

Особенности терапии ОРВИ у пациентов с аллергическими заболеваниями

Л.В. Кузнецова

Кузнецова Лариса Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

В последние десятилетия во всем мире отмечают рост распространенности аллергических заболеваний, в том числе дыхательных путей. В частности, 10–30% взрослого населения планеты и до 40% детей страдают от аллергического ринита — патологии, которая входит в десятку наиболее частых хронических заболеваний (Салописа G.W., Compalati E., 2009). Атопически неблагоприятный фон создает предпосылки для развития сопряженных патологий, что связано с общностью патогенетических механизмов (Passalacqua G., Saponica G.W., 2001). В частности у 20–30% пациентов с аллергическим ринитом развивается бронхиальная астма, в 50–80% больных бронхиальной астмой страдают также и аллергическим ринитом (Durham S.R., 2002). Помимо того, аллергические заболевания дыхательных путей существенно снижают резистентность к внедрению инфекционных агентов, в том числе возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Особенности ОРВИ у пациентов с аллергическими заболеваниями

Возбудителями ОРВИ в 30–50% случаев являются риновирусы, а также вирусы гриппа (5–15%), парагриппа, аденовирусы, риносинцитиальные и прочие вирусы (всего ≈200 серотипов). После репликации возбудителя в лимфатической ткани носа или глотки вирусы распространяются на соседние отделы, вызывая повышение в тканях концентрации брадикинина, интэрлейкинов, простагландинов и гистамина как медиаторов воспаления (Skoner D.P. et al., 2001). Таким образом, гистамин при ОРВИ опосредует каскад патологических реакций, подобный аллергическому каскаду (Gentile D.A., Skoner D.P., 2001), в результате которого развивается:

- местная вазодилатация (отек слизистой оболочки, заложенность носа);
- повышение проницаемости сосудистой стенки;
- трансудация плазмы крови (ринорея);
- раздражение нервных окончаний (зуд);
- запуск рефлекторных механизмов путем стимуляции гистаминорецепторов тройничного нерва (чихание);
- гиперпродукция слизи секреторными клетками (насморк).

Помимо того, система провоспалительных цитокинов обуславливает развитие лихорадки, миалгии, головной боли и общего недомогания при ОРВИ (Eccles R., 2005).

Известно, что ОРВИ способствуют повышению реактивности дыхательных путей (в частности бронхиального дерева) даже у соматически здоровых людей. Одной из возможных причин этого считается прямое взаимодействие вирусных агентов с молекулами межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule — ICAM)-1. Эти белковые молекулы располагаются не клеточной мембране фибробластов, эндотелиоцитов, тканевых макрофагов, дендритных клеток и служат для механического взаимодействия клеток между собой. ICAM частично представлены на наружной поверхности мембраны, однако их запас обычно накапливается в везикулах внутри клетки.

При развитии иммунных реакций на внедрение инородного агента ICAM из везикул доставляются на наружную поверхность клеточной мембраны, число

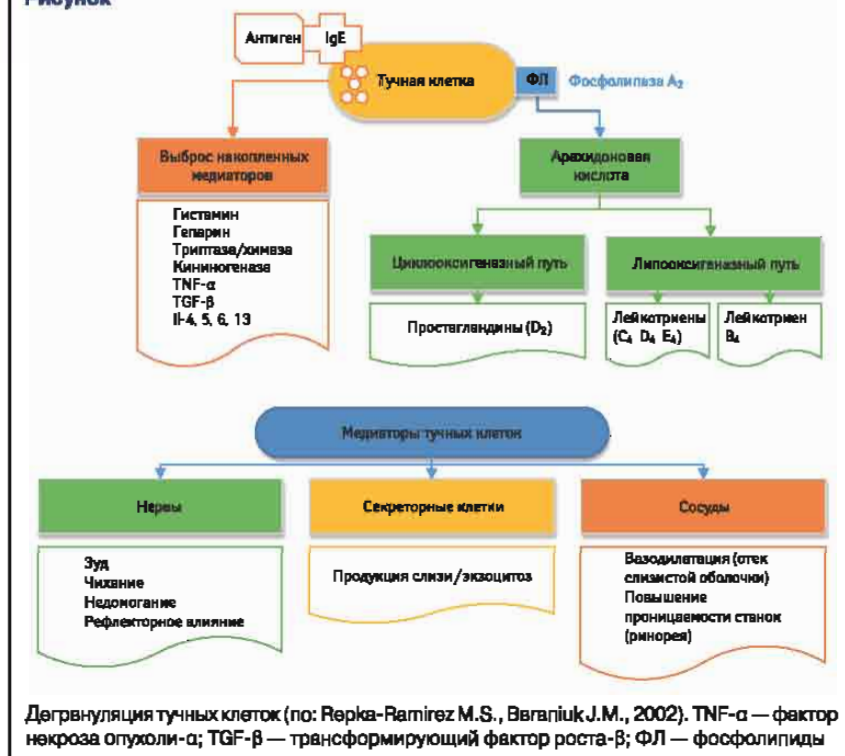
их увеличивается, активность ICAM-1 возрастает, за счет чего обеспечивается более высокая способность клеток к миграции и адгезии.

Уровень ICAM-1 повышается также при аллергических состояниях. Однако эти молекулы проявляют сродство не только к собственным клеткам организма, но и к 90% риновирусов. Именно за счет присоединения к ICAM-1 риновирусы легко проникают сквозь клеточную мембрану. Таким образом, ICAM-1 могут служить воротами для проникновения риновирусов внутрь клетки (Eccles R., 2005).

Кроме того, вирус-индуцированные процессы оказывают также влияние на механизмы, в норме препятствующие сокращению гладких мышц дыхательных путей, усиливая бронхоконстрикцию (Ершова И.Б. и соавт., 2008).

Доказано, что у лиц с атопическими заболеваниями при ОРВИ воспалительные явления в слизистой оболочке дыхательных путей выражены более значительно по сравнению с изначально здоровыми людьми, при этом в образцах эпителия,

Рисунок



полученных путем биопсии, возрастает уровень эозинофилов и концентрация ICAM-1 (Trigg C.J et al., 1996).

При этом необходимо помнить, что показана стойкая ассоциация между бронхиальной астмой и ОРВИ: во-первых, при ОРВИ закономерно возрастает тяжесть основных симптомов бронхиальной астмы, а во-вторых — атопический фон сам по себе снижает устойчивость дыхательных путей к инфекциям, формируя порочный круг «аллергия ↔ инфекция». Таким образом, симптомы аллергии не могут более рассматриваться как единственный маркер аллергического заболевания. Видимая аллергическая симптоматика — это только «пик аллергического айсберга» (Зайцева О.В., 2006).

При наличии отягощенного аллергического фона даже в периоды ремиссии в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей наблюдаются некоторые изменения, получившие название «**минимальное персистирующее воспаление**» (МПВ). МПВ представляет собой постоянно протекающий воспалительный процесс с минимальной активностью, который даже при полном отсутствии симптоматики персистирует у пациентов с аллергией, подвергаясь воздействию аллергенов (Ricca V. et al., 2000; Зайцева О.В., 2006). МПВ характеризуется поддержанием каскада воспалительных реакций на минимальном, субклиническом уровне, персистирующей инфильтрацией тканей воспалительными клетками (эозинофилами, нейтрофилами), а также экспрессией ICAM-1 (Storms W.W., 2003). Исследованиями *in vitro* и *in vivo* доказано, что при МПВ концентрация молекул ICAM-1 в слизистой оболочке носа и конъюнктиве вк существенно возрастает (Cirrandi G. et al., 1995b; Lei F. et al., 2010). Таким образом, у пациентов с аллергией в анамнезе даже при отсутствии симптоматики уровень ICAM-1 может быть повышен, что повышает риск проникновения риновируса и, соответственно, риск заболеть ОРВИ. Именно потому эффективным способом

воздействия на МПВ является применение антигистаминных препаратов.

Гистамин и его роль в реализации аллергических и воспалительных реакций

Аллергические заболевания на современном этапе развития медицины рассматриваются как системная патология, важнейшую роль в развитии и поддержании которой играет гистамин — биогенный амин, являющийся основным медиатором аллергических реакций. Исторически гистамин был также первым из распознанных воспалительных агентов — еще в 1910 г. H. Dale и P. Laidlaw выделили его как потенциально вазодилатирующую субстанцию (Dale H., Laidlaw P., 1910).

Гистамин синтезируется путем декарбоксилирования аминокислоты гистидина в цитоплазматических гранулах тучных клеток и базофилов, а также в некоторых типах тромбоцитов, где и накапливается (в среднем 2–5 пкг гистамина в 1 тучной клетке). Тучные клетки располагаются в основном в слизистой оболочке, а также вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, нервов. Они представлены особенно обильно в следующих тканях и органах:

- конъюнктиве;
- коже (3–12·10⁹ клеток на 1 мм²);
- слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей (0,5–1% всех клеток);
- слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (до 20·10⁹ клеток на 1 мм²);
- репродуктивной системе.

Что касается сердца, то здесь тучные клетки сосредоточены в основном в правом предсердии и стенках коронарных сосудов.

Высвобождение гистамина из гранул (дегрануляция) происходит под влиянием нескольких факторов, наиболее важным из которых является взаимодействие с им-

мунологическим раздражителем. Именно этот механизм лежит в основе развития клинических симптомов, общих для ОРВИ и аллергических заболеваний респираторного тракта: заложенности носа, ринореи, повышении продукции слизи секреторными клетками, отечности и зуда слизистых оболочек дыхательных путей (рисунок).

Кроме того, выделение гистамина могут вызывать и иные химические или механические агенты:

- физические раздражители (холод, травма);
- анафилотоксины;
- интерлейкин-1, фактор активации тромбоцитов и прочие факторы из полиморфноядерных клеток, моноцитов, тромбоцитов;
- некоторые химические агенты: морфин, тубокурарин, йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты и др.

Гистамин быстро попадает в системный кровоток: уровень его в плазме крови повышается через 2,5–5 мин и сохраняется высоким в течение 15–30 мин. В последующем гистамин интенсивно метаболизируется, выводится преимущественно в виде метаболитов с мочой, слезами, трахеобронхиальным и назальным секретом (Repka-Ramirez M.S., Baraniuk J.M., 2002).

Типы гистаминовых рецепторов

В организме человека эффекты гистамина реализуются посредством взаимодействия его с основными типами гистаминовых рецепторов (H₁, H₂, H₃, H₄), которые отличаются по преимущественной локализации, оказываемому влиянию, механизмам передачи сигнала (табл. 1).

Все типы рецепторов гистамина осуществляют передачу внеклеточных сигналов ко внутриклеточным сигнальным системам. Все они имеют постоянный уровень активности, обуславливающий постоянное осуществление передачи сигнала даже в отсутствие связывания с гистамином. Актив-

Таблица 1

Характеристика основных типов гистаминовых рецепторов человека (по: Simons F.E., 2004)

Характеристика	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
Распространенность рецепторов	широко распространены: нейроны, гладкие мышцы (в том числе дыхательных путей, сосудов), эпителий, эндотелий, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, дендритные клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гепатоциты, хондроциты	широко распространены: париетальные клетки слизистой оболочки желудка, гладкие мышцы, сердце, желулка, гладкие мышцы, сердце, дендритные клетки	обильно представлены на гистаминергических нейронах, слабо — на прочих типах клеток	обильно представлены в красном костном мозге, на периферических гемопозитических клетках, слабо — на прочих типах клеток
Основные эффекты активации	↑ проницаемость сосудистой стенки, головная боль; ↓ времени кондукции атриовентрикулярного узла, положительный хронотропный эффект (тахикардия); бронхоконстрикция, стимуляция афферентных волокон блуждающего нерва и кашлевых рецепторов	↑ выработки соляной кислоты в желудке; бронходилатация, продукция слизи в дыхательных путях	предотвращение чрезмерной бронхоконстрикции; опосредованно — зуд (без вовлечения тучных клеток)	дифференциация миелобластов и промиелоцитов
Роль в центральной нервной системе (ЦНС)	циклы сна и бодрствования, пищевое поведение, терморегуляция, эмоции, уровень агрессии, память, обучение, локомоция	нейроэндокринная регуляция	пресинаптические гетерорецепторы; ↓ гистамин, дофамин, серотонин, норадреналин, ацетилхолин	не выяснена
Группы лекарственных препаратов, влияющие на активность рецепторов	антигистаминные препараты (обратные агонисты рецепторов H ₁)	блокаторы рецепторов H ₂ (лекарственные средства, предназначенные для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта)	на этапе исследования	на этапе исследования

ное и неактивное состояние рецепторов существуют в динамичном равновесии. Антигистаминные препараты выступают в данном случае не как антагонисты гистамина, а как обратные агонисты — за счет преимущественного сродства к рецепторам неактивного состояния антигистаминные препараты стабилизируют рецептор в соответствующей конформации, сдвигая равновесие в сторону инактивации.

Необходимо помнить также, что гистаминовые рецепторы типа H_1 на $\approx 45\%$ гомологичны мускариновым ацетилхолиновым рецепторам, которые, будучи представленными, в частности, в ЦНС, оказывают влияние на регуляцию циклов сна и бодрствования, внимание, обучение, память, локомоцию, регуляцию температуры тела и т.д. Поэтому экзогенное воздействие на H_1 -рецепторы в той или иной степени может затрагивать также и мускариновые рецепторы, обуславливая соответствующие эффекты.

Антигистаминная терапия при ОРВИ

Вопрос о том, нуждаются ли лица с несложным ОРВИ без коморбидных заболеваний в антигистаминной терапии, остается открытым (Бойкова Н.Э., 2000; Argroll B., 2008). В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества, посвященном применению антигистаминов при простудных заболеваниях, указано, что хотя монотерапия антигистаминными препаратами как у детей, так и у взрослых, не облегчает состояние больных, но комбинация деконгестантов с антигистаминами у детей старшего возраста и взрослых благотворно влияет как на общее восстановление, так и на редукцию назальных симптомов. Рецензенты Кокрановского сотрудничества также отмечают, что при этом антигистаминные препараты I поколения могут вызывать достоверно больше побочных эффектов, чем плацебо, особенно в отношении седации (De Sutter A.I. et al., 2009).

Однако наличие некоторых патологий вносит свои коррективы в тактику лечения ОРВИ (Montoro J. et al., 2007). Атопически скомпрометированный пациент, страдающий бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, склонный к развитию аллергических реакций, нуждается в адекватной терапии воспалительно-аллергического процесса с применением антигистаминных препаратов (Ершова И.Б., 2008). При этом за счет применения верной антигистаминной терапии у больных с аллергическими заболеваниями удается снизить выраженность назальных (уменьшение отека слизистой оболочки носа, ринореи, чихания), бронхиальных (уменьшение отека слизистой оболочки бронхов, увеличение проходимости бронхов) и общих симптомов (недомогание). Антигистаминные препараты воздействуют напрямую на активность воспалительно-аллергического каскада, снижая вероятность развития аллергических симптомов на фоне лечения ОРВИ. Некоторые антигистаминные препараты (например цетиризин), с одной стороны, уменьшают экспрессию ICAM-1, что ведет к снижению риска про-

никновения вирусных агентов в клетку, а с другой — оказывают прямое антигистаминное действие, что обуславливает высокую эффективность подобных препаратов.

Антигистаминные препараты

Основные эффекты антигистаминных препаратов реализуются путем взаимодействия с рецепторами гистамина на клетках разных тканей (Simons F.E., Simons K.J., 2011).

Антигистаминные препараты разделяют на 6 групп в зависимости от химической структуры (алкиламины, этаноламины, этилендиамины, производные пиперазина, пиперидина, фенотиазина), однако для практического врача более удобной считается функциональная классификация, подразумеваящая разделение на 2 функциональных класса (препараты I и II поколения) (табл. 2).

В отличие от большинства антигистаминных средств I поколения, введенных в практику с 1942 г. до середины 1980-х годов, препараты II поколения тщательно изучены, особенно в плане клинической фармакологии, эффективности и безопасности.

Антигистаминные препараты I поколения проникают через гематоэнцефалический барьер, получая возможность оказывать влияние на центральные гистаминовые рецепторы (Muetter P.S., Gwaltney J.M.Jr., 2001). Как указано выше (см. табл. 1), на уровне ЦНС с участием H_1 -рецепторов реализуются такие процессы, как регуляция циклов сна и бодрствования, терморегуляция, эмоции, контроль уровня агрессии, когнитивные функции (память, способность к обучению), а также локомоция и пищевое поведение. Именно поэтому при применении антигистаминов I поколения так часто отмечаются такие побочные эффекты, как дневная сонливость, утомляемость; нарушения когнитивных и психомоторных функций, памяти; нарушения сознания — спутанность и галлюцинации (табл. 3). Серьезные побочные эффекты со стороны ЦНС, в том числе влияние их на дыхательный центр с развитием дыхательных расстройств у детей, а также высокая кардиотоксичность (синусовая тахикардия, рефлекторная тахи-

кардия, суправентрикулярная аритмия, увеличение интервала Q-T и др.) существенно ограничивают возможности применения антигистаминных препаратов I поколения, особенно у детей и пациентов с коморбидной патологией, в том числе сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Помимо того, антигистаминные препараты I поколения обладают M-холинолитическим эффектом за счет связывания с мускариновыми рецепторами. При их применении развивается сухость слизистых оболочек, повышается вязкость мокроты и затрудняется ее отхождение, нарастает бронхоспазм, что особенно нежелательно у лиц с бронхиальной астмой (Ершова И.Б. и соавт., 2008). При длительном применении препаратов I поколения отмечают развитие тахифилаксии — за счет «привыкания» к действующему веществу его терапевтическая эффективность снижается, что ограничивает их применение у пациентов с хроническими формами аллергических заболеваний.

Более высокой специфичностью отличаются современные антигистамины II поколения, обладающие следующими свойствами (Полосьянц О.Б., 2011):

- высокое сродство к H_1 -рецепторам; высокая специфичность, а следовательно — отсутствие взаимодействия на мускариновые, серотониновые рецепторы;
- минимальное проникновение через гематоэнцефалический барьер вследствие специфики молекулярной структуры, что проявляется в крайне незначительном седативном действии или даже полном его отсутствии;
- быстрое наступление клинического эффекта;
- высокая продолжительность действия (до 24 ч) за счет образования комплекса с протеинами, кумуляции препарата и его активных метаболитов, более медленной экскреции;
- отсутствие привыкания (тахифилаксии), возможность длительного (3–12 мес) применения одного препарата;
- отсутствие кардиотоксичности у большинства представителей II поколения. Некоторые препараты II поколения (астемизол, терфенадин) блокируют

Таблица 2

Химическая и функциональная классификация H_1 -антигистаминных препаратов (по: Simons F.E., 2004)

Химический класс	Функциональный класс	
	препараты I поколения	препараты II поколения
Алкиламины	Фенирамин, диметинден, трипролидин	Активастин
Производные пиперазина	Буклизин, циклизин, гидроксизин, меклозин, оксатомид	Цетиризин, левоцетиризин
Производные пиперидина	Азатадин, ципрогептадин, дифенилпиралин, кетотифен	Астемизол, лоратадин, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, левокабастин, мизоластин, олопатадин, терфенадин
Этаноламины	Карбиноксамин, клемастин, дименгидрилат, дифенгидрамин, доксиламин, фенилтолоксамин	—
Этилендиамины	Антазолин, мепирамин, трипеленнамин	—
Производные фенотиазина	Метдиллазин, прометазин	—
Прочие	Доксепин*	Азеластин, эмедастин, эпинастин

*Проявляет активность в отношении как H_1 -, так и H_2 -рецепторов; относится к трициклическим антидепрессантам.

кальевые каналы клеток миокарда, за счет чего развивается нарушение внутрисердечной проводимости — удлинение интервала Q–T, нарушения ритма сердца. Этот эффект потенцирует действие одновременно применяемых макролидов (эритромицин, кларитромицин), антидепрессантов (флуоксетин, пароксетин), противогрибковых препаратов (кетоконазол, итраконазол).

Выбор антигистаминного препарата

При выборе антигистаминного препарата больным с atopическими патологиями необходимо обязательно учитывать следующие факторы (Ревякина В.А., 2011):

- быстроту наступления эффекта;
- продолжительность действия, что определяет частоту приема препарата и в итоге зачатую — приверженность пациента лечению;
- зависимость фармакокинетики от приема пищи;
- выраженность тахифилаксии;
- селективность препарата.

Последний фактор обуславливает такие нежелательные моменты, как:

- влияние на секрецию слизи в дыхательных путях (к примеру, больным бронхиальной астмой не следует применять препараты, способствующие повышению вязкости мокроты);
- потенциальная нейротоксичность (седативный эффект);
- потенциальная кардиотоксичность (тахикардия, увеличение интервала Q–T, аритмия);
- вероятная холинергическая активность.

Кроме того, по возможности необходимо учитывать и то, насколько хорошо изучен профиль безопасности препарата. Этот вопрос особенно актуален при лечении пациентов самого младшего возраста.

Из ≈40 доступных сейчас антигистаминов фармакокинетика в детском организме достаточно тщательно изучена лишь у 11 препаратов (Simons F.E.; ETAC Study Group, 2005). Одним из них является антигистаминный препарат II поколения цетиризин.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) с участием 817 детей раннего возраста (12–24 мес на момент начала исследования) с atopическим дерматитом и отягощенным семейным анамнезом по atopическим заболеваниям было посвящено изучению эффективности и безопасности цетиризина у пациентов детского возраста. Результаты ETAC продемонстрировали существенное (на 50% при гиперчувствительности к пыльце растений, на 40% — к аллергенам бытовой пыли) снижение риска развития бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом при продолжительной (18 мес) антигистаминной терапии (ETAC Study Group, 1998). Такие результаты можно объяснить потенциальным влиянием антигистаминных средств в том числе и на факторы, поддерживающие минимальное персистирующее воспаление у лиц с аллергическими заболеваниями.

Исследование ETAC позволило досконально изучить фармакокинетiku, профиль безопасности и потенциальные побочные эффекты цетиризина. По итогам исследо-

вания на протяжении 18 мес применения цетиризина в высокой дозе (0,25 мг/кг массы тела 2 раза в сутки) не было зарегистрировано различий в росте и развитии детей, а также в частоте серьезных событий со стороны кардиоваскулярной и нервной систем между группой, получавшей цетиризин, и группой плацебо. В частности, данный препарат не влияет на продолжительность интервала Q–T и не проявляет кардиотоксических свойств (Simons F.E., 1999). Одновременное применение с макролидами тоже не влияет ни на величину Q–T, ни на уровень активности ферментов печени в плазме крови. Также терапия цетиризином не оказала негативного влияния на психомоторное развитие детей, их когнитивные способности и поведение не только в течение 18 мес приема цетиризина, но также и в течение 18 мес после завершения курса терапии (Stevenson J. et al.; ETAC Study Group, 2002).

Эффективность и безопасность цетиризина подтверждена многими клиническими исследованиями (Ciprandi G. et al., 1997; Murray J.J. et al., 2002; Curran M.P. et al., 2004; Portnoy J.M., Dinakar C., 2004). Помимо прочего, продемонстрирована его способность снижать концентрацию молекул ICAM-1, участвующих в поддержании МПВ, у пациентов с аллергической предрасположенностью (Ciprandi G. et al., 1995a; Fasce L. et al., 1996; Canonica G.W., Ciprandi G., 1999).

Результаты исследования, проведенного польскими учеными в 2006 г. с участием ≈10 000 больных различного возраста с ОРВИ, подтвердили, что применение цетиризина в составе комплексной терапии было клинически эффективным

Таблица 3 Некоторые потенциальные побочные эффекты антигистаминных препаратов I и II поколения (по: Simons F.E., 2004)

Побочные эффекты: механизм	Препараты I поколения	Препараты II поколения
ЦНС: влияние на нейротрансмиттерный эффект гистамина при проникновении через гематоэнцефалический барьер	Сонливость, утомляемость, головокружение Нарушение когнитивных и психомоторных функций, памяти Головная боль, дистония, дискинезия, возбуждение, спутанность сознания и галлюцинации Проникая через плаценту и в грудное молоко, вызывают сонливость, беспокойство, дыхательные расстройства у новорожденных и детей грудного возраста	Отсутствуют или слабо выражены при приеме в стандартных терапевтических дозах Нет сообщений о подобных эффектах у новорожденных и детей грудного возраста
Сердечно-сосудистая система: антимускариновые эффекты, блокада α-адренорецепторов, влияние на трансмембранный ионный транспорт и т.д. Прочие: блокада мускариновых, серотониновых, α-адренорецепторов	Дозозависимая синусовая тахикардия, рефлекторная тахикардия и суправентрикулярная аритмия Дозозависимое увеличение интервала Q–T и вентрикулярная аритмия (ципрогептадин, дифенгидрамин, доксепин, гидроксизин и др.) Мидриаз, сухость слизистой оболочки (конъюнктивы, слизистой оболочки полости рта), задержка мочи, запор, эректильная дисфункция; периферическая вазодилатация, ортостатическая гипотензия; стимуляция аппетита и увеличение массы тела (ципрогептадин, кетотифен); противопоказаны пациентам с глаукомой или гипертрофией предстательной железы	Нет сообщений о серьезных побочных эффектах (за исключением астемизола, терфенадина)
Токсические эффекты при передозировке: множественные механизмы	Со стороны ЦНС (преобладают над сердечно-сосудистыми эффектами): заторможенность, спутанность сознания, бред и кома у взрослых; парадоксальное возбуждение, гиперактивность, бессонница, галлюцинации и судороги у младенцев и маленьких детей; смерть может наступить в течение нескольких часов после приема препарата у нелеченых пациентов	Нет сообщений о серьезных токсических эффектах или летальных случаях
Злоупотребление (наркотические эффекты): влияние на H ₁ -рецепторы в ЦНС и др. Тератогенность по FDA* (при применении у беременных)	Эйфория, галлюцинации (дифенгидрамин, дименгидрилат и др.) Категория В** (хлорфенирамин, дифенгидрамин); категория С*** (гидрокси-зин, кетотифен)	Нет сообщений о подобных эффектах Категория В (цетиризин, лоратадин, эмедастин); категория С (азеластин, дезлоратадин, фексофенадин, олопатадин, эпинастин)

*Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США. **Риск для плода маловероятен, но возможен. Нет данных о неблагоприятном действии на плод; контролируемые клинические исследования у беременных не проводились, но в экспериментах на животных риск для плода не выявлен. ***Риск не может быть исключен, но потенциальная польза приема лекарственного средства может перевесить его возможный вред. Контролируемые клинические исследования у беременных не проводились. В экспериментах на животных выявлен риск для плода или эксперименты не проводились (Сухих Г.Т., 2011).

(уменьшение выраженности и продолжительности клинических симптомов ларингита, синусита, бронхита, тонзиллита, ринита), особенно у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом (Jahnz-Rózyk K., 2006).

Цетиризин в Украине представлен в том числе препаратом Цетрин («Dr. Reddy's Laboratories Ltd», Индия), каждая таблетка которого содержит оптимальную дозу цетиризина гидрохлорида — 10 мг. Цетрин обладает высокой скоростью наступления эффекта (у 50% пациентов эффект развивается в течение 20 мин, у 95% — в течение 1 ч) и продолжительностью действия (>24 ч). Этому препарату свойственна высокая селективность (не выражен седативный эффект при приеме в терапевтической дозе, не оказывает влияния на реологию трахеобронхиального секрета), отсутствие тахифилаксии и при длительном лечении, независимость фармакокинетики от приема пищи, а также низкий риск лекарственных взаимодействий. Оптимальное соотношение цена/качество способствуют повышению compliance у пациентов, применяющих Цетрин.

Выводы

Применение антигистаминных препаратов у пациентов с аллергическими заболеваниями при ОРВИ оправдано с патофизиологической и биохимической точки зрения. Такие препараты путем влияния на каскад воспалительно-аллергических реакций способствуют улучшению состояния больных, уменьшению выраженности основных клинических симптомов.

Список использованной литературы

Бойкова Н.Э. (2000) Острые воспалительные заболевания глотки и гортани. Consilium Medicum 8(2) (http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/00_08/333.shtml)

Ершова И.Б., Козина С.Ю., Кунегина Е.Н. и др. (2008) Роль сенсibilизации в клинике инфекционных заболеваний. Новости медицины и фармации, 2(233): 3–5.

Зайцева О.В. (2006) Острые респираторные инфекции у пациентов с аллергией. Лечащий врач, 9: 13–16.

Полосьянк О.Б. (2010) Обзор антигистаминных средств первого и второго поколений, рациональный подход к использованию в клинической практике. Лечащий врач, 7: 66–68.

Ревякина В.А. (2011) Антигистаминные препараты в практике поликлинического врача. Лечащий врач, 4: 13–15.

Суух Г.Т. (2011) Проблема фармакотерапии во время беременности. Федеральный справочник. Соц. развитие и демография, с. 253–256.

Arroll B. (2008) Common cold. Clin. Evid. (Online), pii: 1510.

Canonica G.W., Ciprandi G. (1999) Minimal persistent inflammation may be controlled by cetirizine. Ann. Allergy Asthma Immunol., 83(5): 445–448.

Canonica G.W., Compalati E. (2009) Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. Clin. Exp. Immunol., 158(3): 260–271.

Ciprandi G., Buscaglia S., Pesce G. et al. (1995a) Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early- and late-phase reactions after allergen-specific challenge. J. Allergy Clin. Immunol., 95(2): 612–621.

Ciprandi G., Buscaglia S., Pesce G. et al. (1995b) Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. J. Allergy Clin. Immunol., 96(6 Pt. 1): 971–979.

Ciprandi G., Tosca M., Ricca V. et al. (1997) Cetirizine treatment of rhinitis in children with pollen allergy: evidence of its antiallergic activity. Clin. Exp. Allergy, 27(10): 1160–1166.

Curran M.P., Scott L.J., Perry C.M. (2004) Cetirizine: a review of its use in allergic disorders. Drugs, 64(5): 523–561.

Dale H., Laidlaw P. (1910) The physiological action of beta-aminazolyethylamine. J. Physiol., 41(5): 318–344.

De Sutter A.I., Lemiengre M., Campbell H. (2009) Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst. Rev., (4): CD001267.

Durham S.R. (2002) One airway: the link between allergic rhinitis and asthma. Advanced Stud. Med., 2(24): 861–866

Eccles R. (2005) Understanding the symptoms of the common cold and influenza. Lancet Infect. Dis., 5(11): 718–725.

ETAC Study Group (1998) Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr. Allergy Immunol., 9(3): 116–124.

Fasce L., Ciprandi G., Pronzato C. et al. (1996) Cetirizine reduces ICAM-1 on epithelial cells during nasal minimal persistent inflammation in asymptomatic children with mite-allergic asthma. Int. Arch. Allergy Immunol., 109(3): 272–276.

Gentile D.A., Skoner D.P. (2001) Viral rhinitis. Curr. Allergy Asthma Rep., 1(3): 227–234.

Jahnz-Rózyk K. (2006) Cetirizine and respiratory tract infections in opinion of Polish doctors. Pol. Merkur. Lekarski, 21(125): 454–458.

Lei F., Zhu D., Sun J. et al. (2010) Effects of minimal persistent inflammation on nasal mucosa of experimental allergic rhinitis. Am. J. Rhinol. Allergy, 24(1): e23–28.

Montoro J., Sastre J., Jáuregui I. et al. (2007) Allergic rhinitis: Continuous or on demand antihistamine therapy? J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 17 (Suppl. 2): 21–27.

Muether P.S., Gwaltney J.M. Jr. (2001) Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold. Clin. Infect. Dis., 33(9): 1483–1488.

Murray J.J., Nathan R.A., Bronsky E.A. et al. (2002) Comprehensive evaluation of cetirizine in the management of seasonal allergic rhinitis: impact on symptoms, quality of life, productivity, and activity impairment. Allergy Asthma Proc., 23(6): 391–398.

Passalacqua G., Canonica G.W. (2001) Impact of rhinitis on airway inflammation: biological and therapeutic implications. Respir. Res., 2(6): 320–323.

Portnoy J.M., Dinakar C. (2004) Review of cetirizine hydrochloride for the treatment of allergic disorders. Expert Opin. Pharmacother., 5(1): 125–135.

Repka-Ramirez M.S., Baraniuk J.M. (2002) Histamine in health and disease. In: Simons F.E.R. (Ed.) Histamine and H1-Receptor antagonists in allergic disease. CRC Press, p. 1–24.

Ricca V., Landi M., Ferrero P. et al. (2000) Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol., 105(1 Pt. 1): 54–57.

Simons F.E. (1999) Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. J. Allergy Clin. Immunol., 104(2 Pt. 1): 433–440.

Simons F.E. (2004) Advances in H1-antihistamines. N. Engl. J. Med., 351(21): 2203–2217.

Simons F.E., Simons K.J. (2011) Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J. Allergy Clin. Immunol., 128(6): 1139–1150.

Simons F.E.; ETAC Study Group (2005) Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians' perspective. Pediatr. Allergy Immunol., 16(2): 97–103.

Skoner D.P., Gentile D.A., Fireman P. et al. (2001) Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. Ann. Allergy Asthma Immunol., 87(4): 303–306.

Stevenson J., Cornah D., Evrard P. et al.; ETAC Study Group (2002) Long-term evaluation of the impact of the h1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive, and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis. Pediatr. Res., 52(2): 251–257.

Storms W.W. (2003) Minimal persistent inflammation, an emerging concept in the nature and treatment of allergic rhinitis: the possible role of leukotrienes. Ann. Allergy Asthma Immunol., 91(2): 131–140.

Trigg C.J., Nicholson K.G., Wang J.H. et al. (1996) Bronchial inflammation and the common cold: a comparison of atopic and non-atopic individuals. Clin. Exp. Allergy, 26(6): 665–676.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

Цетрин

Р.с. № UA/6789/02/01, № UA/6789/01/01

Состав: Цетрин таблетки. 1 таблетка содержит цетиризина гидрохлорида 10 мг. Цетрин сироп. 5 мл/5 мг цетиризина гидрохлорида. **Фармакотерапевтическая группа.** Антигистаминные средства для системного применения. **Код АТС:** R06AE07. **Фармакологические свойства.** Цетиризин — конкурентный антагонист гистамина, метаболит гидроксизина, блокирует H₁-гистаминовые рецепторы. Предупреждает развитие и уменьшает выраженность аллергических реакций, обладает противозудным и противозсудативными свойствами, тормозит развитие опосредованной гистамином ранней фазы аллергической реакции, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления на поздней стадии аллергической реакции, уменьшает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов, уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека ткани, устраняет спазм гладких мышц, кожную реакцию на введение гистамина, специфических аллергенов, а также на охлаждение (при холодовой крапивнице), уменьшает гистамин-индуцированную бронхообструкцию при бронхиальной астме легкого течения. **Показания.** Цетрин таблетки. Сезонный и круглогодичный

аллергический ринит и конъюнктивит, хроническая рецидивирующая крапивница, ангионевротический отек, аллергические дерматозы, атопический дерматит (в составе комплексной терапии). Цетрин сироп. Назальные симптомы сезонного и хронического аллергического ринита (ринорея, зуд в носу, чихание), назальные симптомы, связанные с конъюнктивитом. Зуд, крапивница разных типов. **Побочные эффекты.** Цетрин таблетки. Головная боль, головокружение, сонливость, диспептические явления, ощущение сухости во рту, фарингит, аллергические реакции и др. Цетрин сироп. Утомляемость, астения, недомогание, головокружение, головная боль, парестезия, судороги, дисгевзия, дискinesия, дистония, обмороч, тремор, абдоминальная боль, сухость во рту, тошнота, диарея, сонливость, тревожность, агрессивность, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, бессонница, тахикардия, тромбоцитопения и др.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения.

Производитель: Др. Редди'с Лабтораторис Лимитед
Представительство компании «Др. Редди'с Лабтораторис Лимитед»
Украина, Киев, просп. Бажана, 10А, офис 5А
Тел.: (044) 207-51-97(98)

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. Бронхиальная астма развивается...

- у 10% больных аллергическим ринитом
- у 20–30% больных аллергическим ринитом
- у 50% больных аллергическим ринитом

2. Важнейшую роль в развитии и поддержании аллергических заболеваний играет...

- гистамин
- серотонин
- ацетилхолин
- гамма-аминомасляная кислота

3. Каков физиологический эффект гистамина?

- вазодилатация
- гипотония
- повышение проницаемости сосудистой стенки
- тахикардия

4. Назовите, в каких тканях и органах сосредоточено наибольшее число тучных клеток:

- конъюнктивы
- кожа
- надпочечники
- слизистая оболочка дыхательных путей, гастроинтестинального тракта
- большой сальник

5. Сколько основных типов гистаминовых рецепторов существует в человеческом организме?

- два
- три
- четыре
- шесть

6. H₁-гистаминовые рецепторы на 45% гомологичны...

- адренорецепторам
- никотиновым ацетилхолиновым рецепторам

- мускариновым ацетилхолиновым рецепторам
- рецепторам гамма-аминомасляной кислоты

7. За счет каких основных механизмов преимущественно развивается заложенность носа в начале ОРВИ?

- местная вазодилатация
- раздражение рецепторов тройничного нерва
- гиперпродукция слизи секреторными клетками

8. Антигистаминные препараты I поколения...

- проникают через гематоэнцефалический барьер, влияют на центральные гистаминовые рецепторы
- не проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому не влияют на центральные гистаминовые рецепторы

9. Серьезные токсические эффекты со стороны ЦНС при передозировке (вплоть до летальных случаев) свойственны...

- антигистаминным препаратам I поколения
- антигистаминным препаратам II поколения
- всем антигистаминным препаратам

10. Следует ли назначать антигистаминные препараты в составе комплексной терапии пациентам с аллергическими заболеваниями при ОРВИ?

- да
- нет

11. При выборе антигистаминного препарата следует обращать внимание на:

- быстроту и продолжительность эффекта

- влияние на секреторную активность париетальных клеток желудка
- селективность препарата
- влияние на активность щитовидной железы
- выраженность тахифилаксии
- все вышеперечисленное

12. Цетиризин относится к антигистаминным препаратам

- I поколения
- II поколения

13. Какие эффекты обусловлены недостаточной селективностью антигистаминных препаратов I поколения?

- секреция вязкой слизи в дыхательных путях
- угнетение кроветворения
- седативный эффект
- тахикардия, суправентрикулярная аритмия
- повышение секреции соляной кислоты в желудке

14. Цетрин у взрослых пациентов и детей в возрасте старше 12 лет обычно применяют...

- по 10 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи
- по 10 мг 2 раза в сутки
- по 10 мг 1 раз в сутки обязательно после приема пищи

15. Выберите верное утверждение:

- после приема препарата Цетрин эффект развивается в течение 20–60 мин и сохраняется на протяжении >24 ч
- после приема препарата Цетрин эффект развивается в течение 1,5–2 ч и сохраняется на протяжении 12 ч
- после приема препарата Цетрин эффект развивается в течение 1,5–2 ч и сохраняется на протяжении 24 ч

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua

или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:
01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____