

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА H_1 -БЛОКАТОРА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Вдовиченко В. П., Бронская Г. М., Коршак Т. А., Казакевич В. А.,
Соколов Н. К., Акуленец Е. В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь.

Резюме: В данной статье сделан обзор фармакологических свойств H_1 -блокаторов. Сделан вывод, что при большинстве клинических показаний для их применения в амбулаторных условиях преимущества имеют лекарственные препараты II поколения («неседативные H_1 -блокаторы»), т. к. у них отсутствуют седативные свойства. Фенкарол® (хифенадин) обладает уникальным свойством ускорять разрушение гистамина и снижать его концентрацию в тканях. Из-за этих свойств Фенкарол® является одним из препаратов выбора при лечении острых респираторных (простудных) заболеваний и в комплексном лечении бронхиальной астмы. Вследствие безопасности и большого клинического опыта применения Фенкарол® является также одним из препаратов выбора в педиатрической практике.

Ключевые слова: гистамин, H_1 -блокаторы, аллергия, воспаление, бронхиальная астма, Хифенадин (Фенкарол®).

КЛИНИКАЛЫК ТАЖРЫЙБАДА H_1 -ТОСМОЛООЧУНУ ТАНДОО КӨЙГӨЙҮ

Вдовиченко В. П., Бронская Г. М., Коршак Т. А., Казакевич В. А.,
Соколов Н. К., Акуленец Е. В.

“Гродно мамлекеттик медициналык университети” ББМ,
Гродно, Республика Беларусь.

Резюме: Берилген макалада H_1 -тосмолоочулардын фармакологиялык касиеттерине сереп салынган. Аларды амбулатордук шарттарда колдонуу үчүн клиникалык көрсөтмөлөрдүн көпчүлүгүндө II-муундагы каражаттар (“седативдүү эмес H_1 -тосмолоочулар”) артыкчылыкка ээ, себеби алардын седативдүү касиеттери жок экени тууралуу тыянак чыгарылган. Фенкарол® (хифенадин) гистаминдин бузудушун тездетүүчү жана анын ткандарда топтолушун азайтуучу уникалдуу касиетке ээ. Бул касиеттери үчүн Фенкарол® курч респиратордук (суук тийген) ооруларды дарылоодогу жана бронха астмасын ар тараптуу дарылоодогу тандоо дары-дармеги болуп саналат. Коопсуздугунун жана колдонуунун чоң клиникалык тажрыйбасы болгонун натыйжасында Фенкарол® ошондой эле педиатриялык тажрыйбада дагы тандоо дары-дармеги болуп саналат.

Ачкыч сөздөр: гистамин, H_1 -тосмолоочулары, аллергия, сезгенүү, бронха астмасы. Хифенадин (Фенкарол®).

THE PROBLEM OF CHOICE OF H_1 -ANTAGONIST IN CLINICAL PRACTICE

Vdovichenko V. P., Bronskaya G. M., Korshak T. A., Kazakevich V. A.,
Sokolov N. K., Akulenc E. V.

Institution of Education “Grodna State Medical University”,
Grodna, Republic Belarus.

Resume: The overview of pharmacological properties of H_1 -antagonists was made on this paper. The conclusion was done, that for most clinical applications in outpatient conditions the drugs from II generation (“non-sedative generation”) are drugs of choice because they haven't got any sedative properties. Fenkarol® (Quifenadine) has unique properties to accelerate destroying of histamine and to deplete it depot in tissues. Due to these properties Fenkarol® is one of the drug of choice from H_1 -antagonists for acute respiratory diseases treatment (common cold) and in complex medication for the treatment of bronchial asthma. As well Fenkarol® is one of the drug of choice for pediatric practice owing to the safety and long clinical experience of its use.

Key words: histamine, H_1 -blockers, allergy, inflammation, spasmodic asthma. Quifenadine, (Fenkarol®).

Физиологическая роль гистамина [2, 3, 5,10].

Как известно, гистамин играет важную роль в аллергических реакциях немедленного типа, воспалении, секреции желудочного сока и действует как нейромедиатор и нейромодулятор.

Гистамин осуществляет своё действие путём присоединения к специфическим мембранным клеточным рецепторам четырёх видов (H_1 - H_4). Гистамин образуется из аминокислоты гистидина за счёт декарбоксилирования и депонируется в тучных клетках (мастоцитах), базофилах,

нервных окончаниях. Он освобождается в ходе иммунных реакций, когда к мембранам гистаминсодержащих клеток присоединяются антитела IgE. Это играет существенную роль в сужении бронхов, особенно, у астматиков. Гистамин - важный медиатор острой воспалительной реакции. После повреждения ткани он вызывает локальную вазодилатацию с экссудацией через сосудистую стенку плазмы, содержащей медиаторы и клетки воспалительной реакции (комплемент, С-реактивный белок, антитела, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты). Помимо этого гистамин содержится в ЦНС, где он в качестве медиатора участвует в регуляции нейроэндокринной функции, температуры тела и деятельности сердечно-сосудистой системы. Гистамин также накапливается в энтерохромаффинных клетках желудка. Выделение гистамина из них активирует париетальные клетки, которые секретируют соляную кислоту.

Применение антагонистов гистамина [2-8, 13].

В медицинской практике широко применяются многочисленные представители блокаторов H_1 -рецепторов (H_1 -гистаминоблокаторы или антигистаминные средства). Они играют важную роль в лечении различных аллергических реакций, в патогенезе которых основную роль играет гистамин - аллергический ринит, крапивница и другие, осуществляемые через иммуноглобулин E реакции. Блокаторы H_2 -рецепторов применяются для снижения желудочной секреции (при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и других гиперсекреторных состояниях) и в данной работе рассматриваться не будут.

Классификация и эффекты

Итак, возвращаясь к фармакологическим свойствам H_1 -блокаторов (антигистаминных средств), следует выделить антигистаминные средства I и II поколений. В эквивалентных дозах все H_1 -блокаторы обладают примерно одинаковой эффективностью в отношении H_1 -рецепторов [10].

Следует подчеркнуть, что согласно наиболее авторитетным изданиям по фармакологии, выделение, так называемого,

III поколения H_1 -блокаторов не имеет под собой никаких оснований [5,10]. Разделение антигистаминных средств на два поколения производится по влиянию на центральную нервную систему (ЦНС) и вегетативную нервную систему. К первому поколению H_1 -блокаторов относят **дифенгидрамин (димедрол), хлоропирамин (супрастин), клемастин (тавегил), прометазин (пипольфен)** и многие другие. Препараты первого поколения H_1 -блокаторов отличаются сильным седативным действием (т. к. хорошо проникает в ЦНС) и выраженным блокирующим (прежде всего, на мускариновые рецепторы) воздействием на рецепторы вегетативной нервной системы. Это объясняется сходством их химической структуры лекарственными средствами, обладающими M-холиноблокирующим (препараты I поколения), α -адреноблокирующим (**прометазин**), местноанестезирующим (**дифенгидрамин, прометазин**) и антисеротониновым действием (**ципрогептадин**). Степень седативного действия этих средств (т. е. возникающая после их применения сонливость) определяет выбор конкретного представителя первого поколения антигистаминных средств и ограничивает амбулаторное использование (нарушает способность к вождению автомобиля и т. д.) препаратов I поколения. Однако это же седативное действие делает некоторые недорогие лекарственные средства этого поколения (особенно, **дифенгидрамин**) популярными снотворными. Выраженность седативного действия одного и того же лекарственного средства отличается у разных пациентов. У детей обычно проявляется парадоксальное действие - вместо сонливости возникает бессонница. Выбор конкретного антигистаминного препарата зависит от способности пациента переносить седативное и антихолинергическое (атропиноподобное) действие этих средств, удобства дозирования и стоимости лекарственного средства. Например, малоэффективное производное этилендиамина **мебгидролин (диазолин)**, несмотря на гастротоксичность (раздражение слизистой оболочки желудка), обладает низкой стоимостью, что объясняет его популярность среди малообеспеченных

категорий населения. Седативный эффект у него слабее, чем у дифенгидрамина, однако, одновременно, есть данные о риске токсического влияния мебгидролина на нервные клетки (заторможенность, головокружение), особенно молодого организма. В целом, один из самых слабых лекарственных препаратов (требует назначения больших доз) [1,2,3].

Другой пример - **диметинден (фенистил)** имеет удобную для маленьких детей форму выпуска – капли для приёма внутрь. Подобно дифенгидрамину, он вызывает выраженную сонливость и, при этом, сравнительно токсичен, поэтому не рекомендуется принимать его дольше, чем 25 дней [12].

Второе поколение H_1 -блокаторов (**лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, цетиризин, хифенадин (фенкарол)** и некоторые другие, более редко используемые лекарственные средства) полностью или почти полностью (только при повышенной индивидуальной чувствительности пациентов) лишено, как седативного, так и М-холиноблокирующего действия. Следует специально отметить, что причисление некоторыми авторами фенкарола к препаратам I поколения не имеет под собой веских оснований. Так, общепризнанный классик отечественной фармакологии М. Д. Машковский указывает: «Фенкарол® обладает низкой липофильностью, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и... не оказывает сколько-нибудь выраженного седативного и снотворного действия. Препарат не обладает адренолитической и холинолитической активностью» [3]. Таким образом, плохое проникновение в ЦНС и отсутствие М-холиноблокирующих свойств не оставляет никаких сомнений в принадлежности Фенкарола® к II поколению антигистаминных средств.

Проблема выбора антигистаминного средства

Приведенная выше классификация H_1 -блокаторов чётко очерчивает границу массового и (или) повседневного назначения этих лекарственных средств при аллергических заболеваниях или болезнях с аллергическим компонентом. Действительно, седативные

свойства лекарственных препаратов первого поколения исключают их применение амбулаторным больным трудоспособного возраста или учащимися. В ином случае будет наблюдаться невозможность выполнения работы, связанной с концентрацией внимания или точными манипуляциями, нарушение способности управления автотранспортными средствами и снижение результативности обучения. Кроме этого, сильные М-холиноблокирующие (атропиноподобные) свойства таких представителей I поколения, как **дифенгидрамина (димедрола), клемастина (тавегила) и хлоропирамина (супрастина)** объясняют нарушения зрения, сухость во рту, запоры и (обычно, у пациентов с аденомой предстательной железы) задержку мочеиспускания [6, 10]. Таким образом, возможность их применения ограничена кругом лиц, которым не важны вышеописанные проблемы, а также при особых показаниях, обусловленных особенностями отдельных лекарственных препаратов. Так, например, **ципрогептадин** с успехом используется при карциноидном синдроме и демпинг-синдроме после резекции желудка, что связано с уменьшением тонуса гладкой мускулатуры, вызванным блокадой серотониновых рецепторов. Кроме того, он стимулирует аппетит и вызывает прибавку в весе [6,10]. **Дифенгидрамин (димедрол)** и **прометазин** вследствие местноанестезирующего действия (т. е. блокады мембранных натриевых каналов) могут использоваться для местной анестезии (она сильнее прокаина) при аллергии на обычные местные анестетики. **Дифенгидрамин (димедрол)** нередко используется как снотворное средство [6, 10]. **Меклизин** и **дименгидринат** рекомендуются при болезни Меньера и других болезнях с симптомом головокружения (*vertigo*) [6, 10, 14]. **Хлоропирамин (супрастин)** обладает быстрым началом действия и доступен в форме для парентерального введения (ампульного раствора). Это делает его полезным в комплексном лечении ангионевротического отёка [6, 10].

Эффективность антигистаминных лекарственных средств в лечении

зудящих дерматозов связана с: а) сильным седативным (например, **дифенгидрамин**), б) антисеротониновым действием (**ципрогептадин**, **хифенадин**, **сехифенадин**, **диметинден**), в) с активацией разрушения гистамина в тканях ферментом диаминооксидазой (**хифенадин**, **сехифенадин**).

Второе поколение антигистаминных средств несёт в себе явные преимущества для подавляющего большинства пациентов. Во-первых, эти средства можно назначать пациентам, находящимся на амбулаторном лечении, когда седативное действие нежелательно. Во-вторых, известно, что противоаллергическое действие любого H_1 -блокатора при хроническом применении снижается (т. е. развивается толерантность), поэтому следует, время от времени, заменять их H_1 -блокаторами иного химического строения [10]. Причина развития феномена привыкания к антигистаминным препаратам до сегодняшнего дня остаётся невыясненной [10]. Однако, если каждое из лекарственных средств первого поколения во избежание снижения эффекта через каждую неделю надо заменять иным представителем H_1 -блокаторов, то препараты второго поколения можно использовать до двух месяцев без перерыва. Именно по этой причине (необходимости периодической замены одного H_1 -блокатора на другой) в клинике для лечения разнообразных аллергических заболеваний остаются востребованными все лекарственные препараты II поколения. Особенно сложным представляется выбор конкретного лекарственного средства из группы H_1 -блокаторов при заболеваниях инфекционного и (или) инфекционно-аллергического происхождения. Это острые респираторные (простудные) заболевания и бронхиальная астма. Известно, что «многие симптомы простудных заболеваний вызваны избыточным синтезом в организме гистамина, который является реакцией на чужеродные вещества в организме, например, на риновирусы» [11]. Существуют данные некоторых более ранних клинических исследований, свидетельствующие, что при простудных заболеваниях различного генеза могут быть полезны представители I поколения

[1]. Известно, что эти лекарственные средства обладают выраженным М-холиноблокирующим действием (см. выше), а значит, они подсушивают слизистую оболочку носа и, таким образом, устраняют или уменьшают ринорею (насморк) [1,3]. Однако подобное действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей является нежелательным, поскольку её подсушивание приводит к затруднению выделения мокроты, что, естественно, абсолютно нежелательно ни при простудных заболеваниях, ни при бронхиальной астме [6]. Другими словами, при подобных состояниях безопасно применение лишь представителей II поколения. Однако и тут не всё однозначно. Проведенные клинические испытания выявили бесполезность при простудных заболеваниях ряда антигистаминных средств II поколения, например, фексофенадина [9,16]. Возможно, что лучшее лекарственное средство при этом – **Фенкарол®**, т. к. он обладает уникальной особенностью – способностью повышать активность фермента диаминооксидазы, что приводит к разрушению гистамина в тканях. Это, в свою очередь, способствует устранению воспалительной реакции в верхних дыхательных путях (см. выше роль гистамина при воспалении) и снижает гиперактивность бронхов [11,15]. Последнее чрезвычайно важно для профилактики (лечения) бронхиальной астмы, т. к. устранение воспаления бронхов есть необходимое условие профилактики приступа удушья [15]. К тому же, **Фенкарол®** начинает действовать очень быстро – уже через 30 минут он попадает в ткани организма и может быть полезен в комплексном лечении (естественно, только как дополнительный препарат) таких острых состояний, как ангионевротический отек, острая крапивница и др. К слову говоря, роль H_1 -блокаторов при лечении бронхиальной астмы в последнее время существенно пересмотрена [15]. Так, если ранее при её лечении они считались совершенно бесполезными, то сейчас мнение кардинально изменилось на противоположное [15]. Логично предположить, что из-за повышения разрушения гистамина – одного из медиаторов воспаления в бронхах, у **Фенкарола®** нет конкурентов среди H_1 -блокаторов по клинической полезности,

как в комплексном лечении: а) простудных заболеваний (т. е. при острых вирусных и бактериальных инфекциях органов дыхания), б) бронхиальной астмы [15, 17]. К тому же, у **Фенкарола®** нет кардиотоксического эффекта, о котором говорилось выше, а это особенно важно для пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Следует помнить, что H_1 -блокаторы, особенно представители II поколения, малотоксичны [5,10]. Это позволяет при необходимости (т. е. при серьезных аллергических процессах) назначать их в достаточно больших суточных дозах. Так, согласно данным последних исследований, при недостаточном эффекте от антигистаминного препарата, рационально увеличение дневной дозы (в 2-4 раза) одного представителя H_1 -блокаторов II поколения, а не комбинация из двух разных [16]. При этом статистически достоверного увеличения числа побочных реакций выявлено не было [16]. В этой связи актуально появление новой дозировки таблеток **Фенкарола®** для взрослых – 50 мг. Она позволяет максимально комфортно для пациента получить эффективную дозу этого препарата. Учитывая то, что максимальная суточная доза **Фенкарола®** составляет 200 мг, даже при назначении 50 мг 3 раза в день, пациент не рискует передозировать препарат. При этом большая дозировка таблетки (50 мг) в 1,5 раза более выгодна пациенту по ценовому фактору, чем дозировка 25 мг.

Проблема выбора антигистаминного средства особенно актуальна в детском возрасте, что связано с относительно более частыми, чем у взрослых, аллергическими расстройствами вследствие особенностей иммунной системы детей (особенно, младшего возраста). Здесь **Фенкарол®** также вне конкуренции – он может применяться с рождения и более, чем 35-летний опыт его клинического применения подтверждает его полную безопасность и эффективность. Другие антигистаминные средства у детей могут применяться лишь с возраста 6 месяцев (цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин), 2-х лет (лоратадин), 6 лет (эбастин, левоцетиризин) или с 12 лет (акривастин) [14].

Заключение и выводы

Как отмечено выше, из-за отсутствия

седативного действия, для взрослых (работающих) амбулаторных пациентов и учащихся (из-за риска снижения способности к обучению) детей при разнообразной патологии аллергического генеза можно рекомендовать применение исключительно неседативных антигистаминных лекарственных средств (т. е. H_1 -блокаторов II поколения). Последние отличаются от препаратов I поколения более избирательным H_1 -блокирующим действием и не обладают также иными, потенциально нежелательными эффектами (M-холиноблокирующее и альфа-адреноблокирующее действие, стимуляция аппетита и др.), за исключением эбастина (может вызвать кардиотоксический эффект при назначении в высоких дозах). Таким образом, все вышеперечисленные антигистаминные средства II поколения могут успешно применяться при аллергической патологии. Кроме того, антигистаминные препараты II поколения более удобны для длительной терапии аллергических заболеваний из-за медленного развития привыкания (толерантности) к их эффектам.

В педиатрической практике наиболее безопасен (применяется с рождения) и наиболее изучен (т. к. применяется в клинической практике уже более 35 лет) **Хифенадин (Фенкарол®)**. Эффективность его применения наряду с блокадой гистаминовых рецепторов усиливается снижением аллергической готовности вследствие стимуляции разрушения гистамина в тканях (стимуляция фермента диаминоксидазы). Именно поэтому его можно считать одним из препаратов выбора антигистаминных средств в педиатрической практике.

При простудных заболеваниях у детей и взрослых, а также в комплексном лечении бронхиальной астмы **Фенкарол®** также имеет преимущества перед всеми иными антигистаминными средствами. Он не сгущает мокроту, как представители H_1 -блокаторов I поколения (т. к. M-холиноблокирующее действие отсутствует) и способствует ликвидации воспалительных процессов в слизистой оболочке дыхательных путей вследствие повышения разрушения гистамина в тканях.

Литература

1. Геппе, Н.А. Современные

- антигистаминные и акарицидные препараты в борьбе с аллергическими заболеваниями/ Н. А. Геппе [и др.]//Terra medica. - №1. – 2005.
2. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. Москва: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2004.
 3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2-х томах, Москва: Медицина 1987, т. 1, С. 307-317.
 4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России, АОЗТ «АстраФармСервис», 2011.
 5. Brunton, L. Laurence. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / L. Laurence Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. 11th Ed, N. Y., McGraw-Hill, 2006.
 6. Carruthers, S. G. Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology/ S. G. Carruthers [et al]. 4th Ed., McGraw –Hill, 2000.
 7. Craig , Ch. Modern Pharmacology/ Charles R. Craig, Robert E. Stitzel. 6th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
 8. Cooper, D. The Washington Manual™ of Medical Therapeutics/ D. Cooper [et al]. 32nd Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
 9. Dicipinigaitis, P. Effect of the second-generation antihistamine, fexofenadine, on cough reflex sensitivity and pulmonary function/ P.V. Dicipinigaitis, Y.E.Gayle. Br. J. Clin. Pharmacol. - 2003. – Vol. 56. – P. 501–504.
 10. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology, 11th Ed., McGraw-Hill, 2009.
 11. Kamienski M. Pharmacology demystified/M. Kamienski, J. E. Keogh. McGraw-Hill Professional, 2005 - P. 257.
 12. Pharmindex Brevier/ Podręczny index leków. CMP Medica Poland, 2006.- L249.
 13. Ritter, J. M. A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics/ J. M. Ritter [et al]. 5th Ed, Hodder Arnold, 2008.
 14. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. Loma Linda, CA: TP, 2010.
 15. Yamauchi, K. Roles of histamine in the pathogenesis of bronchial asthma and reevaluation of the clinical usefulness of antihistamines/ K. Yamauchi [et al] //Yakugaku Zasshi. – 2011. –Vol. 131(2) – P. 185-191.
 16. Weller, K. H₁-Antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects – a retrospective survey study/ K. Weller [et al].–2011.- PLoS ONE 6(9): e23931. doi:10.1371/journal.pone.0023931.
 17. Wiest, E. Use of nonsedating antihistamines in the common cold/ E. Wiest, J. Jones// Emerg. Med. J. - 2011. – Vol. 28. – P. 632-633.