

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Винницький національний медичний університет ім. Н.И. Пирогова

Эффективность антигистаминных препаратов при ОРВИ у детей с атопией

В последние годы в медицине накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о том, что частота развития острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) у пациентов с атопией значительно выше, чем у лиц без атопии. Склонность больных аллергическими заболеваниями (АЗ) к более частым случаям развития ОРВИ объясняется рядом факторов. Так, для лиц с атопией прежде всего характерны особенности иммунитета ответа, связанные со снижением синтеза γ -интерферона, уровень которого во многом определяет тяжесть течения атопического процесса, в результате чего ослабевает противовирусная и противомикробная защита.

У пациентов с АЗ ряд вирусов изменяет активность межклеточных молекул адгезии и тем самым повышает свою способность проникать в клетки респираторного эпителия. При этом не только увеличивается вероятность развития инфекции, но и проявляются симптомы (например, заложенность носа) АЗ. Кроме того, у детей с отягощенной наследственностью по атопии частые ОРВИ существенно повышают риск развития АЗ, и в первую очередь — бронхиальной астмы. Также установлено, что ОРВИ (респираторно-синцитиальная, риновирусная инфекция, парагрипп, грипп) обладают способностью индуцировать синтез иммуноглобулина Е и образование специфических IgE-антител, а также способствовать развитию гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам. Как следствие, при контакте с вирусной инфекцией у пациентов с атопией могут усугубиться симптомы аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Известно, что у детей раннего возраста риновирусная инфекция часто предшествует возникновению первых признаков бронхообструкции. Это связано с наличием у них еще до возникновения симптомов бронхиальной астмы минимального уровня аллергического воспаления или минимального персистирующего воспаления дыхательных путей. Следовательно, такие АЗ, как бронхиальная астма, атопический дерматит и аллергический ринит, даже в период клинической ремиссии должны рассматриваться как хронические воспалительные заболевания, а пациенты — получать противовоспалительную терапию. При этом минимальное персистирующее воспаление характеризуется инфильтрацией тканей воспалительными клетками (эозинофилами и нейтрофилами), а также активацией молекул межклеточной адгезии ICAM-1. В дальнейшем риновирусная инфекция через активацию цитологических процессов приводит к манифестации клинических проявлений АЗ. Необходимо также отметить, что ICAM-1 (активация которого связана с наличием минимального персистирующего воспаления) является рецептором для 90% риновирусов, использующих межклеточные молекулы адгезии для проникновения в эпителиальные клетки человека. Это в значительной степени объясняет склонность больных атопией к частым ОРВИ, а лиц с частыми ОРВИ к развитию АЗ.

Подтверждением роли частой ОРВИ в развитии атопии могут также быть результаты ряда исследований, авторы которых предложили рассматривать вирусную инфекцию, перенесенную в раннем возрасте, как возможную отправную точку в развитии атопии, прежде всего у генетически предрасположенных к ней лиц. Так, доказана связь между ОРВИ у детей до года и развитием

астмы, атопии и обструктивных болезней легких у детей после 5 лет, между бронхолитами у детей младшего возраста и развитием астмы или экземы в более старшем возрасте, а наблюдения в течение 5 лет за 95 тыс. детей младшего возраста подтвердили связь между ОРВИ и бронхиальной астмой.

! Также установлено, что одновременное воздействие на организм детей вирусов и аллергенов в 20 раз повышает риск их госпитализации из-за обострения астмы (в сравнении с другими комбинациями различных факторов риска), а концентрация гистамина и эозинофилов у детей с аллергическим ринитом (и/или астмой) значительно повышается при развитии риновирусной инфекции, что свидетельствует о высоком риске обострения АЗ на фоне ОРВИ и определенной схожести механизмов вирусного и аллергического воспаления.

В настоящее время рассматривается целая группа вирусов (респираторно-синцитиальный, вирус парагриппа), потенциально ответственных за формирование фенотипа бронхиальной астмы в течение первых лет жизни ребенка. В эксперименте было показано, что вирусная инфекция способствует активации Т-клеток и запуску процесса выработки IgE. Респираторные вирусы инфицируют эпителий дыхательных путей, индуцируют его повреждение, выброс провоспалительных медиаторов, локальных и системный иммунный ответ и нарушают невральную гомеостаз. Вирус-индуцированное повреждение эпителия может способствовать проникновению аллергенов и ирритантов и вступлению их в контакт с нервными окончаниями. При этом эпителиальное повреждение может влиять на метаболизм нейропептидов (субстанция Р, нейрокинин А). Кроме того, вирусы повреждают M2 мускариновые рецепторы, регулирующие холинергический ответ за счет отрицательной обратной связи, что повышает холинергическую чувствительность нервных волокон, а повышенная невральная активность приводит к выбросу гистамина тучными клетками, что объединяет АЗ и ОРВИ. Кроме того, респираторные вирусы (особенно респираторно-синцитиальный) могут повреждать эпителий дыхательных путей и усиливать абсорбцию аллергенов, что ведет к повышенному риску сенсибилизации к ним. Также в ответ на воздействие инфекционного агента из клеток происходит выброс провоспалительных цитокинов, хемокинов, увеличивается экспрессия молекул адгезии, в то время как способность к продукции интерферона- γ снижается.

Рассматривая вопрос развития аллергии во внутриутробном периоде, важно отметить, что иммунный ответ плода в норме отклоняется в сторону Th2-фенотипа, что может способствовать

внутриутробной сенсибилизации. В период беременности антенатальной сенсибилизации плода способствует и нарушение фетоплацентарного барьера вследствие перенесенной матерью ОРВИ. Кроме того, дисбаланс между Th1 и Th2 продукцией сохраняется в раннем детстве, что делает первые месяцы жизни решающими для развития атопии. При этом повторные респираторные инфекции в раннем детском возрасте повреждают незрелую систему иммунитета ребенка в сторону активации клона Th2 и угнетения клона Th1, а также подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов. В этой ситуации частые ОРВИ становятся серьезным фактором риска развития бронхиальной астмы в детском возрасте. Также в литературе активно обсуждается возможная первичность хронического воспаления в бронхиальном дереве, обусловленного персистирующим течением различных хронических инфекций, в частности внутриклеточных, в генезе бронхиальной астмы и без предшествующей атопии. Также подтверждена связь формирования бронхообструкции с изменениями в носоглотке при аллергическом рините и при ОРВИ. При этом среди инфекционных агентов, вызывающих гиперреактивность бронхов, особое место занимает вирусная инфекция, поскольку вирусы и медиаторы воспаления действуют на гистаминорецепторы, вызывая дегрануляцию тучных клеток.

Естественно, причинами развития ОРВИ являются различные респираторные вирусы, вызывающие воспалительные процессы в тканях, но аллергическое воспаление, в котором повреждающим фактором является комплекс антиген-антитело, занимает особое место в патогенезе респираторных инфекций. Несмотря на явное различие этих вызывающих воспалительную реакцию факторов, процессы, происходящие в поврежденных тканях, в принципе однотипны, поскольку заканчиваются дегрануляцией тучных клеток соединительной ткани и высвобождением из них различных биологически активных веществ. Главным медиатором, выделяющимся при дегрануляции тучных клеток, является гистамин. При этом основные эффекты гистамина (расширение сосудов микроциркуляторного русла, повышение их проницаемости, активация экссудативных процессов) при ОРВИ и атопии идентичны. **Таким образом, механизмы воспаления при развитии как ОРВИ, так и АЗ сопровождаются дегрануляцией тучных клеток и высвобождением из них гистамина с соответствующим его влиянием на клетки респираторного тракта. При этом в связи с общими механизмами патогенеза респираторных АЗ и ОРВИ их основные клинические проявления (заложенность носа, зуд в носу, ринорея, чихание, кашель, бронхообструктивный синдром, одышка) аналогичны, хотя у пациентов с атопией**



С.В. Зайков

ОРВИ, как правило, протекает более агрессивно и чаще вызывает развитие осложнений.

С учетом роли гистамина в патогенезе и ОРВИ, и атопии рациональным является применение антигистаминных препаратов (АГП) в схемах лечения соответствующих категорий больных. В этом случае блокаду биологически активных веществ, высвободившихся в результате дегрануляции тучных клеток, следует рассматривать как один из видов патогенетической терапии.

! Основным механизмом действия АГП заключается в том, что они блокируют действие гистамина на H₁-рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у самого гистамина.

С другой стороны, данные лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. Блокаторы H₁-рецепторов снижают реакцию организма на гистамин, снимают обусловленный им спазм гладкой мускулатуры, уменьшают проницаемость капилляров и отек тканей, нейтрализуют гипотензивный и другие эффекты гистамина. В результате этого воспаление стихает, создаются благоприятные условия для выздоровления пациента от ОРВИ и параллельно достигается ремиссия АЗ.

Если вопрос об эффективности АГП у детей с атопией не подлежит обсуждению, то дискуссия о необходимости включения их в комплекс терапии больных гриппом и ОРВИ в настоящее время еще продолжается. В то же время накоплено достаточно данных о положительных результатах их использования при данных респираторных заболеваниях.

Так, в исследованиях, которые были проведены в 2001 г. в Питтсбурге (США), было установлено, что гистамин играет значительную роль в возникновении и выраженности симптомов гриппа. Уже со второго дня от его начала на пике симптомов заболевания у пациентов отмечался достоверно высокий уровень гистамина в крови, который сохранялся в течение 2-5 дней болезни. Кроме того, оказалось, что суточное количество гистамина и его метаболитов в моче при гриппе аналогично такому, которое наблюдается при обострении АЗ.

В 2003 году был проведен метаанализ по изучению клинической эффективности АГП для лечения пациентов с гриппом и ОРВИ, включающий 22 рандомизированных клинических исследования, в которых АГП выступали в качестве монотерапии, и 13 испытаний, при которых АГП применялись

в комбинации с деконгестантами (общее количество исследуемых – 8930 человек, включая детей разного возраста и взрослых). Результаты показали, что использование АГП в комплексной терапии ОРВИ и гриппа имеет клиническую эффективность, проявляющуюся у пациентов улучшением носового дыхания, уменьшением ринореи, чихания. Аналогичные данные об эффективности АГП в устранении назальных симптомов (ринорея, заложенность носа, чихание) у пациентов с ОРВИ отмечено также другими авторами, что связывалось ими со способностью АГП угнетать чихательный рефлекс, а также уменьшать отечное и экссудативное действие гистамина.

Результаты проведенного в 2008 году метаанализа исследований по изучению эффективности АГП при лечении длительного кашля у 793 детей показали их клиническую эффективность, проявляющуюся в уменьшении продолжительности этого симптома. Аналогичные результаты были получены и при проведении в 2005 году метаанализа по изучению клинической эффективности АГП для лечения кашля при гриппе и ОРВИ у детей. Так, использование АГП первого поколения в комплексе с деконгестантами у детей старшего возраста имело клиническую эффективность, проявляющуюся в снижении продолжительности кашля, заложенности носа, ринореи. При этом АГП второго, третьего поколения оказались неэффективными при кашле.

За последние десятилетия фармакотерапия АЗ пополнилась большой группой антагонистов H_1 -рецепторов, которые, проявляя выраженный антигистаминный эффект, отличаются особенностями фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Несмотря на появление АГП второго поколения и их активных метаболитов, препараты первого поколения и впредь будут оставаться в арсенале лекарственных средств для широкого применения в клинике по причине:

- доказанной эффективности;
- возможности дифференцированного подхода к назначению благодаря наличию инъекционных и пероральных лекарственных форм;
- возможности применения в раннем детском возрасте;
- наличия дополнительных фармакологических эффектов (антисеротониновая активность, седативное действие, антихолинергическое действие и др.);
- усиления жаропонижающих свойств антипиретиков.

Именно к таким АГП относится хлоропирамин (Супрастин), механизм действия которого связан как с его способностью блокировать H_1 -гистаминовые рецепторы, так и с конкурентным антагонизмом по отношению к мускариновым рецепторам, которые опосредуют парасимпатическую стимуляцию секреции назальных желез и вазодилатацию.

Препарат также способен влиять на соответствующие рецепторные образования в продолговатом мозге и гипоталамусе, включая центры терморегуляции, активность которых опосредуется холинергическими влияниями. Кроме того, благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер хлоропирамин (Супрастин) оказывает влияние на рецепторные образования продолговатого мозга и гипоталамуса и воздействует на центр чихания, блокируя парасимпатический каскад в отношении назальных желез и сосудов. Клинически хлоропирамин

(Супрастин) при ОРВИ эффективно уменьшает такие симптомы ринита, как отек слизистой оболочки и заложенность носа, ринорею, зуд и чихание. Кроме того, хлоропирамин (Супрастин) как АГП логично, по данным литературы, назначать при ОРВИ еще и потому, что в механизме развития отека слизистой оболочки гортани, особенно при «ложном крупе», важную роль играет аллергический компонент. Важен также и тот факт, что хлоропирамин (Супрастин) разрешен к применению у детей начиная с одного месяца жизни, а наличие инъекционной формы позволяет использовать препарат в ургентной терапии, включая некупируемую лихорадку (в составе литической смеси). В этих случаях применение хлоропирамина (Супрастина) основывается на его способности усиливать действие анальгетиков и оказывать противорвотный эффект.

Практическое значение имеет также и то, что АГП, оказывающие двойное (холинолитическое и антигистаминное) действие, могут оказывать бронхолитический эффект, уменьшать выделение патологически большого объема мокроты.

В литературе приводятся данные о том, что при остром среднем отите хлоропирамин (Супрастин) способен уменьшать отечность слизистой оболочки барабанной полости и слуховой трубы, а благодаря холинолитическому эффекту улучшать аэрацию барабанной полости и восстанавливать функцию слуховой трубы. При синуситах же препарат улучшает дренажную функцию естественных соустьев, уменьшая отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (за счет М-холинолитического механизма действия), и уменьшает воспаление (за счет антигистаминного механизма действия).

В литературе имеются многочисленные данные об эффективности применения хлоропирамина (Супрастина) у детей и взрослых с АЗ, ОРВИ и их сочетанием. Так, по данным ряда авторов назначение хлоропирамина (Супрастина) в течение пяти дней ОРВИ уже на второй день приема уменьшало заложенность и выделения из носа, а также чихание. На 4–5-е сутки лечения хлоропирамином (Супрастином) у пациентов с ОРВИ практически полностью восстанавливалось носовое дыхание, прекращались выделения из носа, чихание и зуд в носу. Проведенный анализ динамики заболевания в сопоставимых по полу, возрасту и характеру патологического процесса группах показал, что у пациентов, получавших хлоропирамин (Супрастин), симптомы ринита регрессировали в 1,6–2,3 раза быстрее по сравнению с группой пациентов, получавших витамины и фитопрепараты. На фоне купирования проявлений ринита отмечалось улучшение общего состояния пациентов, снижалась интенсивность болей в горле, уменьшалась выраженность кашлевого синдрома, обусловленного затеканием в гортань и трахею отделяемого из носовой полости. Кроме того, по данным литературы, применение хлоропирамина (Супрастина) позволило в ряде случаев избежать использования назальных сосудосуживающих препаратов, которые при продолжительном применении могут вызывать побочные эффекты и являться причиной медикаментозного ринита. Пациентам, уже использующим назальные деконгестанты, удалось значительно (на 40%) снизить кратность их применения. Также пациентам на фоне приема хлоропирамина (Супрастина) реже и в меньшей дозе назначались антипи-

ретики. Препарат не вызывал побочных эффектов и позволил значительно повысить эффективность лечения пациентов с ОРВИ.

Одним из наиболее частых и мучительных симптомов ОРВИ является лихорадка, требующая нередко назначения антипиретиков, обладающих рядом побочных эффектов.

При этом необходимо отметить, что лихорадка у пациентов с атопией имеет ряд особенностей. Во-первых, эти больные обладают склонностью к выраженному и затяжному течению лихорадки, что обусловлено высоким уровнем ИЛ-1 у пациентов с атопией и, следовательно, патологическим замкнутым кругом его синтеза, особенно в острый период аллергического процесса. Во-вторых, ряд пациентов с атопией имеют высокую вероятность развития лихорадки лекарственного генеза (так называемая аллергическая лихорадка). В-третьих, необходимо учитывать, что на фоне обострения АЗ может отмечаться повышение температуры неинфекционного характера. В подобных ситуациях назначение жаропонижающих препаратов (анальгетиков-антипиретиков), особенно детям с АЗ требует строгого врачебного контроля.

С целью снижения частоты назначения и дозировки антипиретиков целесообразно включать в комплексное лечение пациентов с АЗ наряду с жаропонижающими и АГП.

Результаты применения с подобной целью хлоропирамина (Супрастина) нашли свое отражение в работах. Так, в ходе проведенного исследования было убедительно показано, что комбинация препаратов ибупрофен или парацетамол

с хлоропирамином (Супрастином) давала более быстрое, выраженное и стойкое снижение температуры тела у детей в возрасте до 6 лет и взрослых, болеющих ОРВИ, чем применение монотерапии жаропонижающим препаратом (ибупрофеном или парацетамолом). Таким образом добавление хлоропирамина (Супрастина) в комплексную терапию ОРВИ способствует более быстрому купированию катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей (уменьшение затруднения носового дыхания и ринореи), а также симптомов интоксикации. Влияния указанных препаратов на динамику кашля в ходе исследования выявлено не было. Головная боль и слабость как проявления интоксикации уменьшались в одинаковые сроки в обеих группах. Кроме того, несмотря на высокий уровень безопасности современных жаропонижающих препаратов, назначение хлоропирамина (Супрастина) в комплексной терапии позволило значительно снизить частоту их приема в первые дни болезни.

Таким образом, проведенные исследования показали положительное влияние хлоропирамина (Супрастина) в составе комбинированной терапии ОРВИ как на снижение лихорадки, так и динамику катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей.

Приведенные данные убедительно свидетельствуют об эффективности применения АГП, в частности хлоропирамина (Супрастина), в комплексной терапии детей с ОРВИ и атопией, что позволяет ускорить выздоровление пациентов с ОРВИ и уменьшить риск возможного обострения АЗ.

Список литературы находится в редакции.

Супрастин®

хлоропірамін

- Швидке полегшення симптомів алергії
- Максимум терапевтичного ефекту в межах першої години після прийому
- Виражена протисвербіжна дія
- Дітям від 1-го місяця**

Вік	Доза	Дозу можна підвищувати в залежності від реакції пацієнта. Добова доза не повинна перевищувати 2 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза 100 мг.
Діти 1-12 міс	1/4 ампули (0,25 мл)*	
1-3 років	1/2 ампули (0,5 мл)*	
3-6 років	1/2 ампули (0,5 мл)* ½ таблетки 2 рази на добу	
6-14 років	1/2 – 1 ампула (0,5 – 1,0 мл)* ½ таблетки 2-3 рази на добу	
Дорослі	1 – 2 ампули (1,0-2,0 мл)* 1 таблетка 3-4 рази на добу	

* Розчин для ін'єкцій. Супрастин вводиться внутрішньов'язово. При гострих, тяжких алергічних реакціях рекомендовано розпочинати лікування з внутрішньовенного введення Супрастину, потім переходити на внутрішньов'язово або пероральний прийом таблеток.

Побічні реакції. Седативний ефект, стомленість, запаморочення, головний біль, ейфорія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, біль та дискомфорт в епігастральній ділянці, сухість у роті, фоточутливість та ін. Умови відпуску: за рецептом. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. Фармацевтичний завод Егіс.

** Інструкція для медичного застосування



Представництво «Егіс Норт» в Україні, 04119, Україна, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т
Тел.: +38 044 496 05 39 Факс: +38 044 496 05 38