негативный вклад вносит морфофункциональная незрелость работы желудочно-кишечного тракта, характерная для детей столь раннего возраста, а также осложненное течение беременности и родов у матери**

Несмотря на выраженный побочный эффект в виде седации, что, безусловно, лимитирует их использование, у АГП-I есть ряд преимуществ [3]. В первую очередь эта группа препаратов является более изученной. Они имеют быстродействующие формы – инъекционные, в связи с этим их используют при неотложных аллергических состояниях. Возможно их применение при лечении зудящих дерматозов, когда зуд вызывает бессонницу, что может снижать социальную активность, качество жизни пациента. Плюс ко всему АГП-I эффективны при аллергических реакциях, в механизме которых гистамин не является ведущим медиатором, а участвуют серотонин, ацетилхолин и другие медиаторы воспаления. АГП-I чаще назначают в острый период, при тяжелых клинических проявлениях АЗ, сопровождающихся бессонницей, повышенной возбудимостью и т. п.

Назначение АГП детям, как и других лекарственных средств, существенно отличается от терапии взрослых. Это касается не только терапевтических доз, но и способов доставки. При создании препаратов для детей учитывают анатомо-физиологические особенности детского организма. Для создания лекарственных форм важны особенности поступления, всасывания, метаболизма. В возрасте до 12–13 лет выделяют периоды, когда лекарственная форма имеет особое значение, так как определяет эффективность и безопасность препарата. Например, у новорожденных снижена секреция желудочного сока, активность ферментов и концентрация желчных кислот, что имеет определяющее влияние на скорость и процент всасывания лекарственных препаратов. Кроме этого, у них ослаблено связывание с белками крови, что замедляет выведение препаратов и может привести к токсическому действию. Детям до определенного возраста затруднительно использовать такие лекарственные формы, как капсулы и таблетки.

Оптимальными лекарственными формами для детей как раннего, так и школьного возраста могут быть сироп, капли, а также формы геля, свечей, суспензии. Школь-

никам допустимо использование таблетированной формы, драже, гранул и др.

Сиропы и капли – самая удобная пероральная лекарственная форма, применяемая в педиатрической практике. Традиционные сиропы и капли представляют собой концентрированные растворы сахара, к которым добавлены АГП и ароматизаторы. Такие формы применяются для симптоматического лечения крапивницы, отека Квинке, аллергического ринита, аллергических реакций на пищевые продукты и лекарственные средства, зуда при экземах, дерматозах, кори, краснухе, ветряной оспе, укусах насекомых.

Особой проблемой в педиатрии является недостаток лекарственных средств, в том числе АГП, разрешенных к применению детям в возрасте до 1 года [4].

В то же время именно в этом возрасте часто манифестируют пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергические заболевания дыхательных путей, требующие назначения таких препаратов.

Основную роль в развитии аллергической патологии у детей первого года жизни играет сенсibilизация к пищевым аллергенам. Негативный вклад вносит морфофункциональная незрелость работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерная для детей столь раннего возраста, а также осложненное течение беременности и родов у матери. Безусловно, кожа и ЖКТ первыми реагируют на контакт с аллергеном. Защитная функция кожи новорожденных и грудных детей, в свою очередь, снижена.

Наиболее значимыми пищевыми аллергенами при атопическом дерматите у детей первого года жизни считаются коровье молоко (79–89%), яйцо (65–70%), пшеница (20–25%). У детей раннего возраста пищевая аллергия проявляется и в виде гастроинтестинальных симптомов, таких как срыгивание, боль в животе, колики, диарея, запор, кровь в стуле, а также нарушение поведения и симптомов со стороны других органов и систем. Снижению барьерной функции ЖКТ у детей первого года жизни способствуют незрелая эндокринная функция поджелудочной железы, слабое развитие желудка для гомогенизации пищи, морфофункциональная незрелость эндотелиальных клеток слизистой оболочки тощей кишки, пиноцитозный механизм всасывания, недостаточность секреторного иммуноглобулина (Ig) класса А и другие факторы.

**Один из немногих препаратов, разрешенных к применению у детей в возрасте с 1 месяца, – это АГП первого поколения диметинден (Фенистил®). Фенистил® обладает высокой противоаллергической активностью и длительностью действия**

Еще одним достаточно распространенным заболеванием среди детей, в том числе первого года жизни, является крапивница и отек Квинке, равно как и аллергический ринит, который встречается, по данным мировой литературы, у 5–10% детей в возрасте до года.

Что касается бронхиальной астмы, постановка соответствующего диагноза у ребенка первого года жизни

может быть затруднительна. В силу анатомических и функциональных особенностей системы органов дыхания у детей имеются предпосылки к более легкому нарушению дыхания и повышенной восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям. Чем младше ребенок, тем выше вероятность того, что рецидивирующие свистящие хрипы не связаны с бронхиальной астмой. Однако рецидивирующие обструктивные бронхиты у ребенка раннего возраста с отягощенной по аллергии наследственностью, имеющего симптомы пищевой аллергии и/или атопического дерматита, требуют проведения дифференциального диагноза с бронхиальной астмой.

Как показывает практика, АГП-I используются достаточно часто в педиатрической практике для лечения всех вышеописанных АЗ, кроме БА, так как эти препараты обладают высокой антигистаминной активностью, выраженным противозудным действием, способным быстро облегчать симптомы аллергических и псевдоаллергических реакций [5].

Один из немногих препаратов, разрешенных к применению у детей в возрасте с 1 месяца, – это АГП первого поколения диметинден (Фенистил®). Фенистил® обладает высокой противоаллергической активностью и длительностью действия. Наряду с антигистаминной активностью, препарат способен блокировать эффекты других медиаторов аллергии, в частности кининов, значительно уменьшает повышенную проницаемость капилляров и зуд. Предупреждает развитие аллергических реакций немедленного типа и их усиление, обусловленное высвобождением новых порций гистамина. Капли Фенистил® не обладают кардиотоксическим действием. Как и АГП II поколения капли Фенистил оказывают мягкое седативное действие, помогая малышу заснуть.

Возможность применения капель Фенистил® у детей с 1 месяца жизни является несомненным достоинством, указывающим на безопасность препарата. Точная форма дозирования (пипетка) позволяет подбирать индивидуальные дозы для маленьких пациентов. За счет приятного сладковатого вкуса малыши хорошо переносят капли диметиндена малеат Фенистил®, которые могут быть использованы не только для снятия зуда при атопии, но и при зуде неаллергического происхождения: укусах насекомых, инфекционных заболеваниях с кожными высыпаниями, сопровождающимися зудом (ветряная оспа, корь, краснуха) [13]. Диметинден (Фенистил®) используется с 1 месяца до 1 года по 3–10 капель 3 р/сут; от 1 года до 3 лет по 10–15 капель 3 р/сут; с 3 до 12 лет по 15–20 капель 3 р/сут. Детям старше 12 лет и взрослым назначают по 20–40 капель 3 р/сут. Препарат обладает выраженным противозудным действием и умеренным седативным эффектом. Противозудное действие препарата Фенистил® капли начинается через 30 минут после приема внутрь и сохраняется на протяжении 6–10 ч [6]. Быстрое начало действия препарата обусловлено хорошим проникновением липофильной молекулы к гистаминовым рецепторам кожи. Седативный эффект и устранение стимуляции сенсорных нервных окончаний позволяют быстро уменьшить изнурительный зуд кожи и слизистых, следовательно, помогают

нормализовать нарушенный сон, устранить или снизить чувствительность и раздражительность кожи [2].

Капли Фенистил® не следует подвергать воздействию высокой температуры, их можно добавлять в бутылочку с теплым детским питанием непосредственно перед кормлением. Если ребенка уже кормят с ложки, капли можно давать неразведенными [7].

**Учитывая многолетний опыт применения препарата диметинден (Фенистил®), клинические данные об эффективности и безопасности препарата, использование диметиндена является особенно актуальным в педиатрической практике для пациентов в возрасте с 1 месяца жизни**

Показаниями для препарата в РФ являются следующие АЗ [8]:

1. Атопический дерматит.
2. Инсектная аллергия.
3. Круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит.
4. Лекарственная аллергия.
5. Острая крапивница, ангионевротический отек.
6. Пищевая аллергия.
7. Сезонный аллергический ринит, конъюнктивит.
8. Хроническая рецидивирующая крапивница.

Хорошие показатели фармакокинетики обеспечивают высокую эффективность капель Фенистил®:

- максимальная концентрация в плазме крови – через 2 ч;
- пик антигистаминной/противозудной активности – через 15–45 мин;
- период полувыведения из плазмы крови – 6 ч;
- длительность антигистаминного эффекта – 6–8 ч;
- период полувыведения – 6 ч;
- связывание с белками крови – 90%;
- метаболизм препарата происходит в печени;
- основной путь выделения из организма – через почки и ЖКТ.

Быстрое начало антигистаминного эффекта позволяет использовать препарат Фенистил® капли в комбинированном лечении острых аллергических состояний. Их применение во многих клинических ситуациях может рассматриваться как альтернатива инъекционным формам антигистаминных препаратов.

Коллеги из Будапешта проводили исследование, в котором участвовало 113 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет с диагнозом «крапивница, дерматит, укусы насекомых и другие зудящие неаллергические дерматозы, такие как чесотка, лихеноидный экзематозный пигментный дерматит, розовый лишай, папулезный акродерматит». Использовался препарат диметинден (Фенистил®) в форме капель, вспомогательно назначался этот же препарат местно в виде геля. Было показано, что препарат показал достаточно высокую эффективность: 81% пациентов отметили очень хорошую эффективность (успешное лечение, симптомы купированы полностью в течение 3 дней) и хорошую эффективность (симптомы купирова-

ны полностью в течение 3–6 дней), в том числе и при зуде неаллергического генеза [9].

Коллеги из Казани и Москвы Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова и С.Н. Денисова провели оценку проявлений гастроинтестинального синдрома, ассоциированного с аллергией к белкам коровьего молока (БКМ). Применение АГП-I, в т. ч. диметиндена (Фенистил®), показало хорошую эффективность в лечении всех клинических проявлений аллергии к БКМ (аллергического эзофагита, аллергического гастрита, кишечной колики, аллергической энтеропатии, аллергического колита, хейлита, глоссита, рецидивирующего афтозного стоматита) на фоне диетотерапии с элиминацией причинно-значимых аллергенов [10].

Г.А. Самсыгина в своем обзоре о лечении хронического кашля у детей при неаллергическом рините, т. е. при рините, обусловленном вирусной инфекцией, при синдроме постназального затекания, также рекомендует назначать АГП I типа диметинден (Фенистил®), так как механизм действия препарата при синдроме постназального затекания инфекционного генеза обусловлен его выраженным антихолинергическим действием, которого лишены последующие поколения антигистаминных препаратов (именно в связи с этим их назначение при неаллергическом рините не показано) [11, 12].

В заключение можно отметить, что, учитывая многолетний опыт применения препарата диметинден (Фенистил®), клинические данные об эффективности и безопасности препарата, использование диметиндена является особенно актуальным в педиатрической практике для пациентов в возрасте с 1 месяца жизни. Препарат обладает антигистаминной активностью, противозудным действием, способен быстро и стойко снимать симптомы аллергии.

Наличие жидкой формы препарата, его хорошие органолептические свойства обеспечивают возможность применения и гибкого дозирования для детей в возрасте с 1 месяца жизни.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике. М.: «МИА», 2017, 180 с.
2. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия. Принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет*, 2016, 16: 141-147.
3. Емельянов А.В. Клиническое применение H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов. *Медицинский совет*, 2006, 4: 74-81.
4. Ревякина В.А., Разина Л.А., Чебуркин А.А. Применение антигистаминных средств в педиатрической практике. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология (прил.)*, 2014, 1(5): 51-55.
5. Сидорович О.И. Преимущества антигистаминных препаратов первого поколения. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 20: 24-25.
6. Орлов А.В., Алферов В.П., Сидорова Т.А., Романюк Ф.П. Клиника и рациональная фармакотерапия респираторных аллергозов. *Лечащий врач*, 2011, 10: 69.
7. Агафонов А.С., Ревякина В.А., Филатова Т.А. Фенистил. Возможности применения у детей. *Практика педиатра*, 2008, май, с. 2-4.
8. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. М.: Литтерра. 2007, 502 с.
9. Терек Е., Катона М. Применение диметиндена малеата при различных зудящих заболеваниях кожи в детском возрасте. *Лечащий врач*, 2011, 4: 86-87.
10. Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Денисова С.Н. Гастроинтестинальная аллергия у детей. *Лечащий врач*, 2014, 8: 57-60.
11. Самсыгина Г.А. Хронический кашель у детей и его лечение. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*, 2015, 2: 24-28.
12. Баранова И.А., Марченко Я.В. Хронический кашель: дифференцированный подход к диагностике и лечению. *Лечащий врач*, 2003, 8: 44-7.
13. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_7432.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7432.htm).