

Выбор способа введения антигистаминных препаратов при лечении аллергических заболеваний

Л.В. ЛУСС

ФГБУ Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия; ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Аллергические заболевания (АЗ) являются междисциплинарной проблемой в практическом здравоохранении, характеризуются высокой распространенностью, тяжестью течения, огромными финансовыми затратами на лечение, профилактику и реабилитацию больных. В связи с этим контроль за симптомами аллергии привлекает пристальное внимание врачей всех специальностей. Нередко в клинической практике эффективность фармакотерапии зависит не только от того, какой назначается лекарственный препарат, но и способ его доставки (введения). Клиницистам хорошо известно, что, например, при приеме внутрь некоторые лекарственные препараты, в частности антигистаминные препараты (АГП), могут быть мало- или неэффективны, а при парентеральном их введении достигается достаточный клинический эффект. В настоящем сообщении представлены предназначенные для врачей общей практики патогенетическая обоснованность назначения АГП и показания к их парентеральному введению при АЗ.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, аллергические заболевания, биологически активные вещества, гистамин, серотонин, фенкарол, гистафен, хинуклидины, способы введения антигистаминных препаратов.

Choice of an antihistamine administration route in the treatment of allergic diseases

Л.В. ЛУСС

State Research Center «Institute of Immunology», Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Allergic diseases (AD) are an interdisciplinary problem in practical health care and characterized by high prevalence, severity, and huge financial costs of their treatment, prevention, and rehabilitation in patients. In this connection, control of allergy symptoms attracts the meticulous attention of physicians of all specialties. The efficiency of pharmacotherapy in clinical practice frequently depends not only on what medication, but also what mode of its delivery (administration) is used. Clinicians are well aware of the fact that oral administration of some drugs, antihistamines in particular, may be lowly effective or ineffective and their parenteral route gives rise to their sufficient clinical effect. This communication presents for general practitioners a pathogenetic rationale for prescribing histamines and indications for their parenteral administration in AD.

Keywords: antihistamines, allergic diseases, biologically active substances, histamine, serotonin, phencarol, histafen, quinclidines, antihistamine administration routes.

АВ — аллергическое воспаление
АГ — антиген
АГП — антигистаминные препараты
АЗ — аллергическое заболевание
АР — аллергическая реакция

АТ — антитело
БАВ — биологически активные вещества
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЦНС — центральная нервная система

Аллергические заболевания (АЗ) представляют глобальную медико-социальную проблему в связи с высокой распространенностью (более трети населения планеты страдают АЗ), снижением уровня здоровья и социальной активности и огромными финансовыми и затратами на лечение, профилактику и реабилитацию больных.

В связи с этим ранняя диагностика, эффективная терапия и профилактика АЗ являются междисциплинарной проблемой в практическом здравоохранении. Клинические проявления АЗ обусловлены реакциями гиперчувствительности, запускаемые иммунными механизмами.

Ведущим звеном в механизме развития АЗ является аллергическое воспаление (АВ), т.е. реакция организма на чужеродные антигены (АГ) неинфекционного (аэроаллергены, пищевые продукты, лекарственные препараты и др.) и инфекционного (микрорганизмы) происхождения. Обязательным сигналом, запускающим активацию клеток иммунной системы (иммунный ответ), является аллерген (АГ). Сила, тип и клинический эффект иммунного (аллергического) ответа зависят от ряда факторов:

— особенности химической природы аллергена, вызывающей разный тип иммунного ответа (гуморальный, клеточно-опосредованный и другие типы). В частности, белковые антигены способны вызывать как гуморальный, так и клеточно-опосредованный иммунный ответ, а полисахариды и липиды в основном вызывают гуморальный тип иммунного ответа;

— от дозы воздействующего аллергена;

— от способа проникновения аллергена в организм. Так, наиболее выраженный иммунный ответ чаще возникает при подкожном или внутрикожном введении аллергена [1, 2].

В клинической практике чаще приходится сталкиваться с АЗ, развивающимися по зависимому от IgE механизму (I тип аллергической реакции — АР). Аллергены, вызывающие АР I типа, представляют собой АГ, которые способны формировать сенси-

Контактная информация:

Лусс Людмила Васильевна — д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отд-нием; e-mail: lusslv@yandex.ru

билизацию организма, обусловленную преимущественно IgE АТ, и повышать чувствительность базофилов и тучных клеток человека к действию эндогенных факторов, высвобождающих гистамин (например, интерлейкин-3 — ИЛ-3) и некоторых других химических веществ, способствующих высвобождению гистамина. Наиболее характерным для IgE АТ биологическим свойством является их способность прочно фиксироваться на специфических рецепторах, имеющих высокое сродство к Fc (эпсилон)-фрагменту IgE, расположенных в мембранах тучных клеток и базофилов. Фиксация комплекса АГ—антитело (АТ) на тучных клетках приводит к их активации и высвобождению (секреции) разнообразных биологически активных веществ (БАВ), приводящих к развитию, как опосредованных ими фармакологических эффектов, так и изменению функций других клеток — участников поздней фазы АВ. Высвобождаемые в ходе активации клеток-мишеней аллергии медиаторы представляют многочисленную группу посредников АР. Под влиянием БАВ в зоне АВ происходят биохимические и структурные изменения тканей и их метаболизма, что обуславливает особенности развития АР, формирование ее общих и местных клинических проявлений и исходы [1]. Особенности клинических проявлений АР зависят от шокового органа и спектра БАВ, высвобождающихся в первую (гистамин, лейкотриены — LTC₄, фактор активации тромбоцитов — PAF и др.) и вторую (эозинофильный катионный протеин — ЕСР, МВР, ЕРО, EDN, LTC₄ и др.) фазы АР, оказывающих вазоактивное, хемотаксическое и иммуноотропное действие, обладающих ферментативной активностью и способностью вызывать спазм гладкой мускулатуры, стимулировать периферические нервные окончания и пр. Один и тот же медиатор может проявлять несколько видов активностей в течение АЗ.

В основе лечения АЗ лежит воздействие на основные патогенетические звенья аллергии, в частности на первую стадию — иммунологическую, путем устранения контакта с аллергеном, проведения элиминационных мероприятий, применения барьерных методов фармакотерапии, так называемой аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и т.п.; на вторую — патохимическую стадию, путем включения препаратов, тормозящих выброс медиаторов аллергии (стабилизаторы мембран тучных клеток); на третью — патофизиологическую стадию, или стадию клинических проявлений, назначая лекарственные средства, устраняющие симптомы заболевания, — фармакотерапия.

Фармакотерапия включает разнообразные по механизму действия лекарственные препараты: антагонисты рецепторов гистамина 1-го типа — H₁ (седативные и неседативные антигистаминные препараты — АГП), препараты, подавляющие АВ (глюкокортикостероиды — ГКС), ингибиторы липоксигеназы, бронходилататоры, антагонисты рецепторов лейкотриенов, препараты, восстанавливающие нарушенную барьерную функцию кожи, слизистых оболочек и др.

В виду важнейшей роли гистамина в патогенезе АЗ к препаратам первого ряда в фармакотерапии относятся АГП. Клинические и фармакологические эффекты гистамина, лекарственные средства, блокирующие гистаминовые рецепторы, и их использование при АЗ широко представлены в отечественной и зарубежной медицинской литературе [1—9].

В современной клинике используют «классические» или седативные АГП первого поколения и современные (неседативные) — АГП второго поколения.

Однако, как показали многочисленные исследования, фармакологическое действие АГП не ограничивается известными антигистаминными свойствами, а представляет более широкий спектр противовоспалительной активности, обусловленной вовлечением других клеток, участвующих в развитии воспаления и продукции цитокинов [7—9].

Развитие АР у человека часто сопровождается изменениями содержания и обмена серотонина, особенно при крапивнице, аллергических дерматитах и других АЗ, но роль серотонина в механизме развития АЗ представлена недостаточно.

Через систему гипоталамус—гипофиз—надпочечники серотонин способствует изменению иммунного ответа, перераспределению иммунокомпетентных клеток, активации и увеличению количества Т-супрессоров и В-лимфоцитов (при участии проста-

гландинов Е₂) [10]. Доказана роль серотонина в течении АР за счет его высвобождения из тучных клеток под влиянием комплекса АГ—АТ. Отмечена роль серотонина в развитии воспаления, характеризующегося повышением проницаемости сосудистой стенки, усилением хемотаксиса и миграции лейкоцитов в очаг воспаления, увеличением количества эозинофилов в крови [11, 12] и в регуляции сосудистого тонуса [13]. Участие серотонина в реализации клинических симптомов АР обусловлено его физиологическими эффектами, такими как спазм гладких мышц, в том числе бронхов и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стимуляция периферических нервных окончаний, что служит причиной боли и зуда, для центральной нервной системы (ЦНС) он является тормозным медиатором. Велика роль и других БАВ в развитии АР, что мотивировало необходимость создания новых классов АГП полифункционального действия, объединяющих в себе H₁-антигистаминную активность, способность тормозить образование и секрецию проаллергических молекулярных посредников, и не оказывающих седативный эффект.

Одними из первых АГП с полифункциональными свойствами стали производные хинуклидинов: хифенадин (фенкарол) и сехифенадин (гистафен), созданные в лаборатории академика М.Д. Машковского в конце 70-х — начале 80-х годов XX столетия. Позже созданы и внедрены в клинику другие различные АГП с такими свойствами (дезоратадин, цитиризин, рупатадин, эбастин, левоцитиризин и др.). Как уже указывалось в предыдущих публикациях, несмотря на то что хинуклидины в современной классификации отнесены к АГП первого поколения, можно считать, что хифенадин (фенкарол) и сехифенадин (гистафен) по свойствам, механизму действия и клиническому эффекту в большей степени соответствуют АГП второго поколения. Они не только обладают высокой избирательной активностью блокировать гистаминовые рецепторы H₁, но и рецепторы серотонина, а кроме того, разрушают гистамин непосредственно в тканях за счет активации фермента диаминооксидазы, что усиливает их антигистаминный эффект. К преимуществам производных хинуклидина в отличие от других АГП относятся наличие антиаритмической активности, как и у других хинуклидинов (например, оксалидин) [14]. Это позволяет использовать АГП — производные хинуклидина у пациентов с нарушениями ритма сердца и у пожилых лиц. Выраженный клинический эффект, высокий профиль безопасности, отсутствие атропиноподобного и холинергического действия, отсутствие выраженного седативного действия у производных хинуклидина продемонстрировано у больных АЗ в многочисленных клинических исследованиях [15—17].

АГП выпускаются в разных лекарственных формах: таблетки для внутреннего применения используются наиболее часто (реже — капсулы); мази (фенистил-гель), капли — азеластин (azelastine), олопатадин гидрохлорид (olopatadine hydrochlorid), opatanol, в виде глазных капель и др., в составе комбинированных средств при лечении ОРВИ и др.

Нередко в практической работе врача возникают ситуации, когда необходимо экстренное оказание помощи или другие ситуации, требующие парентерального введения АГП (анафилактический и анафилактоидный шок, системные реакции, развивающиеся после введения лекарственных средств, пищевых продуктов, укусов и ужалений насекомыми, при АСИТ и др.).

Показанием к назначению парентеральных форм АГП является не только экстренное оказание помощи, но и наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, нарушающих всасывание лекарственных веществ в ЖКТ или состояний, когда прием внутрь или местное применение не позволяют контролировать симптомы заболевания (реакции), снижая (вплоть до отсутствия) эффективность АГП, в частности:

- при воспалительных и других заболеваниях ЖКТ;
- при приеме сорбентов;
- при лечении зудящих дерматозов (крапивница, обостренные атопического дерматита, экзема и др.), когда мучительный кожный зуд вызывает бессонницу и снижает качество жизни;
- при проведении премедикации в клинической практике — для профилактики аллергических и псевдоаллергических реакций на лекарственных препаратов у лиц с лекарственной непер-

носимостью (операции, проведение рентгеноконтрастных исследований и др.).

Существует очень ограниченное число АГП для парентерального введения, все они относятся к первому поколению и дают выраженный седативный эффект: дифенгидрамин (димедрол), клемастин (тавегил), хлоропирамин (супрастин), прометазина гидрохлорид (пипольфен) и др. В связи с этим к большим достижениям в современной клинике относятся разработка и внедрение еще одного зарегистрированного АГП для парентерального введения — хифенадина (фенкарол). Он имеет существенные преимущества перед другими АГП для парентерального введения. Так, дифенгидрамин (димедрол) — один из основных представителей АГП первого поколения, имеющий формы для парентерального введения, дает выраженные побочные эффекты, в связи с чем имеет много противопоказаний: беременность, период лактации, детский возраст (новорожденные, недоношенность), закрытоугольная глаукома, гипертрофия простаты и др., указанные в инструкции по применению. Дифенгидрамин не вводится при анафилактическом шоке. Клемастин (тавегил) по фармакологическим свойствам близок к димедролу, но оказывает менее выраженный седативный эффект.

Хлоропирамин (супрастин) по фармакологическим свойствам имеет сходство с другими седативными АГП. Прометазина гидрохлорид (пипольфен) оказывает выраженное угнетающее влияние на ЦНС.

Появление хифенадина (фенкарола) для парентерального введения без выраженного седативного и снотворного эффекта, и угнетающего действия на ЦНС позволило значительно расширить показания к применению инъекционных форм АГП, в том числе у амбулаторных пациентов (например, при крапивнице),

деятельность которых требует повышенного внимания (преподаватели, студенты, работники производств и др.).

Хифенадин (фенкарол) для парентерального введения выпускается в ампулах по 2 мл (20 мг) и характеризуется высокими эффективностью и безопасностью при купировании и лечении острых АР и обострении АЗ. Фенкарол раствор для внутримышечных инъекций применяется у взрослых обычно по 2 мл (20 мг) 2 раза в сутки в течение 3—5 дней, затем по 2 мл (20 мг) 1 раз в сутки в течение 2—3 дней в зависимости от выраженности заболевания. Средняя продолжительность лечения 5—8 дней. К основным преимуществам фенкарола перед АГП второго поколения относятся тройной механизм действия, отсутствие кардиотоксичности, антиишемический и антиаритмический эффекты, доступная цена.

В сравнительных клинических исследованиях по оценке клинической эффективности и безопасности инъекционной формы фенкарола у больных с острыми (обострением) проявлениями крапивницы, проведенных в крупных клиниках (в частности, клиника Института иммунологии ФМБА РФ), получены данные, свидетельствующие о высокой клинической эффективности и безопасности фенкарола, характеризующегося отсутствием седативного эффекта, быстрым и длительным клиническим эффектом по сравнению с клемастином (тавегилом).

Таким образом, при назначении лекарственных средств необходимо учитывать особенности патогенеза АЗ, степень тяжести и стадию болезни, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, особенности метаболизма препарата с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гущин И.С. *Антигистаминные препараты: пособие для врачей*. М.: Авестис Фарма; 2000.
2. Montoro J, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Dávila I, Jáuregui I, Mullol J, Valero AL. Effect of H1 antihistamines upon the central nervous system. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(Suppl 1):24-28.
3. Гущин И.С. Потенциал противоаллергической активности и клиническая эффективность H₁-антагонистов. *Аллергология*. 2003;1:37-44.
4. Емельянов А.В., Кочергин Н.Г., Горячкина Л.А. К 100-летию открытия гистамина. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;11:62-70.
5. Кукес В.Г. *Клиническая фармакология*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-мед; 2004.
6. Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций. *Российский аллергологический журнал*. 2009;1:74-80.
7. Федоскова Т.Г. Антигистаминные препараты: мифы и реальность. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;5:28-34.
8. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Особенности терапии дерматозов, сопровождающихся зудом, у больных старшего и пожилого возраста. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009;5:78-80.
9. Гущин И.С. Полифункциональная противоаллергическая активность антигистаминного препарата Рупатадина. *Российский аллергологический журнал*. 2012;4:3-12.
10. Gordon J, Barnes NM. Serotonin: a real blast for T cells. *Blood*. 2007;109(8):3130-3131. doi:10.1182/blood-2007-01-069302.
11. Cloez-Tayarani I, Changeux JP. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. *J Leukocyte Biol*. 2007;81(3):599-606. doi:10.1189/jlb.0906544.
12. Kushnir-Sukhov NM, Brown JM, Wu Y, Kirshenbaum A, Metcalfe D. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:498-499. doi:10.1016/j.jaci.2006.09.003.
13. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных. *Вестник интенсивной терапии*. 2005;1.
14. Солдатова О.Н. *Противоаритмическая активность фенкарола при extrasistolii у детей*: Автореф дис. ... канд. мед. наук. Саранск; 2009. Доступно по: <http://www.dslib.net/farmakologia/protivoaritmicheskaja-aktivnost-fenkarola-pri-jekstrasistolii-u-detej.html>
15. Белан Э.Б., Гутов М.В. Антигистаминные производные хинуклидинов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;5:1-7.
16. Данилычева И.В. Сехифенадин (гистафен) в лечении хронической идиопатической крапивницы. Есть ли плюсы? *Российский аллергологический журнал*. 2008;4:66-73.
17. Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И. Исследование антигистаминного и седативного эффекта Гистафена у больных аллергическим риноконъюнктивитом. *Doctor.ru*. 2010;2:1-8.

Поступила 22.12.2015