

Антигистаминные препараты в детской аллергологии

То, что аллергические заболевания стали за последние десятилетия одной из самых больших проблем педиатрии, не подлежит сомнению. Одно из свидетельств этому – максимальная наполненность залов на IV Всероссийском съезде ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Симпозиум «Антигистаминные препараты в детской аллергологии» оказался среди наиболее востребованных.

Antihistamines in pediatric allergology

Allergic diseases without a doubt have become one of the biggest problems of pediatrics in recent decades. One of the evidence of this is the maximum occupancy of halls at the IV All-Russian Congress of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia. The symposium «Antihistamines in children's allergology» was among the most popular.

Открыл симпозиум доклад доцента кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета МГМУ им. Сеченова **Даниила Борисовича Мунблита**. История и современные взгляды на антигистаминные препараты стали основной темой его выступления.

Сегодня есть все основания говорить об эпидемии аллергических заболеваний. Начиная с 50–60-х гг. прошлого века наблюдается резкий спад в распространенности инфекционных заболеваний. В качестве основной причины этого явления стоит рассматривать открытия в области инфектологии и изобретение антибиотиков. Одновременно отмечается резкое увеличение числа неинфекционных заболеваний, особенно аутоиммунных и аллергических. Эта тенденция наиболее ярко проявилась в развитых странах, затронув и остальные территории. В частности, в Китае за последние 20 лет зафиксирован многократный рост заболеваемости бронхиальной астмой.

Точного ответа на вопрос, чем это объясняется, в настоящее время нет. Рассматривается комплекс различных причин, включая изменение экологии, активное развитие индустрии и технологий. Безусловно, имеет право на существование и широко обсуждаемая гигиеническая гипотеза. Еще два-три века назад привычные и повсеместно распространенные ныне гигиенические условия были недоступны даже для очень богатых людей, включая монархов. В современном мире взаимодействие человека с окружающей микрофлорой резко сократилось, люди перестали тесно контактировать с животными. В соответствии с гигиенической гипотезой эти быстрые изменения – наиболее значимый фактор увеличения аллергической заболеваемости.

О роли гистамина в развитии аллергических реакций догадывались давно, стремление заблокировать его действие стало одним из факторов развития аллергологии и фармакологии. В 1910 г. под руководством сэра Генри Дейла, который работал в Университетском колледже Лондона, на модели животных были проведены фундаментальные исследования по изучению физиологического влияния новой неизвестной субстанции, впоследствии названной гистамином. Сегодня знания о гистамине многократно расширились, понятно, что он находится и в ЖКТ, и в нейронах, где может выступать в роли нейро-

трансммиттеров ЦНС и периферической НС, т. е. участвует в большом количестве процессов.

В 30–40-е гг. прошлого столетия Даниель Бове из Университета Пастера во Франции изучал действие нейротрансммиттеров на примере кураре. В ходе работ он синтезировал первое антигистаминное вещество. Впоследствии эта субстанция была усовершенствована многими авторами.

Вернемся к современности. На сегодняшний день медицина располагает возможностью лечения аллергических заболеваний, но не способна их излечивать. Применяется антигенспецифическая иммунотерапия, которая показывает высокую эффективность у ряда пациентов с конкретной нозологией, например с аллергическим ринитом. Но избавить пациента от аллергического заболевания часто не удается.

Большинство усилий специалистов в отношении лечения пациентов с аллергическими заболеваниями направ-



Даниил Борисович Мунблит, M.D., Ph.D., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета МГМУ им. Сеченова

лены на улучшение их качества жизни, которое заметно страдает. Данные масштабного опроса о качестве жизни пациентов с аллергическим ринитом в США показывают, что усталость, головные боли, ощущение подавленности, раздраженности, удрученности присутствуют у подавляющего числа из них. Более того, у этих пациентов обнаруживается нарушение сна, включая проблемы с засыпанием и пробуждением по ночам. Зачастую страдает качество жизни не только самого пациента, но и членов его семьи.

Антигистаминные препараты долгие годы были и остаются до сих пор одной из основных групп препаратов для лечения аллергических заболеваний. Выделяется 2 группы антигистаминных (АГ) препаратов: 1-го поколения, старые, и 2-го поколения, новые. Правомерны вопросы, почему 1-е поколение старое? Они отжили свое и не нужны? Или наоборот, они проверены временем, надежны, ими лечились старшие поколения? Действительно, старые препараты проверены годами и опытом. Они давно находятся на рынке, их часто применяют, но при этом, что удивительно, они плохо изучены. В 40–50-е гг. проводилось очень мало исследований. Да и сам процесс регистрации нового лекарственного препарата был гораздо проще. Получается, что новые препараты 2-го поколения более исследованы, чем АГ 1-го поколения. Современные исследования проводились на больших выборках и позволили глубоко изучить и терапевтические, и побочные эффекты.

Старые препараты действуют не только на H_1 -гистаминовые рецепторы в организме, т. е. обладают меньшей селективностью и, соответственно, большим количеством побочных эффектов. В первую очередь в отношении влияния на ЦНС. Эффект АГ-препаратов 1-го поколения на деятельность головного мозга не только субъективен, но и объективен. Данные исследования с применением позитронной эмиссионной томографии свидетельствуют, что препараты этой группы легко проникают через гематоэнцефалический барьер. В исследовании по сравнению АГ-препаратов 1-го поколения, АГ 2-го поколения и плацебо пациенты отмечали выраженную сонливость при приеме старых препаратов. В случае приема новых антигистаминов оценка ощущений сонливости приближалась к ощущениям при приеме плацебо. Был проведен целый ряд исследований в США и Скандинавии, которые оценивали влияние АГ на вождение транспортных средств. Сравнивались между собой влияние плацебо, АГ 1-го и 2-го поколения и разрешенной дозы алкоголя. Эффект от АГ 1-го поколения в отношении нарушения координации и создания потенциально опасной ситуации оказался намного выше, чем даже разрешенная доза алкоголя. И это неудивительно, т. к. фармакологическое действие АГ 1-го поколения соответствует эффектам алкоголя при концентрации в крови от 0,05 до 0,1%. В подавляющем большинстве стран разрешенная доза алкоголя не превышает 0,05%. Вопрос применения АГ 1-го поколения сейчас активно обсуждается в европейских странах. В ряде стран АГ 1-го поколения уже

внесены в список препаратов, после приема которых запрещено садиться за руль.

Еще одно большое исследование: была проанализирована статистика авиапроисшествий при управлении самолетами за 15 лет. За это время случилось около 5 000 смертельных исходов, и прием АГ 1-го поколения отмечен более чем в 300 таких случаях. В 63 случаях они являлись либо причиной авиакатастрофы, либо важным фактором.

В следующем исследовании анализировались случаи смертей и иных серьезных нежелательных реакций у детей в мире, связанные с применением АГ препаратов. Оказалось, что большинство смертей были связаны с применением димедрола, при том что у детей до 7 мес. в РФ димедрол нельзя применять, он на ежедневной основе используется в литических смесях во многих больницах нашей страны. Если говорить о старшей группе детей, важно оценить влияние препарата на дальнейшую жизнь человека. Исследование, которое оценивало успеваемость школьников с аллергическим ринитом на весенних экзаменах, выяснило, что вероятность получения оценки на 1 балл ниже на 70% больше у школьников, принимающих АГ 1-го поколения, чем у здоровых учеников. Нет сомнения, что причиной тому служит дополнительный седативный эффект, который не позволит неуспевающим студентам добиться желаемого в жизни и карьере. В связи с этим европейские страны и США постепенно отказываются от АГ 1-го поколения, в то время как на территории СНГ и в России они применяются активно и повсеместно.

На рынке АГ 2-го поколения представлены весьма широко, что осложняет выбор конкретного препарата в реальной клинической ситуации. Практически все АГ 2-го поколения селективны и обладают благоприятным профилем безопасности. Исследований, которые бы сравнивали АГ 2-го поколения друг с другом, очень мало. Одно из редких исключений – исследование с участием 1 000 пациентов, в котором сравнивались эффекты дезлоратадина и левоцетиризина. Выяснилось, что нежелательный седативный эффект левоцетиризина встречается в 5 раз чаще, чем у дезлоратадина. Это обстоятельство отмечено в целом ряде аналитических и консенсусных документов.

В рекомендациях Минздрава по лечению крапивницы и аллергического ринита АГ 2-го поколения определены в качестве препаратов первой линии терапии. При этом четко прописано, что пациентам не рекомендовано применение препаратов 1-го поколения. К сожалению, старые АГ-препараты продолжают широко назначаться, в т. ч. при острых респираторных инфекциях, перед проведением вакцинации и во время антибиотикотерапии.

Между тем еще в 2015 г. был опубликован Кохрейновский метаанализ, который не нашел доказательства эффективности применения АГ при ОРВИ у детей. То же самое касается применения их в качестве превентивной меры перед вакцинацией. Поэтому в назначении АГ-препаратов за рамками аллергических заболеваний нет никакого смысла.



Роман Вячеславович Бузунов, д.м.н., профессор, заведующий Центром медицины сна Клинического санатория «Барвиха», президент общероссийской общественной организации «Российское общество сомнологов»

Поле деятельности антигистаминных препаратов – аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, крапивница.

Впервые на Съезде аллергологов прозвучал доклад сомнолога. **Роман Вячеславович Бузунов**, д.м.н., профессор, президент общероссийской общественной организации «Российское общество сомнологов», поделился неожиданной для аллергологов и тем самым весьма значимой информацией об обструктивном апноэ сна у детей с аллергической патологией.

Р.В. Бузунов начал свое выступление, поделившись ярким клиническим наблюдением.

К сомнологу обратилась мама, рассказав, что сын в 9 мес. начал сопеть, что врачами не было расценено как патологический симптом. В 10 мес. во сне появился храп, и с этого времени ребенку были назначены противовоспалительные препараты, к 1,5 годам храп усилился. Эффекта от терапии не было отмечено, и в 2 года ребенку удалили аденоиды. Однако храп сохранялся и ситуация прогрессивно ухудшалась. В течение 2 лет обращались к разным педиатрам и аллергологам. Основной рекомендацией врачей было подождать, когда ребенок «перерастет». Рассказ матери ребенка на приеме у сомнолога заставил заподозрить тяжелое апноэ сна. При обследовании ребенка в Центре здоровья детей была обнаружена небольшая, 1-й степени гипертрофия миндалин. Но к моменту обследования пациент практически был не способен говорить. При этом он весь день спал и начал худеть. При полисомнографии были обнаружены до 15 остановок дыхания за 5 минут. В сумме зафиксиро-

рована 141 остановка дыхания в час при норме у детей до 1 остановки в час. Обнаруженный минимум сатурации крови кислородом составил 58%. Для справки: при 80% у взрослого человека начинается одышка, при 70% появляется цианоз, при 60% – потеря сознания, при 50% смерть мозга наступает через 30 секунд. У детей подобная ситуация представляет собой еще большую угрозу. При углубленном ЛОР-обследовании мальчика выяснилось, что при небольшом в целом увеличении миндалин смещенные кзади задние дужки практически obtурируют глотку. Ребенку была проведена тонзиллэктомия. Через 2 мес. мальчик прибавил в весе 3 кг, спокойно спит и много разговаривает. На контрольной полисомнограмме все показатели в норме, фиксируется 0,8 остановок дыхания в час. Сохраняется идеальное насыщение крови кислородом.

Из этого клинического наблюдения становится очевидным важность проблемы обструктивного апноэ сна. В реальной клинической практике каждый педиатр периодически сталкивается с подобным состоянием. Исследования свидетельствуют, что распространенность обструктивного апноэ сна в детской популяции составляет примерно 3%. Столь распространенные на фотографиях начала прошлого века аденоидные детские лица не столь часто, но можно встретить и сейчас. Стоит отметить, что в современном мире аллергический ринит является одним из важных факторов риска развития синдрома обструктивного апноэ сна. При этом заболевании отмечается хроническая носовая обструкция с последующей гипертрофией аденоидов и, в отсутствие адекватной терапии, вторичной гипертрофией миндалин. Более того, само по себе обструктивное апноэ сна способствует прогрессированию аллергического ринита. Частые инфекции, аллергические реакции, аденоид, ротовое дыхание, постоянная сухость дыхательных путей и, как следствие, прекращение функционирования лизоцима и нарушение иммунологической защиты формируют порочный круг. Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна у детей с аллергическим ринитом в возрасте 6–17 лет – почти 50%. Назначение привычных педиатру АГ-препаратов у таких детей должно осуществляться с осторожностью и под медицинским контролем, поскольку для некоторых действующих веществ, например цетиризина (Зиртек и др.) или диметиндена (Фенистил и др.), в инструкции оговорены особые указания приема. Неблагоприятное влияние на ЦНС седативных АГ-препаратов у детей с апноэ сна может приводить к угнетению дыхательного центра и, соответственно, способствовать ухудшению состояния ребенка.

Синдром обструктивного апноэ сна отрицательно влияет на когнитивные функции. У детей ночью формируется долговременная память. Ребенку нужно воспринимать информацию, адаптироваться и развиваться, а он не может, поскольку, как, например, в приводимом клиническом наблюдении, 140 раз в час перекрывается поступление кислорода к мозгу. До четверти случаев расстройства внимания и гиперактивности обусловлено нарушением дыхания во сне. И, как мы знаем, аллерги-

ческий ринит сам по себе ухудшает когнитивные способности детей. При отсутствии лечения ребенок имеет все шансы вырасти когнитивно недостаточным. Необходимо задавать родителям вопрос: храпит ли ребенок во сне? В случае положительного ответа – проводить обследование.

В отношении подходов к лечению гипертрофических процессов в лимфоидной ткани консенсус, когда и как удалять аденоиды и миндалины, до сих пор не достигнут. Но случаи тяжелой степени обструктивного апноэ сна – это абсолютное показание к максимально радикальной коррекции, хирургическому лечению начиная уже с 4 мес. Педиатры располагают небольшим терапевтическим зазором, но в лишь условиях максимально интенсивного лечения.

В связи с этим предлагаю еще раз обратиться к гистамину. Его физиологические функции, особенно в мозге, чрезвычайно важны – он поддерживает бодрствование, улучшает память, усиливает способности к обучению. И АГ 1-го поколения логично все это ухудшают. Исследования показывают, что, помимо этого, они ухудшают и REM-сон, во время которого анализируется и усваивается информация. У детей 7–9 мес. жизни REM-сон занимает 40% сна. В первые 5 лет жизни люди воспринимают 70% всей информации, которую способны воспринять за всю жизнь. В случае уменьшения REM-фазы сна на 20%, взрослые потери составят 24 минуты REM-сна, а детские – 72 минуты за ночь! Безусловно, аллергический ринит ухудшает когнитивные способности детей, но парадокс состоит в том, что применение АГ 1-го поколения только усугубляет ситуацию. Более того, седативный эффект АГ 1-го поколения может сопровождаться эпизодами ночного апноэ.

Фактически педиатры располагают двумя основными препаратами 2-го поколения для лечения аллергического ринита, разрешенными к применению с 6 мес.: цетиризином и дезлоратадином. Из этих двух средств в отношении влияния на ЦНС дезлоратадин обладает более благоприятным профилем, поэтому может применяться у детей с обструктивным апноэ сна без особых ограничений. Топические кортикостероиды очень эффективны, но они могут назначаться только с 2 лет, причем курс составляет не менее 40 дней. Основную проблему составляют пациенты в возрасте от 6 мес. до 2 лет. Именно в этой категории максимально востребован антигистаминный препарат 2-го поколения дезлоратадин.

В завершающем симпозиум докладе вице-президент АДАИР, д.м.н., профессор **Юрий Соломонович Смолкин** подчеркнул, что, к сожалению, среди педиатров сохраняется практика назначения АГ 1-го поколения. Профессор представил наиболее актуальные данные, которые позволяют еще раз акцентировать внимание специалистов на современных подходах к рассматриваемой проблеме.

В педиатрической практике в период поллинии нередко встречаются пациенты, у которых ринорея сопровождается острым конъюнктивитом. В этих случаях,



Юрий Соломонович Смолкин, д.м.н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ГОУ ИПК ФМБА России, вице-президент АДАИР

помимо прочего, довольно традиционное назначение – различные глазные капли. Это назначение не имеет никаких обоснований, поскольку зуд конъюнктивы представляет собой 5-й симптом аллергического ринита и эффективно контролируется АГ 2-го поколения. Стоит отметить, что выраженный терапевтический эффект после приема АГ-препарата развивается очень быстро. И речь идет об АГ 2-го поколения. В 2015 г. были опубликованы материалы, демонстрирующие недостаточность исследовательской базы АГ 1-го поколения. Был сделан вывод о том, что применение к старым препаратам условий современных регистрационных исследований заставило бы органы здравоохранения запретить их безрецептурный выпуск.

В педиатрической практике сегодня очень важна проблема безопасности препаратов. В связи с этим хочу обратиться к интересному исследованию. За 47 лет под эгидой ВОЗ в 130 странах мира собраны сообщения о нежелательных эффектах АГ-препаратов у детей. Было установлено, что более половины всех смертельных случаев произошли у маленьких детей до 2 лет, причем в 36% случаев АГ-препарат не был разрешен к применению у данной возрастной группы. Это еще раз нам напоминает о необходимости регулярно сверяться с инструкцией к применению АГ-препаратов.

Проводить лечение детей необходимо только препаратами с хорошо изученной безопасностью и способностью к достаточно длительной блокировке рецептора. При этом важно помнить, что к АГ 2-го поколения есть и индивидуальная чувствительность. Имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности АГ 2-го поколения при лечении хронической идиопатической крапив-

ницы (ХИК) в стандартной дозировке позволяют говорить об ответе на терапию у 40–60% пациентов. Остальным пациентам предпочтительней рассмотреть вопрос повышения дозы, предварительно получив согласие больного и согласовав назначение через врачебную комиссию, чем планировать замену АГ-препарата. К сожалению, до сих пор в рекомендациях не прописано, как долго нужно использовать АГ-препарат после наступления ремиссии. В этой связи очень важно исследование 2018 г. по алгоритму отмены АГ-препарата на примере дезлоратадина.

У 67 пациентов с ХИК, которые достигли ремиссии на различных дозировках дезлоратадина, была предпринята попытка отмены препарата. Немедленная отмена сразу после наступления ремиссии (либо перевод с повышенной на стандартную дозировку) вызывала рецидив заболевания почти у всех больных (94%, или 63 человека). Возврат к предыдущей эффективной дозировке у всех 100% пациентов (63 человека) вновь приводил к ремиссии заболевания.

Была предпринята повторная отмена препарата (либо перевод с повышенной на стандартную дозировку) через 4 нед. терапии после достижения ремиссии. У 65% пациентов (41 человек) симптомы крапивницы вернулись через 1–2 нед. Возврат к предыдущей эффективной дозировке у всех 100% (41 человек) пациентов вновь приводил к ремиссии заболевания.

И только отмена дезлоратадина (либо перевод с повышенной на стандартную дозировку) через 8 нед. после наступления ремиссии позволила 95% пациентов (39 человек) снизить лекарственную нагрузку на организм, уменьшив либо полностью отменив АГ-терапию.

Исследователи делают вывод, что продолжение терапии дезлоратадином после наступления ремиссии в той же дозе на протяжении 8 нед. повышает вероятность сохранения ремиссии после отмены или снижения дозы в дальнейшем.



Подготовила Ирина Филиппова