

АНТИГИСТАМИННАЯ ТЕРАПИЯ

В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье рассмотрено участие гистамина в патогенезе аллергических заболеваний и других патологических состояний. Отдельно анализируются механизмы развития кожного зуда. Показаны место и роль блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в лечении аллергических заболеваний и псевдоаллергических реакций. Представлен механизм действия, показания, противопоказания и побочные эффекты антигистаминной терапии. Рассмотрены отличия антигистаминных средств первого и второго поколения. Показаны возможные преимущества препаратов первого поколения в педиатрической практике. Представлены данные о применении в детской практике диметиндена малеата (Фенистил), в т. ч. для купирования зуда кожи различного генеза.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, аллергические заболевания, аллергодерматозы, кожный зуд, Фенистил.

S.V. TSAREV, National Research Centre Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow
ANTI-HISTAMINE THERAPY IN PEDIATRIC PRACTICE

The article considers the role of histamine in the pathogenesis of allergic diseases and other pathological conditions. The mechanisms that contribute to the development of skin itching are considered separately. The article also shows the role and function of H1-histamine receptor blockers in the treatment of allergic diseases and pseudo allergic reactions. The mechanism of action, indications, contraindications and side effects of the antihistamine therapy are presented. The article also discusses the difference in first and second-generation antihistamines and shows the possible advantages of the first-generation drugs in paediatric practice. The article presents data on the use of dimethindene maleate (Fenistil) in children's practice, including the use for the relief of skin itching of various genesis.

Keywords: antihistamines, allergic diseases, allergic dermatoses, skin itching, Fenistil.

Гистамин – один из основных медиаторов аллергии. При некоторых аллергических заболеваниях симптомы, вызываемые гистамином тучных клеток и базофилов, почти полностью определяют клиническую картину заболевания. Соответственно, антигистаминная терапия (использование блокаторов H1-рецепторов гистамина) в лечении большинства аллергических заболеваний давно и прочно играет ведущую роль. Антигистаминные препараты эффективны при аллергическом рините (как сезонном, так и круглогодичном), крапивнице и ангиоотеках, пищевой и лекарственной аллергии, атопическом дерматите. Кроме того, антигистаминные препараты эффективны при гиперчувствительности, вызванной неспецифической гистаминолиберацией, а также для профилактического применения перед введением лекарственных средств с потенциальным гистаминолиберирующим эффектом [1]. При так называемых псевдоаллергических реакциях антигистаминные препараты также являются центральным звеном фармакотерапии. В основе развития псевдоаллергии на пищевые продукты лежит неспецифическое, т. е. без участия иммунных механизмов, высвобождение тех же медиаторов (в основном гистамина) из клеток-мишеней аллергии, что и при истинной пищевой аллергии. Это возможно при прямом воздействии белков пищевого продукта без участия аллергических антител на клетки-мишени (тучные клетки) либо опосредованно, при активации антигеном ряда биологических систем (кининовой, системы комплемента и др.), с конечным результатом в виде выброса гистамина.

Помимо гистаминолиберации в повышении уровня гистамина в крови могут играть роль следующие факторы:

- употребление продуктов, непосредственно содержащих большое количество гистамина (подобная пища употребляется больше детей старшего возраста),
- избыточное образование гистамина в организме на фоне нарушения процессов его инактивации,
- повышенное всасывание его на фоне патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Если рассматривать аллергические заболевания независимо от возраста пациентов, то наиболее часто встречается аллергический ринит. Гистамин играет важную роль в патогенезе аллергического ринита. В основе заболевания лежит иммунное воспаление слизистой оболочки носа вследствие контакта с причинно-значимым аллергеном. Это иммунное воспаление связано с продукцией специфических IgE. Следствием иммунной реакции является выброс из тучных клеток в первую очередь гистамина, а также некоторых других медиаторов, с последующим развитием симптомов заболевания. При таких симптомах ринита, как чиханье, зуд в носу, ринорея, антигистаминные препараты особенно эффективны. В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями антигистаминные препараты входят в стандарты лечения аллергического ринита [2].

Такое же большое значение гистамин имеет и в случае крапивницы. Крапивница и ангиоотеки у взрослых встречаются чаще, чем в педиатрической практике.

Однако если еще 15–20 лет назад такие проявления в дерматической практике были достаточно редкими, то в последние годы они стали распространенным проявлением пищевой аллергии и непереносимости даже у детей 1-го года жизни. В большинстве случаев основной элемент крапивницы – это волдырь (уртикария). Независимо от этиологического фактора и патогенетических механизмов крапивницы, основная роль в возникновении волдырей принадлежит дегрануляции тучных клеток посредством нецитотоксических механизмов. Именно vasoактивные медиаторы, выделяющиеся из активированных тучных клеток, приводят к появлению симптомов крапивницы, и прежде всего уртикарной сыпи. Основным медиатором, вызывающим раздражение чувствительных нервов, дилатацию сосудов, повышение сосудистой проницаемости, является гистамин. В случае неаллергической крапивницы концентрация гистамина может увеличиваться вследствие повышенного поступления из желудочно-кишечного тракта (например, из-за повышенной проницаемости кишечной стенки) или пониженной его инактивации (при заболеваниях печени и других состояниях). Так как в механизме развития крапивницы основную роль играют тучные клетки, под влиянием различных триггеров выделяющие гистамин и другие медиаторы, патогенетически обоснованным является назначение блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов. В соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения крапивницы, антигистаминные препараты являются первым и основным средством фармакотерапии. Их лечебное действие соответствует высокому уровню доказательности.

Патология тучных клеток может проявляться в виде их чрезмерной пролиферации и накопления в коже и в других местах. В этом случае развивается мастоцитоз – пигментная крапивница. Почти исключительно в педиатрической практике встречается одиночная мастоцитома. Возможен диффузный кожный мастоцитоз. Причем в раннем возрасте он может проявляться буллезной формой. Системный мастоцитоз – тяжелая форма заболевания, проявляющаяся инфильтрацией тучными клетками внутренних органов, наблюдается редко. Антигистаминная терапия при мастоцитозе является ведущей независимо от формы заболевания.

Антигистаминные препараты эффективны при аллергическом рините (как сезонном, так и круглогодичном), крапивнице и ангиоотеках, пищевой и лекарственной аллергии, atopическом дерматите

В педиатрической практике наиболее частым аллергическим заболеванием являются аллергодерматозы. Атопический дерматит – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. В большинстве случаев развивается у лиц с

наследственной предрасположенностью и сочетается с другими формами аллергии. По данным разных авторов, распространенность атопического дерматита у детей 10–30% [3, 4].

Гистамин является также основным медиатором кожного зуда. Интенсивность и продолжительность вызываемого им зуда пропорциональны дозе. Большинство пептидных медиаторов зуда (брадикинин и другие кинины, протеазы, vasoактивный интестинальный пептид, секретин, субстанция P) способствуют высвобождению гистамина из тучных клеток. Препараты, препятствующие взаимодействию гистамина с гистаминовыми рецепторами, являются основой противозудной терапии, и их целесообразно назначать при любых вариантах зуда.

Гистамин играет важную роль в патогенезе аллергического ринита. В основе заболевания лежит иммунное воспаление слизистой оболочки носа вследствие контакта с причинно-значимым аллергеном. Это иммунное воспаление связано с продукцией специфических IgE

Зуд – это один из самых мучительных симптомов, который можно сравнить только с болевым. Исследования показали, что зуд, провоцируемый гистамином, активирует участки коры головного мозга, обеспечивающие не только ощущение и эмоциональные аспекты зуда, но и дополнительную двигательную активность, которая, как полагают, участвует в формировании расчесывания [5]. В аллергологической практике кожный зуд является ключевым симптомом атопического дерматита у детей. Зуд беспокоит ребенка в течение всего дня, но часто дети наиболее сильно расчесывают кожу вечером и ночью. Вызывая раздражительность, беспокойство, нарушение сна, зуд серьезно влияет на качество жизни страдающего атопическим дерматитом ребенка. Борьба с зудом – одна из главных терапевтических целей в лечении атопического дерматита. Для этой цели проводится гидратация кожи, использование эмоленов, антигистаминных препаратов, топических кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина.

С атопическим дерматитом может сочетаться строфулюс (узловатая почесуха). У подростков зудом часто сопровождается себорейный дерматит. В педиатрической практике также может встречаться интенсивно зудящий красный плоский лишай, возможен дебют сопровождающегося зудом псориаза. Зудом у детей могут сопровождаться ветряная оспа и другие инфекционные заболевания, а также укусы насекомых.

К более редкой патологии относится IgA-зависимый дерматоз, а также другие буллезные дерматозы, вызывающие зуд. Интенсивным зудом сопровождается герпетический дерматит Дюринга.

Антигистаминные средства входят в стандарт лечения не только аллергических заболеваний, но и кожного зуда неаллергического генеза. Все антигистаминные препараты принято делить на препараты 1-го и 2-го поколения [6].

Основные отличия препаратов 2-го поколения – более продолжительный антигистаминный эффект, отсутствие блокады других типов рецепторов (серотониновых, дофаминовых и м-холинорецепторов), отсутствие тахифилаксии, отсутствие седативного эффекта (вследствие непроницаемости через гематоэнцефалический барьер для большинства препаратов 2-го поколения) [7]. Однако практика показала, что препараты первого поколения не потеряли своего значения. Во многом это связано с многолетним накопленным опытом использования их в клинической практике. Назначая такой препарат, врач с большой долей уверенности может прогнозировать как получаемый эффект, так и отсутствие каких-либо непредсказуемых и неизученных побочных реакций. Кроме того, антигистаминные препараты 1-го поколения применяются в различных формах: для перорального приема (таблетки, капли), парентерального, а также для местного лечения, в т. ч. для нанесения на кожу. Учитывая, что в структуре детской аллергопатологии аллергодерматозы преобладают, а антигистаминные препараты первого поколения разрешены к применению у детей первого года жизни, это имеет особое значение.

Особым показанием для препарата Фенистил является кожный зуд различного генеза: как при аллергодерматозах, так и при зуде, вызванном вирусом ветряной оспы, кори, краснухе, при укусе насекомых и других видах кожного зуда, за исключением холестатического

Но есть и другие причины сохранения их актуальности. Отрицательный (например, для водителей, а также в ситуации интенсивной умственной или физической работы) эффект седации препаратов 1-го поколения превращается в желаемый и полезный для лечения пациента. Так, при зудящих дерматозах наличие зуда не только раздражает и возбуждает больного, но и формирует навязчивое желание почесаться, которое можно объяснить психогенным механизмом. Важную роль в усилении зуда играет стресс [8]. И здесь седативный эффект становится одной из терапевтических целей. Кроме того, дополнительный антихолинергический эффект антигистаминных средств 1-го поколения также может проявляться в значительном уменьшении зуда и кожных высыпаний. Известно, что возможными медиаторами зуда, наряду с гистамином, могут выступать и другие биологически активные вещества, в частности нейропептид брадикинин [9]. Он модулирует передачу нервных импульсов в ЦНС и периферической нервной системе, стимулирует синтез и освобождение простагландинов и фактора некроза опухоли в различных тканях. Но при этом он же способствует высвобождению гистамина из тучных клеток.

В этой связи закономерным является широкое применение в педиатрической практике диметиндена малеата (Фенистил). Диметинден оказывает выраженное антигистаминное и противозудное действие, а также обладает

слабым антибрадикининовым и м-холиноблокирующим действием. В силу минимальной выраженности седативного и мускаринового эффектов, он по характеристикам приближается к препаратам 2-го поколения.

Препарат Фенистил используется в виде капель для перорального приема, а также для местного лечения (гель и эмульсия Фенистил). Большим преимуществом Фенистила является его безопасность и соответствующая возможность применения, в т. ч. в качестве системного средства для приема внутрь, у детей от 1 месяца. Необходимо отметить, что проблема кардиобезопасности антигистаминных препаратов стала актуальной в период внедрения в клиническую практику препаратов 2-го поколения. Выяснилось, что некоторые препараты вызывают желудочковые аритмии. Эти аритмии были связаны с удлинением интервала QT и проявлялись возникновением torsades de pointes («синдром пируэта», или веретенообразная желудочковая тахикардия) – синдрома полиморфной желудочковой тахикардии, наблюдаемой на фоне удлинения интервала QT [10]. Эта проблема относится не только к отдельным антигистаминным препаратам, но и к некоторым антихолинергическим, антисеротониновым, антидопаминным средствам, адреноблокаторам, местным анестетикам, седативным средствам [11]. У препарата Фенистил кардиотоксичность отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФЕНИСТИЛ

Во-первых, это аллергические заболевания: поллиноз, круглогодичный аллергический ринит, крапивница и ангионевротические отеки, атопический дерматит, пищевая и лекарственная аллергия. Наряду с этим, целесообразен прием в период прохождения аллерген-специфической иммунотерапии (при необходимости).

Во-вторых, особым показанием для препарата Фенистил является кожный зуд различного генеза: как при аллергодерматозах, так и при зуде, вызванном вирусом ветряной оспы, кори, краснухе, при укусе насекомых и других видах кожного зуда, за исключением холестатического. Для топических форм препарата Фенистил специальным показанием выделяются солнечные ожоги, бытовые и производственные ожоги легкой степени. Гель Фенистил обладает также выраженным местноанестезирующим действием. Исследование препарата Фенистил при кожном зуде различного генеза у детей проведено в Венгрии [12]. Препарат Фенистил показал высокую противозудную активность при исследовании 113 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет с крапивницей, дерматитом, папулезным акродерматитом, строфулюсом, укусами насекомых, ветряной оспой, розовым лишаем и скабиесом. Противозудный эффект диметиндена малеата при ветряной оспе был оценен также у 128 детей в возрасте от 1 до 6 лет [13]. Препарат уменьшал зуд, а также количество косметически необратимых следов от расчесов. Гелевая основа препарата позволяет диметиндена малеату быстро, с эффектом через несколько минут, и глубоко проникать в кожу, сочетая противозудный эффект с ощущением местной прохлады. В случае особой выраженно-

сти кожного зуда или большой площади поражения у детей старше 1 месяца возможно (и целесообразно) системное применение лекарства. Особое значение это имеет при мастоцитозе (пигментной крапивнице), наиболее часто развивающемся у детей первых месяцев жизни. Суточную дозу обычно разбивают на 3 приема: для детей

в возрасте от 1 месяца до года – по 3–10 капель (суточная доза – 9–30 капель), от года до 3 лет – по 10–15 капель (соответственно, суточная доза – 30–45 капель).



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей под ред. Р.М. Хаитова. М.: Е-нот, 2013, 496 с. /Allergology. Pharmacotherapy without errors. A guide for practitioners under the editorship of. Khaïtov R.M. Moscow: E-Noto, 2013, 496 p.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. М.: РААКИ, 2013, 19 с. /Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis. Moscow: RAAKI, 2013, 19 p.
3. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report. *Allergy*, 2006, 61(8): 969-987.
4. Novak N, Simon D. Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy*, 2011, 66(7): 830-839.
5. Krajnik M, Zyllicz Z. Understanding pruritus in systemic disease. *J Pain Symptom Manage*, 2001, 21: 151-68.
6. Гушин И.С. Антигистаминные препараты. Пособие для врачей. М., 2000, 55 с. /Gushchin IS. Antihistamines. A guide for practitioners. M., 2000, 55 p.
7. Du Buske LM. Clinical comparison of histamine H1-receptor antagonist drugs. *J Allergy Clin Immunol.*, 1996, 98: 307-318.
8. Shellow WV. Evaluation of pruritus. In: Goroll AH, Mulley AG Jr, eds. Primary care medicine: office evaluation and management of the adult patient. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1001-1004.
9. Krajnik M, Zyllicz Z. Pruritus in advanced internal diseases: pathogenesis and treatment. *Netherlands J Med*, 2001, 58: 27-40.
10. Delpon E, Valenzuela C, Tamargo J. Blockade of cardiac potassium and other channels by antihistamines. *Drug Saf*, 1999, 21(Suppl 1): 11-18, discussion 81-87: 11-18.
11. Church M. From theory to Clinical Practice: Modern Treatment of Allergic Diseases. 1st Ebastine Closed Symposium, 2002, Lisbon (Portugal).
12. Toeroek E, Katona M. Fenistil® in the treatment of skin itching in children. *Uchastkovy Pediatr* 2011, 3: 9.
13. Englisch W, Bauer C-P. Dimethindene maleate in the treatment of pruritus caused by varicella zoster virus infection in children. *Arzneimittel-Forschung*, 1997, 47(11): 1233–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

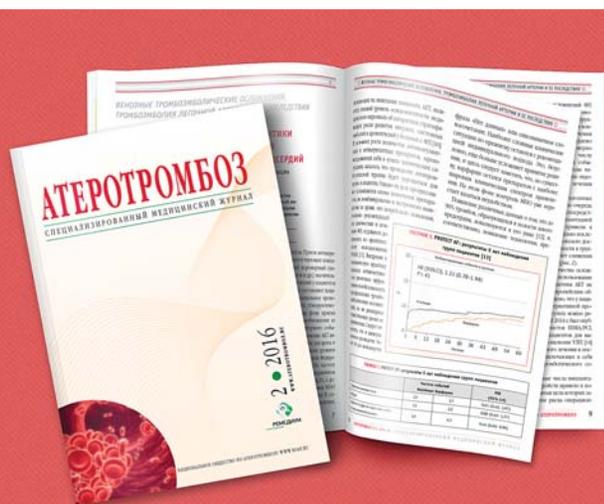
Царёв Сергей Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, поликлиническое отделение №1 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.asurgery.ru

- НОВОСТИ
- АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru