

# РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*О. В. Полякова, Е. Ю. Блинкова, В. В. Самохвалова, К. В. Степаненко*

**Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ**

За последние десятилетия проблема аллергии приняла масштаб глобальной медико-социальной проблемы. По данным экспертов ВОЗ, от 15 до 25 % населения планеты страдают аллергическими заболеваниями, и их распространенность за последние 30 лет повсеместно каждые 10 лет удваивается.

Атопический дерматит (АтД) встречается у 10–12 % детей и у 1–3 % взрослых, бронхиальная астма (БА) – у 1–18 % населения, аллергический ринит (АР) – у 10–40 % населения, крапивница поражает 15–25 % населения, причем у 25 % больных отмечается хроническое течение заболевания (>6 недель) [1–5, 9, 16]. Эти заболевания существенно нарушают качество жизни пациентов и являются большим социально-экономическим бременем для общества в целом, так как могут вызывать нарушение трудоспособности, способности к обучению, а в тяжелых случаях инвалидизацию. Поэтому эффективное и безопасное лечение аллергических болезней должно базироваться на современных знаниях патогенеза аллергических заболеваний и осуществляться в соответствии с современными федеральными и международными согласительными документами по диагностике и лечению аллергических болезней. Антигистаминные препараты являются самыми широко применяемыми в лечении аллергических болезней лекарственными средствами. При этом они характеризуются различной клинической эффективностью и занимают конкретную терапевтическую нишу при каждой нозологии.

## **Антигистаминные препараты**

Подавление эффектов гистамина является важной составляющей противоаллергической терапии, но отражает лишь один из многих аспектов патофизиологии аллергии. Препараты, обратимо конкурирующие с гистамином на уровне  $H_1$ -рецепторов, были введены в клиническую практику в 1947 г. и классифицировались как  $H_1$ -блокаторы, антагонисты  $H_1$ -рецепторов или антигистаминные препараты.

В последние десятилетия были созданы препараты, способные не только блокировать  $H_1$ -рецепторы, но и оказывать дополнительное действие на процессы аллергического воспаления. Современная классификация Европейской ассоциации аллергологии и клинической иммунологии 2003 г. делит АГП их на седативные и неседативные препараты (табл.1). Исследования последних лет, посвященные изучению структуры рецепторов, позволили пересмотреть традиционные представления о молекулярных механизмах взаимодействия гистамина и АГП с  $H_1$ -рецепторами и  $H_1$ -рецепторов с ядерным фактором (NF- $\kappa$ B). На поверхности клеточной мембраны расположены активные и неактивные конформационные формы  $H_1$ -рецепторов, находящиеся в равновесном состоянии. При взаимодействии гистамина с активной конформацией рецептора происходит её стабилизация и смещение в сторону активации рецептора. АГП связываются с неактивной конформацией, стабилизируя эту форму и вызывая смещение в сторону неактивного состояния рецептора. Внутри клетки  $H_1$ -рецепторы модулируют активность NF- $\kappa$ B. Он представляет собой транскрипционный фактор, связывающийся с промотерами/энхансерами многих генов, которые регулируют продукцию провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул. АГП снижают уровень базальной активности NF- $\kappa$ B.

Таким образом, в соответствии с новой концепцией противоаллергического фармакологического контроля – противоаллергической рецепторной деактивации, АГП предложено называть «обратными агонистами  $H_1$ -рецепторов».

Данная концепция позволяет объяснить наличие дополнительного противоаллергического действия, которое выражается в подавлении развития поздней фазы аллергической реакции за счет снижения синтеза пептидных медиаторов.

## Классификация антигистаминных препаратов ЕААСИ (2003)

<i>I поколение</i> – действуют на периферические и центральные $H_1$ -гистаминорецепторы, вызывают седативный эффект, не обладают дополнительным антиаллергическим действием.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• бамипин (<b>Soventol</b>, мазь)</li> <li>• диметинден (<b>Fenistil</b>)</li> <li>• дифенгидрамин (<b>Dimedrol</b>)</li> <li>• клемастин (<b>Tavegyl</b>)</li> <li>• мебгидролин (<b>Diazolin</b>)</li> <li>• оксатомид (<b>Tinset</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прометазин (<b>Pipolphen</b>)</li> <li>• фенирамин (<b>Avil</b>)</li> <li>• хифенадин (<b>Phencarol</b>)</li> <li>• хлоропирамин (<b>Suprastin</b>)</li> <li>• димебон (<b>Dimebone</b>)</li> <li>• ципрогептадин (<b>Peritol</b>)</li> </ul>
<i>II поколение</i> – действуют только на периферические $H_1$ -гистаминорецепторы, не вызывают седативного эффекта, стабилизируют мембрану тучных клеток и оказывают дополнительное противоаллергическое действие.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• акривастин (<b>Semprex</b>)</li> <li>• астемизол (<b>Hismanal</b>)</li> <li>• терфенадин (<b>Trexyl</b>)</li> <li>• фексофенадин (<b>Telfast</b>)*</li> <li>• лоратадин (<b>Claritine</b>)</li> <li>• цетиризин (<b>Zyrtec</b>)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• эбастин (<b>Kestine</b>)</li> <li>• ацеластин (<b>Allergodil</b>)</li> <li>• левокабастин (<b>Histimet</b>)</li> <li>• дезларатадин (<b>Erius</b>)*</li> <li>• левоцетиризин (<b>Xyzal</b>)*</li> <li>• рупатадин (<b>Rupafin</b>)*</li> </ul>
*–неметаболизруемые	

Эффективность АГП, а также наличие и выраженность побочных эффектов зависит от химической структуры препарата, селективности и специфичности действия на  $H_1$ -рецепторы. АГП I поколения обладают целым рядом недостатков, которые определяют для них довольно узкую терапевтическую нишу. В первую очередь это неполная и кратковременная связь с  $H_1$ -рецепторами (3–6 ч), определяющая необходимость назначения высоких доз. При этом следовые количества препаратов могут сохраняться до 36 час, а с учетом продолжительности периода выведения из организма отмечается повышение концентрации неактивного препарата в плазме в несколько раз, что приводит к развитию побочных реакций. Безусловно это и низкая избирательность действия в отношении  $H_1$ -рецепторов – одновременное блокирование м-холинорецепторов,  $\alpha$ -адренорецепторов, допаминовых рецепторов, 5-НТ-рецепторов, а также кокаиноподобное и хинидиноподобное действие. Данные последних исследований, посвященных изучению седации, существенно изменили подходы к использованию седативного эффекта АГП в качестве лечебного при ряде состояний, особенно при лечении зудящих дерматозов. Седация проявляется при использовании обычных терапевтических концентраций АГП I поколения и варьирует от развития легкой сон-

ливости до глубокого сна. Врачи часто забывают, что седативный эффект проявляется также нарушением основных когнитивных функций человека. Проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (вследствие высоких липофильных свойств, связанных с наличием в молекуле различных ароматических или гетероциклических колец и алкильных заместителей), АГП способны вызывать блокаду  $H_1$ - и  $H_3$ -рецепторов клеток ЦНС, что и обуславливает их нежелательный седативный эффект. Считается, что седативный эффект развивается если препарат блокирует более 50 %  $H_3$ -рецепторов. АГП I поколения блокируют 50–90 % мозговых гистаминовых рецепторов [хлоропирамин (2 мг) блокирует 77 % рецепторов, кетотифен (1 мг) – 77 %, дефингидрамин в дозе 50 мг – 60 %, цетиризин (10 мг) – от 10 до 30 %, а в дозе 20 мг – до 40 % рецепторов, дезлоратадин в терапевтических дозах – отсутствие блокады центральных  $H_1$ -рецепторов]. При использовании таких препаратов нарушается координация, появляется головокружение, чувство вялости, снижается память и способность концентрировать внимание. При регулярном использовании у детей отмечается нарушения психомоторного развития, а впоследствии чаще встречаются различного рода «мании» – наркомания и алкоголизм. Иногда развивается парадоксальный стимулирующий

эффект, проявляющийся бессонницей, гиперрефлексией, повышенной возбудимостью, нарушением сна, тремором. Кроме этого, для АГП характерно постепенное снижение терапевтической активности, называемое тахифилаксией.

В современных условиях преимуществом АГП I поколения является только наличие инъекционных лекарственных форм, что делает их незаменимыми в острых и неотложных ситуациях, когда преобладают реакции ранней фазы аллергического воспаления, а наличие дополнительного противоаллергического действия не является обязательным – при ангионевротическом отеке, крапивнице, реакциях анафилаксии, а также острых токсико-аллергических реакциях.

В мировой практике АГП, обладающие седативным эффектом, применяются относительно редко (не более 5 % случаев от всех назначений АГП). FDA запретило применение димедролсодержащих препаратов у детей в возрасте до 6 лет и ограничило у детей до 12 лет. Причиной явилась публикация о случаях смерти при передозировке противопростудных препаратов, содержащих дифенилгидрамин. Механизмом, обуславливающим эти события, по-видимому, является действие АГП I поколения на M<sub>2</sub>- и M<sub>3</sub>-мускариновые рецепторы, находящиеся в синатриальном и атриоventрикулярном узлах и отвечающие за передачу нервных импульсов от n.vagus к сердцу. В результате развиваются отрицательные дромотропный и хронотропный эффекты, которые приводят к аритмии и остановке сердца. По данным токсикологических служб США, АГП I поколения в 8,3 % случаев являются причиной смерти в результате отравления от передозировки среди взрослых.

Современные алгоритмы и стандарты лечения содержат рекомендации по клинико-фармакологическому выбору противоаллергических препаратов. В частности, международный консенсус по AP (ARIA), составленный при поддержке ВОЗ с участием более 400 ведущих специалистов из 20 стран, ещё в 2008 г. призвал отказаться от использования АГП I поколения для лечения AP в связи с «риском развития аритмии при превышении рекомендуемой дозы». Особенно высоки риски развития побочных эффектов у детей в связи с меньшей массой тела.

АГП II поколения связываются с H<sub>1</sub>-рецепторами неконкурентно. Такие соединения с тру-

дом могут быть вытеснены с рецептора, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс диссоциирует сравнительно медленно, чем и объясняется их более продолжительное действие. Современные АГП имеют тройной механизм действия – не только блокируют H<sub>1</sub>-рецепторы, но и обладают выраженной противоаллергической (подавление высвобождения гистамина, простагландина D<sub>2</sub>, лейкотриена C<sub>4</sub> и триптазы из мастоцитов и базофилов) и противовоспалительной активностью, что доказано *in vitro* (на клетках человека) и *in vivo* (цетиризин, дезлоратадин), за счет подавления различных элементов раннего и позднего аллергического ответа (подавление высвобождения провоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-13, ФНО-α, хемокинов: RANTES, ИЛ-8, эотаксина, молекул клеточной адгезии: P-селектина, ICAM-1; ингибирование адгезии и миграции эозинофилов и их накопления в тканях-мишенях, снижение образования супероксидного радикала).

Эти препараты характеризуются высокой специфичностью и высоким сродством к H<sub>1</sub>-рецепторам (до 90 %). Данные сравнительных исследований АГП по оценке афинности к H<sub>1</sub>-рецепторам и продолжительности блокады H<sub>1</sub>-рецепторов позволяют расположить их в следующем порядке: дезлоратадин > хлорфенирамин > гидроксизин > мизоластин > терфенадин > цетиризин > эбастин > лоратадин > фексофенадин.

Несмотря на то, что препараты II поколения считаются неседативными, некоторые из них (цетиризин и левоцетиризин) вызывают седацию в терапевтических дозах: цетиризин (>10 мг) – у 15 % пациентов, левоцетиризин (>5 мг) – до 6 % пациентов. Фексофенадин (>540 мг), (лоратадин (>20 мг) и дезлоратадин (>20 мг) не вызывают седации даже при повышении терапевтической дозы в 3–4 раза соответственно.

Необходимо отметить, что неметаболизированные АГП имеют оптимизированные параметры фармакокинетики, а именно: быстрое начало действия при приеме внутрь, отсутствие связи между абсорбцией препаратов и приемом пищи (дезлоратадин), продолжительность лечебного эффекта до 24 часов после 1-кратного приема, отсутствие тахифилаксии, низкая непроницаемость через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает препаратам высокий профиль безопасности и

оптимальный комплайенс. При этом возможно одновременное назначение с препаратами, снижающими активность системы цитохрома P450. Нет риска кардиальных осложнений даже при превышении дозы. Таким образом, неметаболизируемые АГП практически полно-

стью отвечают требованиям идеального антигистаминного препарата (табл. 2). Они являются препаратами выбора для лечения как острых аллергических реакций, так и для осуществления длительной противоаллергической терапии [10].

Таблица 2

### Требования, предъявляемые к идеальному антигистаминному препарату

#### Фармакодинамика

- Быстрое начало действия
- Сильная и селективная блокада H<sub>1</sub>- рецепторов
- Выраженный противоаллергический эффект
- Противовоспалительная эффективность
- Эффективный контроль над всеми симптомами в течение 24 часов
- Удобный режим дозирования
- Отсутствие тахифилаксии (возможность длительного применения без снижения клинической эффективности)
- Отсутствие последствий

#### Фармакокинетика

- Быстрое всасывание
- Отсутствие кумуляции
- Отсутствие печеночного метаболизма
- Отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарствами, транспортными белками, системой цитохромов P4503A (CYP3A)
- Отсутствие необходимости корректировать дозу при назначении лицам пожилого возраста

#### Безопасность

- Отсутствие седации и влияния на познавательные и психомоторные функции
- Отсутствие атропиноподобного действия
- Не должны вызывать увеличения массы тела
- Отсутствие кардиотоксических эффектов

### Антигистаминные препараты в терапии аллергического ринита

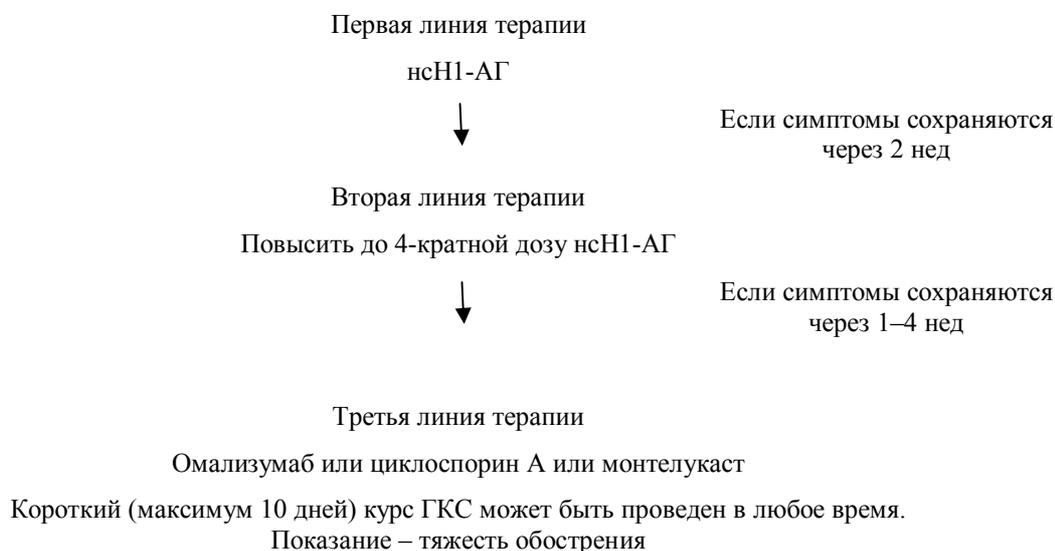
Аллергический ринит – самое распространенное аллергическое заболевание человека, встречающееся практически во всех странах мира и поражающее от 15 до 40 % лиц всех возрастов [1]. АР не относится к числу тяжелых заболеваний, однако он является причиной существенного снижения качества жизни больных, нарушения сна, ограничений в обучении и профессиональной деятельности. Кроме этого, важность проблемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как БА, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит, экссудативный средний отит [11, 16]. Механизм развития АР представляет собой классический пример немедленной IgE-опосредованной аллергической реакции. Главными участниками аллергического воспаления, которое развивается в слизистой носа в результате взаимо-

действия аллергена с аллерген-специфическими IgE, являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, а одним из основных медиаторов – гистамин (см. рис.). Гистамин принимает активное участие в формировании как ранней, так и поздней фазы аллергической реакции, обуславливая подавляющее большинство клинических проявлений АР. Являясь важнейшим медиатором аллергической реакции немедленного типа, гистамин обладает широким спектром биологической активности, осуществляемой путем активации клеточных поверхностных рецепторов (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>). Основные фармакологические эффекты гистамина в результате активации H<sub>1</sub>-рецепторов проявляются повышением проницаемости сосудов, отеком, гиперсекрецией и спазмом гладкой мускулатуры. Собственно, именно эти эффекты гистамина блокируют антигистаминные препараты. Через H<sub>1</sub>-рецепторы гистамин участвует в хемо-

таксисе эозинофилов и нейтрофилов, образовании простаноидов (простагландинов F2 $\alpha$ , D2, тромбоксана, простациклина), активирует NF-kB

(ядерный фактор kB), участвующий в транскрипции молекул адгезии и провоспалительных цитокинов.

Федеральные и международные рекомендации по ведению больных ХК предлагают следующий алгоритм терапии, представленный на рисунке [9, 17].



**Рис. Алгоритм терапии хронической крапивницы**

Таким образом, гистамин не только активно влияет на развитие симптомов ринита в раннюю фазу аллергической реакции (зуд в носу, чиханье, ринорею, носовую блокаду, глазные симптомы), но и играет важную роль в формировании персистирующего аллергического воспаления [1, 11].

Антигистаминные препараты II поколения эффективны в отношении купирования симптомов АР, конъюнктивита, крапивницы. В экспериментальных исследованиях показано, что спектр их фармакологической активности не ограничивается лишь связыванием с H<sub>1</sub>-гистаминовыми рецепторами, они также подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов), снижают экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 и P-селектина) и некоторых цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, GM-CSF) [10, 11, 14].

Все эти данные позволяют предполагать у современных антигистаминных препаратов противовоспалительный эффект. Согласно современным согласительным документам оральные и топические АГП II поколения следует назначать на любой ступени терапии АР (табл. 3), что обусловлено их клинической эффективностью и хорошим профилем безопасно-

сти, а также противовоспалительной активностью, продемонстрированной у некоторых антигистаминных препаратов, в частности, у левоцетиризина и дезлоратадина. Монотерапией ограничиваются при легком интермиттирующем течении заболевания, начиная со второй ступени, используется комбинированная терапия, объем которой расширяется за счет интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС) и антилейкотриеновых препаратов [1, 8, 15].

Учитывая, что АГП II поколения лишены недостатков своих «старых» предшественников, они могут применяться у больных АР и сопутствующей БА. В контролируемых исследованиях была продемонстрирована способность цетиризина и дезлоратадина уменьшать выраженность симптомов астмы у больных с сочетанным течением САР/БА, сопровождающееся снижением потребности в использовании  $\beta_2$ -агонистов. АГП I поколения противопоказаны при сопутствующей БА [6, 11, 13, 15].

АГП самостоятельного значения для лечения БА не имеют. Опыт применения АГП II поколения при АР позволил определить основные требования к этой группе фармакологических средств: высокая клиническая эффективность в отношении симптомов интермиттирующего и

персистирующего АР; способность подавлять глазные симптомы; эффективность у детей и пожилых лиц; отсутствие тахифилаксии при длительном применении; отсутствие нежелательных побочных эффектов; улучшение качества жизни больных [9]. В 2016 г. экспертная группа внесла изменения в международный согласительный документ ARIA [15]. Более четко

сформулированы предпочтения в выборе класса препарата и объема противовоспалительной терапии (табл. 4). Алгоритм терапии ARIA предлагает выбор фармакологической и нефармакологической интервенции в зависимости от течения и тяжести АР. Назальные кортикостероиды и антигистаминные препараты являются препаратами первой линии.

Таблица 3

**Рекомендации для лечения аллергического ринита (PRACTALL 2015)**

<b>Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)</b>			
<b>Фармакотерапия для контроля симптомов</b>			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
<b>Один из:</b> Оральные антигистаминные Интраназальные антигистаминные Интраназальные кромоны Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	<b>Один из:</b> Интраназальные ГКС ( <i>предпочтительно</i> ) Оральные антигистаминные Интраназальные антигистаминные Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	<b>Комбинация интраназальных ГКС с одним или более из:</b> Оральные антигистаминные Интраназальные антигистаминные Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	Рассмотреть терапию омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с БА ( <i>омализумаб в н/в не одобрен для терапии изолированного АР</i> ) Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
<b>Скоропомощные препараты</b>			
• Деконгестанты (интраназальные/оральные); Антихолинергики			Оральные ГКС
<i>Перепроверить диагноз и/или приверженность к лечению, или влияние сопутствующих заболеваний, и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать (step-up) терапию</i>			

Таблица 4

**Рекомендации для лечения аллергического ринита (ARIA 2016)**

<b>Что рекомендовать: ИНГКС моно или ИНГКС + АГП (per os)</b>
Сезонный аллергический ринит (САР): или ИНГКС моно или ИНГКС + АГП (per os)
Круглогодичный аллергический ринит (КАР): преимущество ИНГКС моно, перед ИНГКС + АГП (per os)
<b>Что рекомендовать: ИНГКС + ИНАГП или ИНГКС моно</b>
Сезонный аллергический ринит (САР): или ИНГКС моно или ИНГКС + ИНАГП
Круглогодичный аллергический ринит (КАР): или ИНГКС моно или ИНГКС + ИНАГП
<b>Что рекомендовать: ИНАГП+ИНГКС или ИНАГП моно</b>
Сезонный аллергический ринит (САР): преимущество ИНАГП + ИНГКС, перед ИНАГП моно
<b>Что рекомендовать: АЛТР или АГП (per os)</b>
Сезонный аллергический ринит (САР): или АЛТР или АГП (per os)
Круглогодичный аллергический ринит (КАР): преимущество АГП (per os), перед АЛТР (в комментарии указывается, что у пациентов с сопутствующей астмой, астмой физического усилия или аспирином чувствительностью АЛТР могут быть предпочтительны, данные рекомендации относятся только к пациентам с изолированным КАР)
<b>Что рекомендовать: ИНГКС моно или ИНАГП моно</b>
Сезонный аллергический ринит (САР): преимущество ИНГКС моно перед ИНАГП
Круглогодичный аллергический ринит (КАР): преимущество ИНГКС моно перед ИНАГП
<b>Что рекомендовать: ИНАГП моно или АГП (per os)</b>
Сезонный аллергический ринит (САР): или ИНАГП моно или АГП (per os)
Круглогодичный аллергический ринит (КАР): или ИНАГП моно или АГП (per os)

### Антигистаминные препараты в терапии хронической крапивницы

Крапивница (от лат. *Urtica* – крапива) – группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотечков. Эпизоды острой крапивницы хотя бы раз в жизни переносят 20–25 % населения, а хронической крапивницей (ХК) страдают от 0,1 до 3 % населения. Разделение крапивницы на острую и хроническую зависит от длительности симптомов: если они продолжаются менее 6 недель, то это острая крапивница, а если симптомы продолжаются более 6 недель, то крапивница рассматривается как хроническая. Взрослые болеют ХК чаще детей, женщины чаще мужчин [9, 17]. Примечательно, что большинство пациентов заболевают в трудоспособном возрасте. ХК приводит к значимому снижению качества жизни больных, они страдают от тяжелого зуда, нарушающего сон и приводящего к усталости, снижению дневной активности, продуктивности в работе и учебе [9, 8, 12, 17]. Ключевую роль в появлении волдырей и зуда при крапивнице играют тучные клетки кожи и медиаторы, которые высвобождаются из них под влиянием самых различных триггеров. Гистамин является ключевым медиатором в патогенезе крапивницы, о чем свидетельствуют воспроизведение уртикарных высыпаний при внутрикожном введении гистамина, местная гистаминолиберация в коже больных крапивницей и клиническая эффективность антигистаминных препаратов у больных крапивницей. Гистамин и другие медиаторы тучной клетки приводят к формированию волдыря, представляющего ограниченный отек поверхностных слоев дермы в случае изолированной крапивницы без ангиоотека и более глубоких слоев дермы и подкожной клетчатки – в случае ангиоотека, сопровождающего крапивницу.

АГП – основные средства для лечения крапивницы. Рекомендуется использовать неседативные антигистаминные препараты (нсН1-АГ) в качестве препаратов первой линии лечения

крапивницы. Их принимают в минимально необходимой дозе регулярно, а не по потребности. При отсутствии особых показаний у пациентов с крапивницей не рекомендуется стандартная практика применения седативных антигистаминных препаратов первого поколения. Как следует из алгоритма, АГП II поколения в обычных дозах являются препаратами первого выбора и первой линии терапии ХК. Результаты клинических исследований и реальная практика свидетельствуют, что не менее чем у половины пациентов с ХК достигается существенный эффект в контроле кожных симптомов в результате применения стандартных доз АГП II поколения. Необходимо помнить, что повышение дозы нсН1-АГ не зарегистрировано (за исключением фексофенадина – в 1,5 раза и эбастина – в 2 раза). Дальнейшее увеличение дозы Н1-антигистаминных второго поколения в случае отсутствия эффекта четырехкратно увеличенной дозы не рекомендовано. Рекомендуется увеличивать дозу одного нсН1-АГ, а не комбинировать разные Н1-антигистаминные препараты. Предлагается использовать терапию первой линии и увеличение дозы Н1-антигистаминных препаратов для лечения детей с учетом возраста и массы тела. На третьем этапе терапии препараты добавляются к нсН1-АГ [9].

В последние годы эффективность АГП при АтД подвергаются сомнению в связи с недостатком данных, отвечающих требованиям доказательной медицины. Но учитывая патогенетическое значение гистамина и родственных ему биологически активных соединений, высвобождающихся в ходе реализации аллергического воспаления в коже, несомненным представляется факт обязательного использования АГП в комплексной фармакотерапии АтД у детей. При этом применение этих препаратов в терапии АтД клинически оправдано, во-первых, многолетним опытом их успешного использования и, во-вторых, отсутствием альтернативных средств [2–4, 9].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергический ринит у детей : клинические рекомендации / Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – М., 2016.
2. Атопический дерматит у детей : клинические рекомендации / Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – М., 2016.

3. Атопический дерматит у детей : обновление 2019 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. – М. : АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. – 222 с.
4. Атопический дерматит : клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. – М. , 2020.
5. Бронхиальная астма у детей : клинические рекомендации / Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – М. , 2019.
6. *Гарина, М. В.* Влияние терапии аллергического ринита у детей раннего возраста антигистаминными неметаболизируемыми препаратами на симптомы сопутствующей бронхиальной астмы / М. В. Гарина, Н. В. Малюжинская, А. В. Разваляева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 5. – С. 32–33.
7. Клиническая эффективность различных схем противоаллергической противовоспалительной терапии аллергического ринита у детей раннего возраста / Горбунов В. А. [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 5. – С. 35–36.
8. Клиническая эффективность циклоспорина при хронической идиопатической крапивнице у взрослых / В. И. Петров [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 248–252.
9. Крапивница: клинические рекомендации / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Союз педиатров России. – М. , 2019.
10. *Лусс, Л. В.* Применение антигистаминных препаратов в клинической практике врача / Л. В. Лусс // Терапевтический архив. – 2014. – № 86 (8). – С. 106–109.
11. *Малюжинская, Н. В.* Оптимизация фармакотерапии и профилактики бронхиальной астмы у детей раннего возраста (фармакоэпидемиология, оценка базисной терапии, новые алгоритмы диагностики и лечения) : дис. ... д-ра мед. наук / Н. В. Малюжинская. – Волгоград, 2011.
12. Оценка качества жизни пациентов, страдающих хронической идиопатической крапивницей / В. И. Петров [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4 (36). – С. 38–40.
13. *Петров, В. И.* Клиническая эффективность терапии дезлоратадином у детей с персистирующей формой аллергического ринита и её влияние на симптомы бронхиальной астмы / В. И. Петров, Н. В. Малюжинская, И. Н. Шишиморов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 73–76.
14. *Шаталин, А. В.* Динамика уровней цитокинов у детей раннего возраста с аллергическим ринитом на фоне базисной противоаллергической противовоспалительной терапии / А. В. Шаталин, Н. В. Малюжинская, А. В. Разваляева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 5. – С. 45–47.
15. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision / J. L. Brożek [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 140, № 4. – P. 950–958.
16. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. – Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
17. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial / T. Zuberbier [et al.] // Allergy. – 2018. – Vol. 73. – P. 1393–1414.