



Л.В. Беш, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський міський дитячий алергологічний центр

Антигістамінні препарати в педіатричній практиці: запитання і відповіді

Протягом останнього десятиліття алергологія швидко розвивається, розширюються наші знання про імунні механізми, що сприяє кращому розумінню алергічних процесів. З кожним роком з'являється все більше лікарських засобів, які дозволяють ефективно контролювати алергічну патологію. Однак безперечно лідерство серед них і сьогодні утримують антигістамінні препарати (АГП).

Роль гістаміну як обов'язкового медіатора клінічних проявів алергії була доведена ще у 1910-1919 роках. Життя диктувало потребу створення медикаментозних препаратів, які б вибірково діяли на гістамін і таким чином впливали на прояви алергічної патології. Теоретично існувало кілька можливостей отримати антигістамінний ефект: загальмувати синтез гістаміну або зв'язати гістамін, або пришвидшити його метаболізм, або заблокувати гістамінові рецептори. У результаті тривалих багаторічних досліджень виявилось, що саме останній спосіб – блокування гістамінових рецепторів – є найефективнішим. У кінцевому результаті на цій підставі були синтезовані прекрасні на той час перші АГП (H₁-блокатори). Серед них добре відомі практичним лікарям мебгідролін, хлоропірамін, прометазин, дифенгідрамін, клемастин, диментинден тощо. Ця велика група лікарських засобів у подальшому була названа АГП I покоління.

Роль АГП I покоління у боротьбі з алергічною патологією важко переоцінити, вони продовжують застосовуватися і сьогодні. Однак тривалий досвід клінічного застосування дозволив виявити їх недоліки. Маючи невисоку спорідненість із гістаміновими рецепторами (іншими словами, не здійснюючи селективного впливу на H₁-рецептори), вони блокують також інші рецептори, зокрема холінолітичні мускаринові. У результаті такого впливу з'являлися побічні (M-холінолітичні) ефекти – сухість слизових оболонок ротової порожнини, носа, горла. Крім цього, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр і блокуючи H₁-рецептори в нервовій системі, ці лікарські засоби виявляють виражений вплив на центральну нервову систему (ЦНС). Дія на ЦНС викликає зменшення здатності до концентрації уваги, сонливість тощо. Більше того, тривале застосування АГП I покоління (до 10 днів) знижує їх активність (так звана тахіфілаксія).

Переважає більшість АГП I покоління діють короткочасно, що диктує потребу частого (2-3 рази на день) їх застосування.

Усі перераховані вище факти зумовили потребу подальшого вдосконалення антигістамінних засобів. Перед науковцями, які займалися їх розробкою, стояли завдання: підвищити вибірковість і селективність препаратів і одночасно зменшити побічні ефекти (в першу чергу седативний ефект і тахіфілаксію).

Тривалий пошук нових препаратів, які повинні були діяти виключно (селективно) на H₁-рецепторі закінчився успіхом у 70-х роках минулого століття, коли у 1977 р. був синтезований перший АГП II покоління – терфенадин. У наступні роки в клінічну практику увійшли астемізол, цетиризин, лоратадин (табл.).

Ці препарати мали суттєву перевагу перед антигістамінними засобами I покоління, а саме:

- високу специфічність і спорідненість до H₁-рецепторів;
- відсутність блокади інших рецепторів;

- мало або зовсім не проникали через гематоенцефалічний бар'єр;

- тривалість дії до 24 год (застосування 1 раз на добу);

- стабільний лікувальний ефект, незважаючи на тривале застосування ліків (відсутність тахіфілаксії).

І що дуже важливо, незважаючи на пероральне застосування, АГП II покоління починали діяти швидко. Перераховані вище позитивні ефекти цих препаратів дозволили розширити сферу їх клінічного застосування. Ці лікарські засоби показані при хронічній алергічній патології (риніті, кон'юнктивіті, atopічному дерматиті, кропив'янці, набряку Квінке тощо).

Майже всі АГП II покоління є проліками. Так, наприклад, терфенадин метаболізується в печінці за допомогою ізоферменту системи цитохрому P450 з утворенням двох активних метаболітів. Лише один із них, фексофенадин, має антигістамінну дію. Під впливом факторів, які гальмують оксигеназну активність системи цитохрому P450 і порушують метаболічний процес, може накопичуватися неметаболізована форма терфенадину, що сприяє появі небажаної кардіотропної дії препарату (подовження інтервалу QT на ЕКГ, порушення серцевого ритму). Вони метаболізуються в організмі до активних метаболітів, які виявляють антигістамінний вплив.

Серед факторів, які також використовують у процесі метаболізму систему ферментів цитохрому P450 і цим самим порушують, затримують перетворення проліків у ліки, слід виділити макроліди, протигрибкові препарати, харчові продукти (грейпфрут) тощо.

Зважаючи на вказане вище, з'явилася потреба подальшого вдосконалення антигістамінних засобів, адже набагато доцільніше й безпечніше було б для лікування застосовувати не проліки, а безпосередньо активний метаболіт. На цій підставі продовжували удосконалювати препарати II покоління, і в другій половині 90-х років XX століття було синтезовано нові антигістамінні засоби (левоцетиризин, фексофенадин, дезлоратадин) (табл.). Їх перевагами є безпосередня активність (кінцеві метаболіти або активні ізомери) і більша спорідненість до H₁-рецепторів, що дало можливість зменшити їх терапевтичну дозу. Сьогодні на сторінках спеціальної літератури, конференцій і симпозіумах різного рівня ведеться жвава дискусія, предметом якої є питання: чи мають право ці найновіші лікарські засоби називатися АГП III генерації? Однозначну відповідь дати складно, оскільки можна привести аргументи з багатьох досліджень: з одних на підтвердження цієї думки, а з інших – на заперечення. Але чи це так важливо для практичної медицини? На наш погляд, ні. Важливо знати, що існують препарати II генерації, які піддаються метаболізму, і найновіші засоби, які є кінцевими метаболітами. Такі знання дозволяють зробити правильний вибір на користь найновішої генерації АГП.

У кожному новому АГП науковці та клініцисти шукають нові протиалергічні властивості. Доведено, що протиалергічна дія нової генерації антигістамінних препаратів виявляється не лише

в блокаді H₁-рецепторів, але й у пригніченні активності інших клітин, що викликають алергічне запалення (еозинофіли тощо). Саме тому ці препарати виявляють високу активність у лікуванні хронічної алергічної патології. Існують повідомлення про те, що вони можуть з успіхом застосовуватися також при лікуванні бронхіальної астми. Серйозні багаточетрові стандартизовані дослідження з високим рівнем доказовості довели, що в тих випадках, коли бронхіальна астма супроводжується проявами алергічного риніту, застосування найновішої генерації АГП дозволяє зменшити об'єм і базисної, і симптоматичної терапії астми.

Таким чином, нині в арсеналі практичної медицини є антигістамінні засоби двох поколінь, які мають свої показання для застосування у клінічній практиці.

Залишаються незамінними для надання невідкладної допомоги АГП I покоління, бо тільки вони випускаються в ін'єкційних формах. Крім цього, антигістамінні засоби I покоління залишаються препаратами вибору, оскільки лише вони є дозволені для застосування у дітей перших місяців життя. Слід відзначити, що сьогодні немає жодного АГП, який можна було би призначити новонародженому. У зв'язку з тим, що досліджень щодо ефективності та безпечності нових антигістамінних засобів у дітей незначна кількість, виробники запропонували вікові обмеження щодо їх застосування. Така ситуація призвела до певного парадоксу в педіатрії. З одного боку – деякі АГП I генерації, які мають серйозні побічні ефекти, є допущеними до застосування у дітей уже з 1-го місяця життя. З другого боку, найновіші АГП, які визнані більш безпечними, до недавнього часу не були дозволені для лікування дітей перших місяців життя.

На сьогоднішній день ситуація змінюється, оскільки в педіатричній практиці з 6-місячного віку може застосовуватися препарат у формі крапель Алерзин (левоцетиризин) – по 5 крапель на добу. Це значно розширює наші можливості в лікуванні алергічної патології у дітей грудного віку.

Робота над вдосконаленням АГП продовжується і сьогодні, що стимулюється різними факторами: постійним розширенням наших знань щодо сутності алергічних процесів, пошуком більшої безпечності лікування. Пошук ускладнюється ще й тим, що гістамінові рецептори не однотипні. Ще зовсім недавно ми знали лише про існування H₁- і H₂-рецепторів, а нині вже відомі H₃- і H₄-рецептори, причому науковці майже з цілковитою впевненістю кажуть, що в недалекому майбутньому будуть відкриті H₅-, H₆-рецептори. У цьому контексті дуже цікавим і перспективним з точки зору алергології є відкриття H₄-рецепторів. Чому? Бо робота над пошуком потужних селективних блокаторів H₄-рецепторів дозволила синтезувати препарати, які в дослідженні виявили потужну протизапальну дію. Чи знайдуть ці препарати своє місце в практичній алергології? Сьогодні ще немає відповіді на це запитання.

Протягом останніх років умови, в яких доводиться працювати лікарям, швидко змінюються. З'являються нові препарати, розробляються нові протоколи стандарти лікування. Існування великої кількості антигістамінних засобів змушує практичних лікарів вирішувати, який препарат обрати,



Л.В. Беш

якою повинна бути тривалість лікування? Більше того, педіатр також мусить враховувати вікові обмеження. Таким чином, ситуація є доволі складною і потребує напрацювання чіткого алгоритму дій, які регламентуються відповідними медичними стандартами. Однак останній слід сприймати не як догму, а як рекомендації, які не суперечать одному з основних принципів вітчизняної медицини: лікувати не хворобу, а хворого, що дозволить лікарю вибрати оптимальну лікувальну схему.

Практикуючий педіатр мусить пам'ятати, що АГП I генерації (мебгідролін, хлоропірамін, прометазин, дифенгідрамін, клемастин, диментинден, ципрогепатидин, хіфенадин) можуть застосовуватися лише у разі крайньої потреби й виключно короткими курсами (5-7 днів). Їх не слід застосовувати у дітей із респіраторними проявами алергії, оскільки ці препарати сприяють значному збільшенню в'язкості назального та бронхіального секрету й утруднюють його виведення з дихальних шляхів.

Отже, перевагу в лікуванні алергічної патології безперечно слід надавати АГП II покоління, які є безпечними при тривалому застосуванні навіть у дітей першого року життя.

Протягом останніх років активно дискутується питання щодо тривалості терапії цими лікарськими засобами, низка науковців і практичних лікарів вважають допустимими курси 3-6-9 і навіть 12 міс. Окремі практичні лікарі мають досвід багаторічного безперервного застосування препаратів цієї групи. На сьогоднішній день завершено багаточетрові дослідження, які дали відповідь на питання про доцільність тривалого (протягом кількох років) застосування найсучасніших АГП II генерації для профілактики бронхіальної астми у дітей з atopічним дерматитом. Отримані результати заперечують доцільність тривалого застосування антигістамінних засобів. Таким чином, не існує єдиної думки щодо тривалості терапії цими препаратами в педіатричній практиці, однак і тривале профілактичне застосування цих ліків повинно відійти в минуле.

Протягом останніх років опубліковано результати досліджень, у яких застосовували значно вищі за терапевтичні дози нових АГП II генерації, що дозволило зняти найбільш проблемні симптоми алергічного запалення (зокрема, закладення носа та симптоми кропив'янки) без зростання побічних ефектів. Така тактика виглядає привабливою, однак вона може бути застосована в практичній педіатрії лише за умови внесення змін у відповідні регламентовані стандарти.

Таким чином, сьогодні у нас є багаторганна та іноді неоднозначна інформація щодо застосування АГП у педіатрії. І це закономірно. Адже медицина – не математика і не завжди може дати однозначну відповідь. Медицина – це скоріше мистецтво. Практикуючий лікар повинен володіти цим мистецтвом, знати його правила, і водночас кожен із нас має право на свій стиль, який ґрунтується на базових знаннях, літературному і власному досвіді.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця. Антигістамінні препарати II покоління	
Міжнародна назва	Форма випуску
Лоратадин	Таблетки по 10 мг
Дезлоратадин	Таблетки по 5 мг
Фексофенадин	Таблетки по 30 мг, 120 мг і 180 мг
Цетиризин	Таблетки по 10 мг
Левосетиризин (Алерзин)	Краплі (в 10 краплях 2,5 мг), таблетки по 5 мг

