

12. *Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology and management* / C. Rondon, [et al.] *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – № 129 (6). – P. 1460–1467.
13. *Meltzer E. O.* Evaluation of the optimal oral antihistamine for patient with allergic rhinitis / E. O. Meltzer // *Mayo Clin Proc.* – 2005. – № 80 (9). – P. 1170–1176.
14. *Mösger, R.* The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis – a meta-analysis / R. Mösger, V. König, J. Köberlein // *Allergol. Int.* – 2011. – № 60 (4). – P. 541–546.
15. *Mösger, R.* The Effectiveness of Modern Antihistamines for Treatment of Allergic Rhinitis – An IPD Meta-Analysis of 140,853 Patients / R. Mösger, V. König, J. Köberlein // *Allergol Int.* – 2013. – № 62 (2). – P. 215–222.
16. *Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trails Focusing on Different Allergic Rhinitis Medications* / Juan Xiao, [et al.] // *American Journal of Therapeutics.* – 2016. – № 23 (6). – P. e1568–e1578.
17. *Olopatadine Hydrochloride and Fluticasone Propionate in Topical Treatment of Allergic Rhinitis: A Single Blind Randomised Study* // *J. Clin. Diagnostic Research.* – 2016. – № 10(12). – P. MC04–MC07.
18. *Paediatric rhinitis: position paper of European Academy of Allergy and Clinical Immunology* / G. Roberts, [et al.] // *Allergy.* – 2013. – № 68. – P. 1102–1116.
19. *Petersen, T. H.* Corticosteroids for Allergic Rhinitis // T. H. Petersen, L. Agertoft // *Curr Treat Options Allergy.* – 2016. – № 3. P. 18.
20. *Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report.* / M. G. Papadopoulos, [et al.] // *Allergy.* – 2015. – № 70 (5). – P. 474–494.
21. *Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis* / T. Schafer, [et al.] // *Rhinology.* – № 49 (3). – P. 272–280.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

Е. В. Тибирькова, А. А. Желтова, Э. Б. Белан

Кафедра иммунологии и аллергологии ВолГМУ

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению крапивницы [12], под крапивницей (от лат. *urtica* – крапива) понимают группу заболеваний, характеризующуюся развитием волдырей и/или ангиоотек. Состояния, при которых волдыри являются симптомом (кожные тесты, аутовоспалительные синдромы, анафилаксия, наследственный ангиоотек и т. д.), не относятся к крапивнице.

Волдырь представляет собой ограниченный отек поверхностных слоев дермы, имеет бледно-розовый цвет с покраснением по периферии, сопровождается интенсивным зудом, сохраняется на коже в течение нескольких часов и разрешается, как правило, без каких-либо следов. Ангиоотек является результатом отека глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки или подслизистых тка-

ней. В отличие от волдыря, ангиоотек может сохраняться дольше 24 часов и разрешаться в течение 72 часов [8].

Классификация, предложенная в международных рекомендациях, выделяет спонтанную, физическую и другие формы крапивницы. Спонтанная крапивница считается острой, если продолжается менее 6 недель, и хронической, в случае персистенции высыпаний более 6 недель.

Считается, что почти у 25 % населения хотя бы раз в жизни развивается острая крапивница [8]. Распространенность хронической крапивницы в общей популяции варьирует от 0,5 до 5 %. Однако с учетом предполагаемой низкой обращаемости пациентов к специалистам за медицинской помощью, преходящего течения заболевания, доступности антигистаминных препаратов и популяр-

ности самолечения, по некоторым данным, заболеваемость крапивницей в определенных странах может достигать 15 % [1].

Хроническая крапивница влияет на самочувствие и повседневную жизнь пациентов. Ведущей жалобой больных является зуд, из-за которого у каждого четвертого пациента нарушен сон. Постоянные симптомы хронической крапивницы отражаются на психологическом благополучии больных, особенно при длительном течении заболевания. Пациенты испытывают постоянное внутреннее

напряжение из-за непредсказуемого характера обострений [4, 5].

Таким образом, с связи с высокой распространенностью и длительным течением заболевания, трудоспособным возрастом больных и существенным снижением качества их жизни хроническая крапивница представляет собой важную медико-социальную проблему.

Тучным клеткам принадлежит центральная роль в патогенезе всех форм крапивницы (рис. 1).

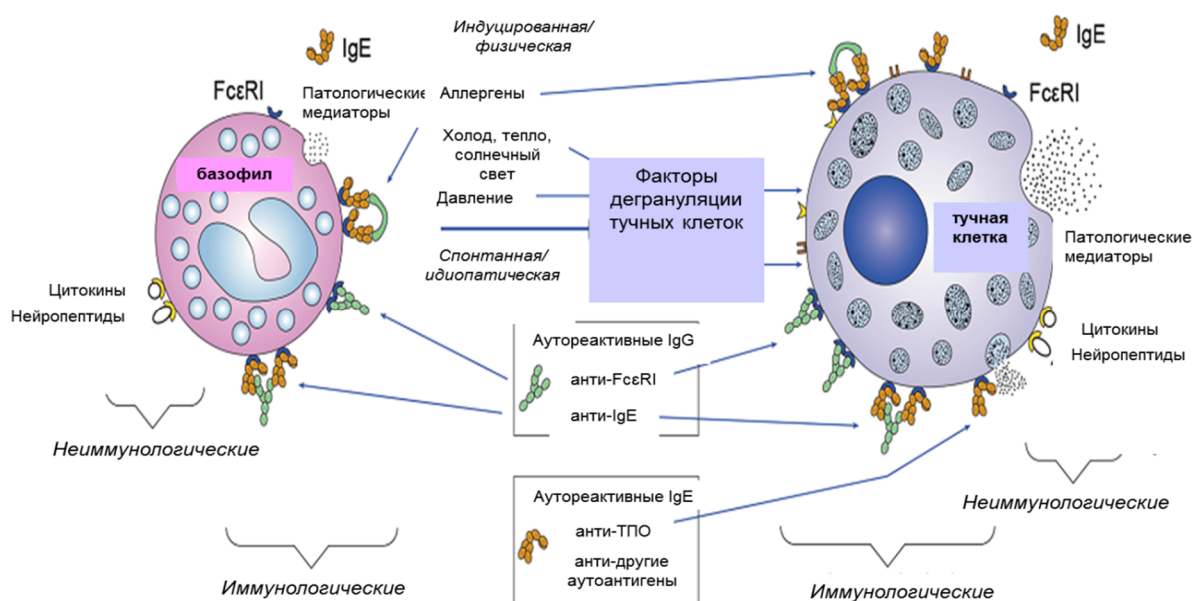


Рис. 1. Патогенез хронической крапивницы [16]

Активацию тучных клеток кожи при крапивнице могут вызывать как иммунологические, так и неиммунологические факторы [10]. Иммуные механизмы активации опосредуются специфическими рецепторами на мембране клеток – высокоаффинным рецептором к IgE-антителам; рецепторами к компонентам комплемента, хемокинам, нейропептидам (в частности, субстанции P), Toll-подобными рецепторами и т. д. К неиммунным факторам активации тучных клеток относят гормоны (эстрогены, адренокортикотропный гормон, гастрин), лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства, кодеин, полимиксин В), рентгеноконтрастные вещества,

физические воздействия (высокие и низкие температуры, давление и т. д.), яды животного происхождения.

Активация тучных клеток приводит к дегрануляции и высвобождению вазоактивных и воспалительных медиаторов, содержащихся в гранулах. Основными компонентами гранул являются нейтральные протеазы (триптаза и/или химаза) и гепарин. Кроме того, гранулы тучных клеток содержат важные биологически активные вещества с регуляторными свойствами. Состав и распределение активных веществ в гранулах тучных клеток подвержены географическим и индивидуальным колебаниям, однако всегда обязательными их компонентами явля-

ются гепарин, гистамин, нейтральные протеазы и цитокины [9].

Гистамин является ключевым медиатором в патогенезе крапивницы, о чем свидетельствуют воспроизведение уртикарных высыпаний при внутрикожном выделении гистамина, местная гистаминолиберация в коже больных крапивницей, клиническая эффективность антигистаминных препаратов [4].

Гистамин был открыт в 1910 г., а в 1932 г. установлена его роль в развитии анафилактических реакций [26]. С тех пор у гистамина, синтезирующегося в организме из аминокислоты гистидин, обнаружено большое число различных биологических функций, в частности, он выступает не только в роли регулятора разнообразных иммунных реакций, но также нейромедиатора и тканевого гормона.

Все виды гистамин-зависимых клеточных ответов опосредуются его взаимодействием с соответствующими поверхностными рецепторами. Существует четыре типа гистаминовых рецепторов – H₁ (H1R), H₂ (H2R), H₃ (H3R) и H₄ (H4R). Все они относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCRs) [31]. H1R и H2R были

открыты значительно раньше остальных двух типов, существенно лучше изучены, а их лиганды используются в клинической медицине в качестве лекарственных средств [23, 335]. Различные типы рецепторов гистамина экспрессированы на разном спектре клеток организма, передают сигнал на различный набор эффекторов и, соответственно, отвечают за индукцию различных клеточных и физиологических эффектов. Так, H1R обнаруживаются на поверхности многих клеток организма человека, включая клетки иммунной системы (дендритные клетки, моноциты, нейтрофилы, Т- и В-лейкоциты), гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и дыхательных путей, гепатоциты, хондроциты, эндотелиальные клетки, хромоаффинные клетки надпочечников и клетки центральной нервной системы.

Блокаторы H1R считаются основной патогенетически обоснованной группой препаратов, рекомендованных для лечения больных крапивницей [1, 8].

В настоящее время принято деление антигистаминных препаратов на первое и второе поколения (по времени создания) (табл. 1).

Таблица 1

Антигистаминные препараты первого и второго поколений [22]

Группа	Препараты первого поколения	Препараты второго поколения
Алкиламины	Бромфенирамин, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, диметинден, фенирамин, трипролидин	Акривастин
Пиперазины	Буклизин, циклизин, гидроксизин, меклизин, оксатомид	Цетиризин, левоцетиризин
Пиперидины	Азагадин, ципрогептадин, дифенилпиралин, кетотифен	Астемизол*, бепотастин, биластин, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, левокабастин, лоратадин, мизоластин, рупатадин, терфенадин*, алкафтадин
Этаноламины	Карбиноксамин, клемастин, дименгидринат, дифенгидрамин, доксиламин, фенилтолоксамин	
Этилендиамины	Антазолин, пириламид	
Фенотиазины	Метдилазин, прометазин	
Другие	Доксепин	Азеластин, эмедастин, эпинастин, олопатадин

Примечание:

* в настоящее время не используются.

Первое соединение с H₁-антигистаминными свойствами (тимоксиэтилдиэтиламин) было разработано в 1930-х гг. [22, 28], однако высокая токсичность стала препятствием для его клинического применения. Дальнейшие исследования позволили в следующем десятилетии разработать и довести до клинического применения новые препараты с H₁-антигистаминным действием: фенбензамин (1942), дифенилгидрамин (димедрол, 1946), хлорфенамин, бромфенирамин и прометазин [23].

Именно эти соединения дали начало первому поколению H₁-антагонистов. Одна-

ко наличие существенных побочных эффектов у первых H₁-антагонистов вызвало необходимость разработки и производства препаратов второго поколения (с 1980-х гг.). Термин «третье поколение» решено оставить для обозначения будущих препаратов, которые будут принципиально отличаться от существующих [20].

Необходимо отметить, что различия между H₁-антагонистами первого и второго поколения определяются не только временными периодами их разработки, но и особенностями в биологических и фармакологических свойствах (табл. 2).

Таблица 2

Различия между H₁-антагонистами первого и второго поколений [26]

Препараты первого поколения	Препараты второго поколения
Необходимость 3–4-кратного дозирования	Дозирование 1–2 раза
Проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) за счет липофильности	Не проникают через ГЭБ (липофобны)
Высокий риск побочных эффектов	Не вызывают значимых нежелательных лекарственных явлений при отсутствии лекарственных взаимодействий
Токсичность возможна	Нет данных о серьезных токсических эффектах
Нет рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в детской популяции	Несколько двойных слепых рандомизированных клинических исследований в детской популяции
Летальная доза для детей известна	Не вызывают фатальных последствий при передозировке

H₁-антагонисты первого поколения обладают относительно плохой селективностью к рецепторам и часто проявляют анти-α-адренергические, антиму斯卡риновые и антисеротониновые эффекты.

Другая группа их побочных эффектов связана с выраженной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, влиять на гистаминергическую синаптическую передачу [23]. Гистамин является важным нейромедиатором в головном мозге. Гистаминергические нейроны, секретирующие гистамин и/или экспрессирующие H1R, обнаруживаются преимущественно в неокортексе, гиппокампе, таламусе, задней доле гипоталамуса и прилежащем ядре [31, 35]. Стимуляция гистаминергических нейронов головного мозга

индуцирует активацию пробуждения в точном цикле сна–бодрствования, улучшение обучения и запоминания, подавление чувства аппетита, а также регуляцию водного баланса и состояния сердечно-сосудистой системы, контроль температуры тела и управление стресс-индуцированной секрецией адренокортикотропного гормона и β-эндорфина. Вполне естественно, что H₁-антагонисты первого поколения способны оказывать существенное влияние на выше перечисленные процессы.

С физиологической точки зрения бодрствование связано с более высоким уровнем секреции гистамина в головном мозге в течение дня, в то время как подавление его высвобождения ночью вызывает пассивное торможение процессов, приводящих к пробужде-

нию и бодрствованию. Прием H_1 -антагонистов первого поколения в дневное время ингибирует активацию гистаминергических нейронов и часто вызывает сонливость, седацию, вялость, утомляемость, нарушения концентрации и памяти. При приеме на ночь H_1 -антагонисты первого поколения снижают продолжительность периодов быстрого сна. Это приводит к тому, что человек плохо высыпается, и, как следствие, к выраженным остаточным эффектам нарушенного сна на следующее утро: нарушению внимания, кратковременной памяти, сенсорно-моторной деятельности и координации мелких движений. Седативные свойства наиболее выражены у хлорфенирамина, хлорпирамина, дифенгидрамина, доксиламина, гидроксизина и прометазина. Выраженность седативного эффекта у доксиламина наряду с его низкой избирательностью к гистаминовым рецепторам является причиной основного назначения этого препарата в качестве седативного и снотворного.

Ряд H_1 -антагонистов первого поколения (прометазин, бромфенирамин и дифенгидрамин) обладает кардиотоксическим действием, связанным с удлинением интервала QT и способностью вызывать сердечные аритмии (при применении в высоких дозах или при передозировке).

Наличие различных побочных эффектов у H_1 -антагонистов первого поколения создает особые сложности при их применении у детей и подростков. В ряде стран, включая Великобританию и США, введены ограничения на использование данной группы препаратов у детей младшего возраста (до 2–6 лет) [193].

Длительность действия у H_1 -антагонистов второго поколения существенно больше, чем у первого. Большинство препаратов второго поколения сохраняет эффективную терапевтическую концентрацию в плазме крови в течение 18 и более часов после приема (например, 18 часов для цетиризина, 24 – для эбастина, 26 – для биластина) [147, 386]. Это свойство позволяет применять H_1 -антагонисты второго поколения

лишь один раз в течение суток, в отличие от лекарств первого поколения, которые требуют приема до 3–4 раз в сутки. Важным исключением является фексофенадин, действие которого сохраняется в течение примерно 8,5 часов, что связано, по-видимому, с активной секрецией фексофенадина через почки и тонкий кишечник [23].

Метаболизм и выведение различных H_1 -антагонистов второго поколения может сильно отличаться [26, 27, 33, 34]. Так, левоцетиризин метаболизируется достаточно плохо: в неизменном виде выводится более 85 % введенного вещества, основная его часть экскретируется с мочой (около 85 %). Фексофенадин также метаболизируется в организме очень слабо. Биластин на 95 % выводится в неизменном виде. Лоратадин метаболизируется в печени до своего активного метаболита дезлоратадина. Дезлоратадин также подвергается интенсивной биотрансформации, преимущественно в печени, а его метаболиты примерно в равной степени выводятся с мочой и калом. Биотрансформация мизоластина также протекает преимущественно в печени, основная часть метаболитов (8–95 %) выводится с калом. Олопатадин практически не метаболизируется и выводится через почки.

Лекарственные взаимодействия для H_1 -антагонистов второго поколения практически отсутствуют [32]. Так как фексофенадин (в отличие от других H_1 -антагонистов второго поколения) является хорошим субстратом для Р-гликопротеина, отвечающего за активный транспорт веществ через мембраны, его концентрация в плазме крови может повышаться при употреблении грейпфрутового сока и зверобоя. Однако возникновение в результате этого повышения каких-либо побочных эффектов к настоящему времени не обнаружено [23]. Всасывание биластина повышается при совместном приеме с дилтиаземом, эритромицином или кетоконазолом [27].

Все H_1 -антагонисты второго поколения гораздо хуже проникают через гематоэнцефалический барьер, чем препараты первого

поколения, и, соответственно, обладают минимальным седативным действием (акривастин, цетиризин) или не проявляют его вовсе (лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, эпинастин). Наибольшим взаимодействием с Н1R головного мозга отличается цетиризин, обнаруживающийся в наибольших количествах в префронтальной коре головного мозга и в области поясной извилины. В клинической практике описаны случаи вялости и усталости при приеме цетиризина. Левоцетиризин обладает существенно более слабым седативным действием, чем цетиризин.

Кардиотоксическое действие, связанное с удлинением интервала QT и развитием полиморфной вентрикулярной аритмии в результате блокады калиевых каналов IKr кардиомиоцитов, было обнаружено только у астемизола и терфенадина [23]. Вероятность серьезных, потенциально летальных побочных эффектов послужила причиной прекращения их регистрации в качестве лекарственных средств во многих странах мира, включая Россию. У остальных H₁-антагонистов второго поколения проаритмогенный потенциал не отсутствует полностью, но число соответствующих побочных клинических эффектов очень мало, а выраженность симптомов минимальна [37].

В исследованиях показано наличие у современных антигистаминных препаратов противовоспалительного эффекта. Интересен тот факт, что противовоспалительное действие антигистаминных средств является естественным следствием их целевой фармакологической активности. Одно из объяснений связано со способностью гистамина активировать в клетках стресс-зависимый транскрипционный фактор NF-κB, что, в свою очередь, стимулирует синтез и секрецию ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов. Однако у H₁-антагонистов второго поколения были обнаружены независимые от гистамина механизмы противовоспалительного действия: ингибирование секреции провоспалительных цитокинов (терфенадин, эпинастин, цетиризин, олопатадин, эбастин,

каребастин) или хемокинов (эпинастин, олопатадин, дезлоратадин), подавление экспрессии белков межклеточной адгезии (цетиризин, эпинастин, мизоластин), сдвиг состава популяции Т-лимфоцитов в сторону противовоспалительного профиля (левоцетиризин) [13, 16, 19, 27, 29].

Среди антигистаминных препаратов особое место занимают производные хинуклидина – хифенадин (фенкарол) и сехифенадин (гистафен), которые формально относятся к антигистаминным препаратам первого поколения. В то же время, обладая низкой липофильностью, они плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и практически не оказывают седативного действия, а также не проявляют адренолитической и выраженной холинолитической активностей. По этим свойствам производные хинуклидина близки к антигистаминным препаратам второго поколения [3].

В настоящее время при лечении больных крапивницей следует делать выбор в пользу H₁-антагонистов второго поколения, так как они имеют высокую селективность действия, более эффективны и существенно более безопасны (особенно при длительном применении), чем препараты первого поколения. При этом предпочтение рекомендуется отдавать лекарственным средствам, действующее вещество которых представляет собой активный метаболит и практически не претерпевает изменений в организме (левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин).

В соответствии с рекомендациями Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI), Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN), Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum, EDF), Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization, WAO) первое поколение антигистаминных препаратов не должно использоваться в качестве

препаратов первого выбора, за исключением ситуаций, когда преимущества их применения перевешивают риски, или в случае невозможности применения антигистаминных препаратов второго поколения по каким-либо причинам.

Одной из таких причин является необходимость парентерального введения антигистаминного препарата. В этом плане особый интерес представляет фенкарол как пер-

вый антигистаминный препарат без выраженного седативного эффекта для парентерального введения [7].

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению крапивницы представлен алгоритм лечения хронической спонтанной крапивницы (рис. 2).

Начинать терапию следует с назначения неседативного антигистаминного препарата (табл. 3).

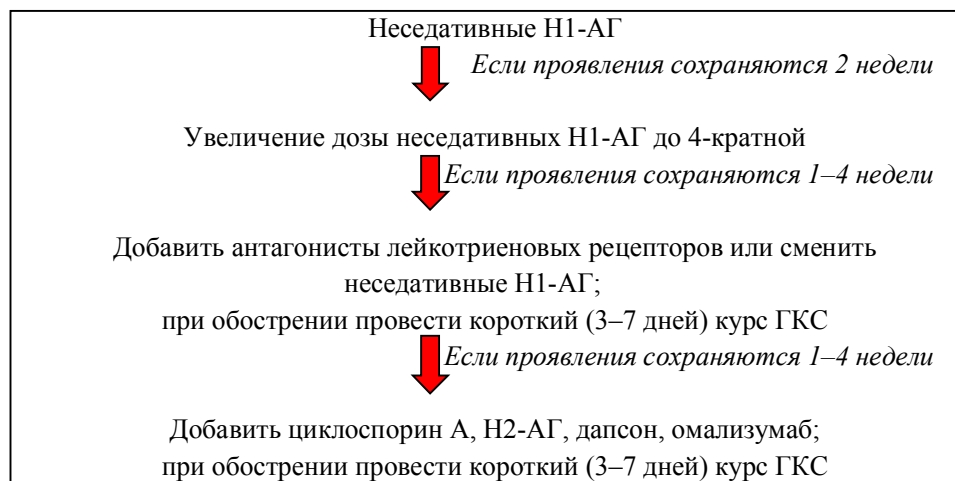


Рис. 2. Схема терапии хронической крапивницы
(Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы, 2013)

Таблица 3

Фармакокинетика неседативных Н₁-антагонистов [39]

Признак	Акривастин	Цетиризин	Дезлоратадин	Эбастин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин	Биластин
Доза, мг/день	8×3	10×1	5×1	10-20×1	180×1	5×1	10×1	20×1
Быстрота действия, ч	0,5–1	0,5–1	НД	1	1	0,5–1	0,5–1	0,5–1
Максимальный эффект, ч	1,5–2	4–6	НД	4–6	6	4–6	4–6	1,3–1
Продолжительность действия, ч	8–12	24	24	>24	24	24	24	>24
Метаболизм, %	20	<10	0	>90	0	<10	>90	0
Взаимодействия	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет
Преращение действия, д.	2	3	3	3	3	3	3	НД

Примечание: НД – нет данных.

При сохранении симптомов дозу можно увеличить в 2–4 раза [36]. Этот подход рекомендован европейскими и мировыми экспертами и довольно широко распространен, несмотря на то что 4-кратная доза ни одного антигистаминного препарата не одобрена для клинического применения вследствие прежде всего недостаточной доказательной базы в отношении безопасности. Вместе с тем эффективность высоких доз антигистаминных препаратов продемонстрирована в ряде клинических исследований и подтверждена реальной врачебной практикой [5, 8, 22, 36, 39].

Так, доказательства эффективности увеличения доз двух неметаболизируемых антигистаминных препаратов – левоцетиризина и дезлоратадина – получены врандомизированном клиническом исследовании, проведенном в университетской клинике Болгарии [39]. В исследование было включено 80 пациентов с хронической крапивницей. 40 пациентов получали левоцетиризин, 40 – дезлоратадин. Стартовая доза обоих препаратов составляла 5 мг и впоследствии при неэффективной терапии повышалась до 10 и 20 мг с интервалом в 1 неделю. При неэффективности 4-кратной дозы больные переводились в другую группу и получали препарат в дозе 20 мг также в течение 1 недели. В результате эффективность лицензированной дозы 5 мг была отмечена только у 13 пациентов (9 – среди получавших левоцетиризин, 4 – дезлоратадин). Эффективность более высоких доз также была выше у левоцетиризина в сравнении с дезлоратадином (22 пациента против 12 соответственно). В целом препараты оказались эффективными у 72,5 % (29/40) и 30 % (12/40) пациентов соответственно ($p < 0,05$). В дальнейшем замена препарата на альтернативный не привела к улучшению ни в одном случае среди получавших дезлоратадин 20 мг, но позволила достичь успеха в 25 % случаев (7/28) при переводе на левоцетиризин 20 мг. Не было получено седативного побочного эффекта при приеме высоких доз препаратов. Вместе с тем наблюдалось улучшение качества жизни

ни по опроснику в обеих группах (у 62 и 46 % соответственно).

М. Т. vandenElzenetal [220] представили данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности антигистаминных препаратов не только в 4-кратных, но и в более высоких дозах. В исследование было включено 178 пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Стандартными считались следующие дозы антигистаминных препаратов: левоцетиризин 5 мг, дезлоратадин 5 мг, фексофенадин 180 мг, клемастин 1 мг, гидроксизин 25 мг, цетиризин 10 мг, лоратадин 10 мг, акривастин 3 × 8 мг. 138 больных ввиду отсутствия эффекта от терапии обычной суточной дозой антигистаминного препарата получали его 4-кратную дозу, что оказалось эффективным в 23 % случаев (41/138). 53/97 в дальнейшем принимали антигистаминный препарат в дозе, превышающей 4-кратную. Качество жизни при этом улучшилось у 29 больных. Побочные эффекты, преимущественно в виде сонливости, были зарегистрированы у 20 % пациентов и не зависели от дозы.

Результаты данных исследований представляют особый интерес в случаях, когда другие препараты, представленные в схеме терапии хронической крапивницы (рис. 1), демонстрируют побочные эффекты, противопоказаны или недоступны.

В то же время в РФ практика увеличения дозы H_1 -антигистаминных препаратов не распространена, в частности, в связи с опасениями по поводу возможных ее негативных юридических последствий.

Следует отметить, что назначение лекарственных препаратов с нарушением рекомендаций официально утвержденных инструкций по медицинскому применению, описываемое термином «off-label drug use», законодательно не запрещено в странах ЕС и США [6, 38]. Ответственность за такое назначение лежит на практикующем враче. В частности, врачи, назначающие лекарственный препарат off-label, должны быть убеждены в необходимости использования медицинского продукта

с нарушением утвержденных инструкций во благо пациента, основываться на твердой научной доказательной базе рационального применения лекарственного препарата и разработанных на ее основе рекомендательных документах, а также вести учет подобных назначений и развивающихся при этом нежелательных реакций.

Российское законодательство регулирует данный вопрос следующим образом [101]:

- врач, считающий, что интересы пациента требуют назначения лекарственного средства off-label, должен представить письменное аргументированное обоснование этого назначения в истории болезни;

- необходимо заключение консилиума (с участием профильных специалистов и

клинического фармаколога) или врачебной комиссии (с участием представителя администрации);

- необходимо письменное информированное согласие пациента или его законного представителя.

Таким образом, антигистаминные препараты второго поколения являются препаратами первого выбора для лечения крапивницы. Если пациенты не получают ожидаемого эффекта от терапии обычной суточной дозой неседативного антигистаминного препарата, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы рекомендуют ее увеличение до 4-кратной суточной без ущерба для безопасности больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы. Обзор современных рекомендаций / М. В. Леонова [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 48–57.
2. Белан, Э. Б. Антигистаминные производные хинуклидинов / Э. Б. Белан, М. В. Гутов // Клиническая дерматология и венерология: научно-практический журнал. – 2010. – № 5. – С. 76–83.
3. Горячкина, Л. А. Крапивница / Л. А. Горячкина, Н. М. Ненашева, Борзова Е. Ю. // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 322. – С. 10–22.
4. Дитятковская, Е. М. Современные подходы к патогенетическому лечению хронической крапивницы / Е. М. Дитятковская [и др.] // Астма та алергія. – 2014. – № 4. – С. 73–77.
5. Коган, Б. Г. Новые европейские подходы в терапии резистентных форм аллергодерматозов / Б. Г. Коган, Е. А. Верба // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 1 (48). – С. 137–143.
6. Крапивница у детей: современный взгляд на проблему / Л. П. Сизякина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С. 5–13.
7. Лусс Л. В. Антигистаминные препараты для парентерального введения. Фенкарол – первый антигистаминный препарат без выраженного седативного эффекта для парентерального введения / Л. В. Лусс // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 54–59.
8. Ненашева, Н. М. Эффективность рупатадина при кожных аллергических заболеваниях / Н. М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 4. – С. 16–22.
9. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы / А. Р. Титова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 304–308.
10. Проблема «off-label»-назначений в педиатрическом стационаре: опыт РДКБ / А. Н. Грацианская [и др.] // Детская больница. – 2012. – № 4. – С. 42–45.
11. Синельникова, Н. А. Хроническая крапивница в детском возрасте. Иммунопатология хронической крапивницы у детей (часть I) / Н. А. Синельникова, Н. М. Калинина, Н. Д. Савенкова // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 203–214.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. – М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. – 26 с.
13. Фомина, Д. С. Выбор антигистаминного препарата с позиции доказательной медицины / Д. С. Фомина, Л. А. Горячкина // Аллергология и иммунология. – 2012. – № 1. – С. 18–24.
14. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects / J. A. Grant, [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2002. – Vol. 88, № 2. – P. 190–197.

15. *Antiinflammatory effects of H1-antihistamines: clinical and immunological relevance* / G. A. Vena, [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14, № 27. – P. 2902–2911.
16. *Beck, L. A. Review of International Recommendations for the Diagnosis and Management of Chronic Urticaria* / L. A. Beck, J. A. Bernstein, M. Maurer // *ActaDermVenereol.* – 2017. – Vol. 97, № 2. – P. 149–158.
17. *Campbell, A. Обзор механизмов аллергии* / A. Campbell, F. B. Michel, C. Bremard-Ouryetal // *Трудный пациент.* – 2013. – Т. 11, № 5. – С. 38–41.
18. *Canonica, G. W. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the nonsedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence* / G. W. Canonica, M. Blaiss // *World Allergy Organ J.* – 2011. – Vol. 4, №2. – P. 47–53.
19. *Church, M. K. Pharmacology of antihistamines* / M. K. Church, D. S. Church // *Indian J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 219–224.
20. *Consensus group on newgeneration antihistamines (CONGA): present status and recommendations* / S. T. Holgate, [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2003. – № 33. – P. 1305–1324.
21. *EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria* / T. Zuberbier, [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64, №10. – P. 1427–1443.
22. *Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria* / M. T. van den Elzen, [et al.] // *Clin. Transl. Allergy.* – 2017. – № 7. – P. 4.
23. *Fourneau, E. Recherchessurl'actionsympathicolytique d'un nouveau dérivé du dioxane* / E. Fourneau, D. Bovet // *Arch. int. pharmacodyn. thérap.* – 1933. – Vol. 46. – P. 178–191.
24. *Good practice in prescribing and managing medicines and devices.* 2013. URL:http://www.gmc-uk.org/Good_practice_in_prescribing.pdf_58834768.pdf.
25. *Histamine H1-receptor antagonists with immunomodulating activities: potential use for modulating T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine imbalance and inflammatory responses in allergic diseases* / T. Okamoto, [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 157, № 1. – P. 27–34.
26. *Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts* / P. R. Criado, [et al.] // *An. Bras. Dermatol.* – 2010. – Vol. 85, № 2. – P. 195–210.
27. *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine receptors* / P. Panula, [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2015. – Vol. 67, № 3. – P. 601–655.
28. *Jones A. W. Perspectives in drug development and clinical pharmacology: The discovery of histamine H1 and H2 antagonists* / A. W. Jones // *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 5–12.
29. *Lee P. W. (Ed.). Handbook of Metabolic Pathways of Xenobiotics* / P. W. Lee (Ed.). John Wiley, 2014.
30. *Maintz, L. Histamine and histamine intolerance* / L. Maintz, N. Novak // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85, № 5. – P. 1185–1196.
31. *Mittal, P. A. Second-generation antihistamines* / P. A. Mittal, K. V. Godse, S. P. Patil // *Indian J. Drugs Dermatol.* – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 3–12.
32. *Molimard, M. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans* / M. Molimard, B. Diquet, M. S. Benedetti // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 399–411.
33. *Monczor, F. Current knowledge and perspectives on histamine H1 and H2 receptor pharmacology: functional selectivity, receptor crosstalk, and repositioning of classic histaminergic ligands* / F. Monczor, N. Fernandez // *Mol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 90, № 5. – P. 640–648.
34. *Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe* / E. Poluzzi [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0119551.
35. *Rosenthal, S. R. Thymoxyethyl-diethylamine as an antagonist of histamine and of anaphylactic reactions* / S. R. Rosenthal, M. L. Brown // *J. Immunol.* 1940. – Vol. 38, № 4. – P. 259–266.
36. *The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEC consensus recommendations 2016 update and revision* / M. Mageri, [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71. – P. 780–802
37. *The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria* / M. Staevska, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125 (3). – P. 676–682.
38. *The role and choice criteria of antihistamines in allergy management – expert opinion* / P. Kuna, [et al.] // *PostepyDermatol. Alergol.* – 2016. – Vol. 33, № 6. – P. 397–410.
39. *Wolthers O. D. Bilastine: a new nonsedatingoral H1-antihistaminefor treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria* / O. D. Wolthers // *BioMed Research International.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 6.