doi: 10.17116/klinderma2014674-81

Клинический опыт применения антигистаминных производных хинуклидина в комплексной терапии зудящих дерматозов

Е.В. ОРЛОВ, Т.Б. МЕРКУЛОВА[1], П.Е. КОННОВ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия, 443099

Clinical experience of using antihistamine quinuclidine derivatives in combination therapy of itching dermatosis

E.V. ORLOV, T.B. MERKULOVA, P.E. KONNOV

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia, 443099

Повсеместный рост распространенности аллергических заболеваний, а также других дерматозов, сопровождающихся зудом, привлекает пристальное внимание специалистов к средствам, используемым для купирования симптомов аллергии и зуда. В связи с важнейшей ролью гистамина в патогенезе аллергодерматозов и зуда кожи антигистаминные средства являются одними из наиболее часто применяемых. Особое место в этой группе занимают производные хинуклидина, сочетающие преимущества препаратов первого и второго поколений. **Материал и методы.** Изучена клиническая эффективность и безопасность антигистаминных производных хинуклидина (*Гистафен* и *Фенкарол*) в комплексной терапии больных с острыми и хроническими неинфекционными дерматозами, сопровождающимися зудом кожи. **Результаты.** Получены данные о быстром и выраженном клиническом эффекте (противозудный, противоаллергический, противовоспалительный), хорошей переносимости исследуемых препаратов. Выявлены особенности каждого из препаратов, позволяющие индивидуализировать их применение при различных дерматозах.

Ключевые слова: *антигистаминные препараты, рецепторы, зудящие дерматозы, хифенадин, сехифенадин.*

The global rise in the incidence rate of allergies and other itching dermatoses makes physicians use medications to eliminate symptoms of allergy and itching. Since histamine plays a crucial role in pathogenesis of allergic dermatosis and itchy skin, antihistamine medications are used most frequently. Quinuclidine derivatives, combining the advantages of the first- and second-generation drugs, are of special interest. **Material and methods.** The clinical effectiveness and safety of antihistamine quinuclidine (*Histafen* and *Phencarol*) derivatives in combination therapy of patients with acute and chronic noninfectious dermatosis accompanied by itching were studied. **Results.** Rapid and pronounced clinical effect (anti-itch, anti-allergic, and anti-inflammatory effects) and good tolerability of the drugs under study were reported. The features of each drug were revealed, which made it possible to personalize treatment in different types of dermatosis.

Key words: *antihistamine medications, receptors, itching dermatosis, quifenadine, sequifenadine.*

В последние десятилетия отмечается не только рост распространенности аллергических заболеваний во всем мире и в нашей стране, но и увеличивается количество больных с полиорганным аллергическим поражением [1—3]. Одним из важнейших медиаторов клинических проявлений как аллергического процесса, так и других патологических состояний, в том числе зуда, является гистамин [4, 5]. Существенную роль в реализации клинических проявлений аллергии и развитии зуда кожи играет также серотонин [6—9].

Прошло более 100 лет со времени подробного изучения биологических свойств гистамина, но интерес к этому веществу не ослабевает и процесс изучения его свойств продолжается, принося все новые открытия. Интересна и поучительна история изучения гистамина и создания противогистаминных препаратов:

1876 г. — обнаружение гистамина в продуктах гниения белков (Ненцки);

1907 г. — синтез гистамина немецкими химиками А. Виндаусом и В. Фоггом;

1910—1919 гг. — обнаружение гистамина в спорынье; синтез гистамина; обнаружение стимуляции гистамином гладкой мускулатуры, в том числе желудочно-кишечного тракта, и способности снижать давление [10]; обнаружение «шокоподобного» действия гистамина (Кеннон) при его внутривенном введении животным;

1927—1929 гг. — выделение гистамина из легких и других тканей животных (Дейл, Бест); обнаружение высвобождения гистамина из клеток при ожо-

© Коллектив авторов, 2014

[1]e-mail: tbm42@yandex.ru

гах, реакциях «антиген-антитело», при воспалительных и других патологических процессах; стимуляции гистамином секреции желудка; предположение о роли гистамина как «медиатора воспаления и аллергии» (Льюис);

1937 г. — открытие рецепторов к гистамину (H_1), идентификация его как медиатора анафилактических реакций; создание первых синтетических противогистаминных веществ (Daniel Bovet) [11, 12]; впервые в эксперименте на животных показано противогистаминное действие синтезированных соединений;

1942 г. — появился первый противогистаминный препарат фенбензамин (Антерган), созданный Halpern, а затем — пириламин малеат (Нео-Антерган);

1950 г. — начало широкого применения дифенгидрамина (димедрола);

1952—1966 гг. — появились первые сведения о гистаминовых рецепторах H_1 и H_2 [13];

1968—1972 гг. — идентификация рецепторов H_1 и H_2, создание антагонистов H_2-рецепторов: буремазида, метизамида (J. Black);

1970 г. — синтез гистамина из имидазолпропионовой кислоты (A.Windaus, W.Vogt);

1970 г. — создание оригинальных отечественных препаратов: бикарфен (*Гистафен*) и *Фенкарол*;

1980—1990 гг. — поиски новых противогистаминных препаратов (блокаторов рецепторов H_1 и H_2);

1983 г. — при изучении метаболизма гистамина в центральной нервной системе (ЦНС) описан новый подтип гистаминергических рецепторов — H_3-рецепторы, представленные преимущественно в ЦНС, эозинофилах и дендритных клетках [14];

1997—2003 гг. — выделены H_4-рецепторы, которые по своей структуре более чем на 50% гомологичны H_3-рецепторам, и представлены преимущественно в костном мозге и клетках периферической крови (лейкоциты, лимфоциты, дендритные и тучные клетки) [15—18]; воздействие гистамина на H_3- и H_4-рецепторы приводит к активации провоспалительной и антигенпрезентирующей активности [19], активации эозинофилов (поступление Ca^{2+} и хемотаксис), стимуляции выработки интерлейкина-10 (ИЛ-10), торможению выработки ИЛ-12 дендритными клетками, индукции выработки моноцитами ИЛ-18 и γ-интерферона [20]; поиск и создание первых блокаторов центральных гистаминовых H_3-рецепторов [21].

Более 70 лет антигистаминные препараты представляют собой наиболее востребованную группу обоснованно применяемых противоаллергических фармацевтических средств. Они традиционно входят в стандарты лечения аллергодерматозов. В России в настоящее время зарегистрировано свыше 150 наименований этих лекарственных средств [22, 23]. Продолжаются споры о целесообразности широкого применения препаратов первого поколения в лечении аллергических заболеваний, в том числе аллергодерматозов [23—26].

Участие гистамина в генезе различных заболеваний, в первую очередь в проявлении атопического синдрома, развитии воспалительной реакции и зуда кожи обусловило интерес к созданию препаратов с антигистаминной и антисеротониновой активностью и успешное внедрение их в клиническую практику для лечения пациентов, страдающих аллергическими и другими дерматозами, сопровождающимися зудом кожи. Целенаправленный поиск позволил синтезировать вещества с улучшенными фармакологическими свойствами. В лаборатории М.Д. Машковского была создана оригинальная группа H_1-противогистаминных препаратов — производных хинуклидина, не имеющих аналогов, — *Фенкарол* (хифенадин) и бикарфен (МНН — сехифенадин, в настоящее время торговое название *Гистафен*).

Хинуклидиновое ядро впервые было обнаружено в молекуле хинина и других алкалоидов, содержащихся в коре хинного дерева [27]. По своему действию на холин- и гистаминергические системы производные хинуклидина гораздо более активны, чем аналогичные соединения, содержащие в молекуле алифатические или моноциклические амины. Это связано с наличием в молекуле хинуклидина узлового атома азота с дезэкранированной свободной электронной парой, которая легко взаимодействует с электрофильными центрами холин- и гистаминергических рецепторов. Результатом исследований указанной зависимости явилось создание М.В. Рубцовым, М.Д. Машковским, Е.Е. Михлиной и Л.Н. Яхонтовым (Центр химии лекарственных средств) ряда оригинальных лекарственных веществ [28, 29].

По степени блокады H_1-рецепторов хинуклидиновые производные сопоставимы с антигистаминными препаратами нового поколения [30]. Они не только эффективно блокируют H_1-рецепторы гистамина, но и 5-HT_1-серотониновые рецепторы, в значительной степени ослабляя действие основных медиаторов кожного зуда — гистамина и серотонина. Кроме того, хинуклидиновые производные уменьшают содержание гистамина в тканях путем ускорения его разрушения диаминооксидазой (гистаминазой), которая расщепляет до 30% эндогенного гистамина, уменьшая его содержание в тканях и создавая дополнительную противоаллергическую активность у пациентов [31].

Все это объясняет высокую эффективность хинуклидиновых производных в лечении больных аллергическими и другими дерматозами, сопровождающимися зудом кожи, причем даже в тех случаях, когда проявляется устойчивость к другим антигистаминным препаратам [31—37].

Хинуклидиновые производные не только оказывают выраженное и продолжительное противо-

зудное действие, но и обладают антиэкссудативным, противовоспалительным действием, снижают явления лихенизации, везикуляции, эритемы, мокнутия кожи, которые часто сочетаются с кожным зудом [35, 36, 38].

Опубликованы данные, свидетельствующие о противовоспалительной активности препарата *Гистафен* (стабилизация локальной микроциркуляции в коже у больных хронической рецидивирующей крапивницей, уровня эозинофилов в носовом секрете больных аллергическим риноконъюнктивитом) и о его влиянии не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции [32, 35].

Производные хинуклидина оказались эффективнее некоторых препаратов второго поколения (лоратадин) в лечении различных видов аллергии: поллиноза — на 35,5%, пищевой и медикаментозной аллергии — на 19,5 и 17% соответственно; в лечении сывороточной болезни и аллергической риносинусопатии эффективность составила 92% [36].

Особо значимое свойство производных хинуклидина — отсутствие тахифилаксии и привыкания, что дает возможность непрерывного длительного (до 30 дней) применения препаратов в терапии состояний, требующих пролонгированного лечения и проведения повторных курсов [32—34, 38].

Не менее важна возможность гибкого дозирования, т.е. сохранение и поддержание эффективности препарата при уменьшении рекомендованной дозировки и кратности приема (уменьшение лекарственной нагрузки на организм) [33, 37].

Полученный при применении хинуклидиновых производных терапевтический эффект сохраняется длительно, даже после прекращения их приема, что выгодно отличает данную группу препаратов от других антигистаминных средств [35].

Препараты проявляют антиаритмическую активность, не обладают кардиотоксичностью, что позволяет назначать их пациентам с кардиоваскулярными заболеваниями, в частности, при аритмиях. Это особенно важно в геронтологической практике, где производные хинуклидина являются препаратами выбора у пациентов с полиморбидной патологией [40—42].

Также особенностью данных препаратов является их высокая безопасность, а химическая инертность производных хинуклидина позволяет эффективно использовать средства при зудящих дерматозах у пациентов с сопутствующей патологией на фоне другого медикаментозного лечения, что особенно актуально для лиц пожилого возраста [41—44].

Хифенадин (*Фенкарол*) наиболее изучен и безопасен в педиатрической практике при атопическом дерматите, пищевой аллергии [34, 37, 39]. Описан профилактический эффект *Фенкарола* (5 мг 2 раза в день) в отношении нежелательных поствакцинальных явлений у детей с атопическим дерматитом, более выраженный, чем у лоратадина. По-видимому, это обусловлено как антихолинергическим действием препарата, так и ускоренным метаболизмом гистамина под влиянием диаминоксидазы и соответственно снижением выраженности эффектов, развивающихся вследствие действия медиатора на гистаминовые рецепторы других типов (в частности, рецепторы H_3 и H_4) [45—47]. Детям его применение разрешено с 3 лет (для *Фенкарола*, выпускаемого в виде таблеток).

Производные хинуклидина обладают низкой липофильностью, плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому хифенадин (*Фенкарол*) не оказывает седативного и снотворного эффектов, что позволяет назначать его лицам, работа которых требует быстрой физической и психомоторной реакции, например, водителям транспорта [4, 33—35]. Сехифенадин (*Гистафен*) также не оказывает выраженного угнетающего влияния на ЦНС, не нарушает дневную активность пациентов, но при повышенной индивидуальной чувствительности возможен слабый седативный эффект, обычно не требующий отмены препарата и самостоятельно разрешающийся через 2—5 сут. Препарат не удлиняет латентный период условного рефлекса и не влияет на показатели электроэнцефалограммы [35, 43, 48].

Показания к назначению производных хинуклидина включают внушительный перечень патологических состояний:

— аллергодерматозы с выраженным зудом (например, атопический дерматит, острая и хроническая крапивница, строфулюс, аллергический дерматит);

— зудящие дерматозы, при которых ранее безуспешно применялись другие антигистаминные препараты;

— псевдоаллергические реакции на пищевые продукты и лекарственные препараты, в том числе с кожными проявлениями;

— аллергические реакции на укусы или ужаления насекомых;

— профилактика осложнений при аллергенспецифической иммунотерапии;

— аллергические реакции после вакцинации;

— другие зависимые от гистамина аллергические и псевдоаллергические реакции; лекарственная, пищевая и инсектная аллергия;

— аллергический ринит персистирующий (круглогодичный) и сезонный;

— поллиноз;

— круглогодичный или сезонный аллергический конъюнктивит;

— атопическая форма бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом, конъюнктивитом или атопическим дерматитом.

Несмотря на схожесть механизма действия и клинических эффектов, между этими препаратами

существуют и различия, определяющие для каждого вполне определенный список показаний:

Фенкарол показан для применения в педиатрии при атопическом дерматите, пищевой аллергии [34]; для профилактики нежелательных поствакцинальных явлений у детей, в том числе с атопическим дерматитом [47]; у взрослых — при остро протекающих аллергических дерматозах, хронической рецидивирующей крапивнице и атопическом дерматите, особенно сочетающемся с другими проявлениями атопии [33, 36, 39].

Гистафен предпочтительнее при гистаминзависимых псевдоаллергических реакциях и дерматозах, сопровождающихся зудом, особенно в геронтологической практике, а также на фоне полиморбидной патологии при необходимости применения лекарств для одновременного лечения сопутствующих заболеваний [41—43].

Антигистаминные производные хинуклидина давно завоевали свое место в ряду эффективных и безопасных противоаллергических средств с выраженным противозудным эффектом. Своеобразие их действия не позволяет отнести их к препаратам первого или второго поколения, так как они обладают свойствами и преимуществами, характерными и для одной, и для другой группы препаратов.

Цель настоящего исследования — оценка клинической эффективности и безопасности хифенадина (*Фенкарол*) и сехифенадина (*Гистафен*) производства «Олайнфарм» у больных с острыми и хроническими неинфекционными дерматозами, сопровождающимися зудом кожи.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 180 пациентов (71 мужчина и 109 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 39,3±7,14 года).

У всех пациентов отмечалась средняя степень тяжести заболевания; интенсивность кожного зуда, проявлявшегося с момента развития заболевания, при первичном осмотре практически у всех пациентов была высокой. Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, которое включало: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, а также (по показаниям) анализ кала на дисбиоз, ультразвуковое исследование внутренних органов, консультации смежных специалистов.

Ранее противозудную терапию с использованием антигистаминных препаратов получали 157 (87,2%) пациентов, большинство из них использовали препараты 1-го поколения, поскольку более современные средства нередко были недоступны из-за их высокой стоимости. По мнению 141 (78,3%) пациента эффективность приема антигистаминных препаратов, снижение интенсивности зуда были недостаточными. Почти во всех случаях проявлялись побочные эффекты в виде сонливости, вялости, сухости слизистых оболочек.

Пациенты были разделены на две группы по 90 человек, сопоставимые по полу, возрасту, нозологической принадлежности, продолжительности заболевания, выраженности клинических симптомов и интенсивности зуда. Наряду с традиционной терапией, соответствующей установленному диагнозу, все пациенты 1-й группы получали препарат *Фенкарол* в дозе 25 мг 3 раза в день, а пациентам 2-й группы проводили лечение *Гистафеном* по общей схеме — 50 мг 2–3 раза в день (1 таблетка 2—3 раза в сутки в зависимости от степени выраженности зуда). Длительность назначения препаратов варьировала от 2 до 4 нед в зависимости от динамики клинических проявлений и субъективных явлений. Упорное течение заболеваний во многом было обусловлено тем, что при обследовании у большинства пациентов обнаружены сопутствующие заболевания, причем у многих выявлена полиморбидная патология. В группе, получавшей хифенадин (*Фенкарол*), заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 33 (36,67%) больных, метаболические отклонения были констатированы у 38 (42,22%), дисбиоз кишечника — у 15 (16,67%), хронический гастродуоденит и другая патология желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей — у 55 (61,11%) человек, очаги хронической инфекции ЛОР-органов — у 31 (34,44%), бронхиальная астма и аллергический ринит — у 26 (28,89%); во 2-й группе, получавшей сехифенадин (*Гистафен*), заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 38 (42,22%) больных, метаболические отклонения — у 39 (43,33%), дисбиоз кишечника — у 17 (18,89%), хронический гастродуоденит и другая патология желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей — у 51 (56,67%), очаги хронической инфекции ЛОР-органов — у 34 (37,78%), бронхиальная астма вне обострения (требует уточнения, так как в инструкции указано как противопоказание) и аллергический ринит — у 25 (27,78%) пациентов.

Распределение больных в зависимости от диагноза приведено в **табл. 1.**

Оценку дерматологического статуса и его динамики по дерматологическому индексу шкалы симптомов (ДИШС) [49] и интенсивности зуда с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (visual analog scale, VAS) [50] проводили при очередных визитах на 7-е, 14-е и 21-е сутки.

Результаты и обсуждение

В группе больных с остро протекающими дерматозами (аллергический контактный дерматит, острая крапивница, токсидермия) были получены наилучшие результаты лечения, причем они были сопоставимы в обеих группах: в 1-й группе отмечалось снижение ДИШС через неделю более чем в 3 раза с

Таблица 1. **Распределение пациентов с зудящими дерматозами по нозологическим формам**

Дерматоз	Группа	
	1-я (муж/жен)	2-я (муж/жен)
Острые аллергодерматозы		
Аллергический дерматит	15 (7/8)	14 (7/7)
Острая крапивница	6 (2/4)	6 (3/3)
Токсидермия	5 (2/3)	6 (2/4)
Хронические дерматозы (в стадии обострения)		
Экзема	16 (5/11)	16 (6/10)
Атопический дерматит	9 (3/6)	8 (3/5)
Хроническая крапивница	5 (2/3)	5 (1/4)
Ограниченный нейродермит	4 (1/3)	5 (1/4)
Псориаз	18 (9/9)	16 (9/7)
Красный плоский лишай	9 (3/6)	10(3/7)
Почесуха	3 (1/2)	4 (1/3)

Таблица 2. **Динамика ДИШС у больных в процессе лечения**

Заболевание	Группа	Визит			
		1-й (до лечения)	2-й (7-е сутки)	3-й (14-е сутки)	4-й (21-е сутки)
Хроническая экзема	1-я	12,58±0,56	4,35±0,38	0,98±0,13	—
	2-я	12,71±0,54	3,82±0,30	0,85±0,10	—
ХРК	1-я	10,45±0,62	3,74±0,45	0,71±0,10	—
	2-я	10,80±0,50	3,65±0,20	0,80±0,10	—
АтД	1-я	14,38±1,70	7,25±1,25	2,15±0,45	—
	2-я	14,52±4,10	7,50±1,32	1,78±0,56*	—
Ограниченный нейродермит	1-я	10,75±0,90	7,15±0,45	4,56±0,15	2,32±0,65
	2-я	10,30±0,60	5,60±0,20	3,90±0,08*	1,55±0,36
Почесуха	1-я	11,99±1,65	7,15±0,68	4,05±0,40	1,65±0,50
	2-я	11,90±1,70	6,10±0,90	3,41±0,30	0,51±0,10
Псориаз	1-я	11,95±0,65	5,15±0,46	2,15±0,35	
	2-я	12,10±0,40	6,75±0,50	1,30±0,40*	
Красный плоский лишай	1-я	11,23±1,15	7,32±0,45	4,65±0,45	2,35±0,11
	2-я	11,50±0,90	7,20±0,30	3,74±0,10*	0,32±0,09

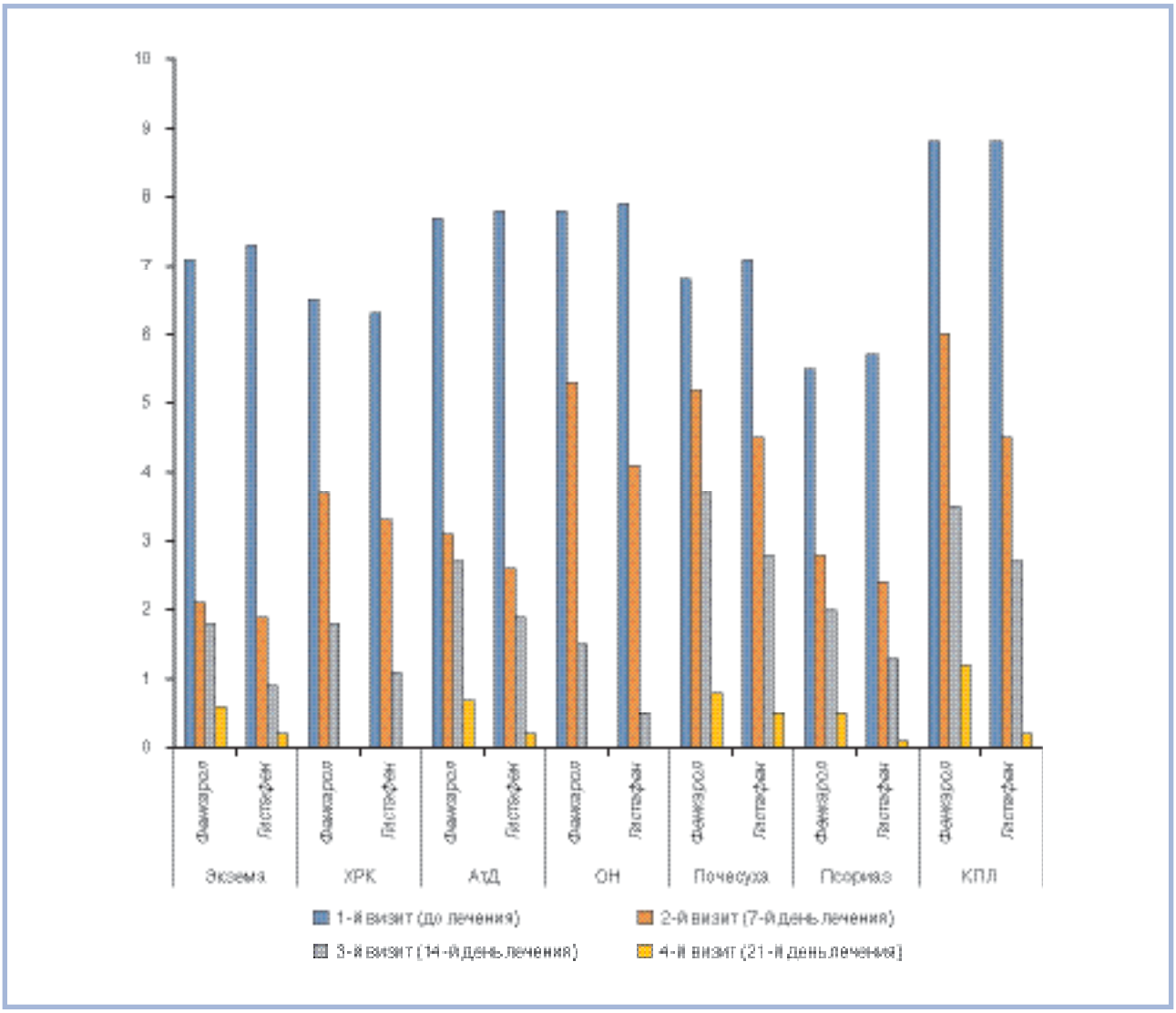
Примечание. * — $p<0,05$ (различие между группами статистически значимо), ХРК — хроническая рецидивирующая крапивница, АтД — атопический дерматит.

14,61±2,51 до 3,39±0,21 балла, а через 14 дней — до 0; во 2-й — с 14,67±2,42 до 3,15±0,11 балла, а через 14 дней — до 0. Пациенты 2-й группы отмечали быстрое разрешение клинических проявлений (прекращение новых высыпаний, мокнутия, снижение интенсивности эритемы и отека кожи). Снижение интенсивности зуда в этой группе происходило параллельно с регрессом высыпаний, несколько опережая его. Пациенты отмечали уменьшение субъективных явлений уже в 1-й день приема *Гистафена*, в 1—2-й день при приеме *Фенкарола*. К 5—8-му дню приема препаратов зуд полностью прекратился у всех пациентов.

При применении *Фенкарола* и *Гистафена* в группе больных с хроническими дерматозами результаты были менее однородными. Снижение среднего ДИШС происходило во всех случаях, но с разной скоростью. Динамика ДИШС у больных с хроническими дерматозами в процессе лечения представлена в **табл. 2.**

У больных хронической экземой, хронической рецидивирующей крапивницей улучшение, а затем и разрешение процесса происходило более интенсивно с первых дней лечения при применении обоих препаратов, особенно *Гистафена*. В 1-ю неделю лечения больных экземой зарегистрировано падение ДИШС в группе, получавшей *Гистафен*, с 12,71±0,54 до 3,82±0,30 **(см. табл. 2)**. По сравнению с больными, получавшими *Фенкарол*, наблюдалось более быстрое снижение показателя за счет более быстрого купирования зуда и симптомов острого воспаления.

Противозудный эффект отмечен у всех пациентов при применении обоих препаратов, но в группе пациентов с хроническими дерматозами тенденция к более быстрому разрешению зуда была достоверно более выражена при приеме *Гистафена*. Большинство пациентов, страдающих экземой, хронической рецидивирующей крапивницей отмечали снижение интенсивности зуда уже к концу 1-х суток. У больных экземой при применении *Гистафена* интенсивность зуда на 7-й день лечения снизилась на 73,5% (с 7,25 ±0,09 до 1,92±0,07), а при применении *Фен-*



Динамика интенсивности зуда в баллах VAS у больных в процессе лечения.

ХРК — хроническая рецидивирующая крапивница; АтД — атопический дерматит; ОН — ограниченный нейродермит; КПЛ — красный плоский лишай.

карола — на 69,7% (с 7,1±0,06 до 2,15±0,08); в течение 2 нед под влиянием *Гистафена* зуд разрешился полностью у 13 (81,25%) пациентов, у остальных стал слабо выраженным и разрешился в течение последующей недели лечения. У пациентов с красным плоским лишаем, псориазом, почесухой и ограниченным нейродермитом разрешение высыпаний происходило медленнее, чем при других дерматозах, и значительно медленнее, чем снижение интенсивности зуда ($p<0,05$). При этом более выраженное противозудное действие оказывал *Гистафен*. Изменение субъективных показателей в процессе лечения представлено на **рисунке**.

Все больные отмечали хорошую переносимость лечения обоими препаратами. Патологических изменений со стороны анализов крови и мочи в процессе приема препаратов не наблюдалось. Отсутствовали М-холинолитические побочные эффекты (сухость слизистых оболочек рта, носа, горла, задержка мочи, запоры, тахикардия и нарушение зрения). Во время курса лечения у 3 пациентов, принимавших сехифенадин, появились жалобы на боль и дискомфорт в области живота после приема препарата. Эти пациенты, в нарушение инструкции, принимали препарат перед едой; после коррекции режима приема препарата (обязательно после еды) жалобы прекратились, лечение было продолжено. Также при приеме *Гистафена* 6 пациентов отметили легкую сонливость, которая исчезла через 2 дня от начала лечения и не потребовала отмены препарата.

Выводы

1. Антигистаминные препараты хифенадин (*Фенкарол*) и сехифенадин (*Гистафен*) обладают высокой терапевтической эффективностью (противо-

воспалительная и противозудная активность, быстрое купирование симптомов заболевания) при лечении широко распространенных зудящих дерматозов с острым и хроническим течением.

2. Сехифенадин проявляет более выраженный (по сравнению с хифенадином) противозудный эффект при ряде хронических дерматозов (красный плоский лишай, псориаз, почесуха, ограниченный нейродермит) даже при отсутствии или незначительном уменьшении воспалительных явлений на коже.

3. *Гистафен* и *Фенкарол* сохраняют эффективность даже при длительном применении; в период 3—4-недельной терапии тахифилаксия не наблюдалась (лечебный эффект не снижался).

4. Оба препарата характеризуются хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов, характерных для других антигистаминных препаратов 1-го поколения (сонливость, сухость во рту), а также высоким профилем безопасности.

5. *Фенкарол* и *Гистафен* могут быть рекомендованы к применению в широкой практике для лечения аллергодерматозов и других дерматозов, сопровождающихся зудом (красный плоский лишай, псориаз) как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ross S.C.* Childhood atopic eczema. BMJ 2002; 324: 1376—1379; *Rhodes H.L., Thomas P., Sporik R.* A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year tollow-up of wheeze and atopic status. Am J Resp Crit Cer Med 2002; 165: 176—180.
2. *Ревякина В.А., Огородова Л.М., Деев И.А. и др.* Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей. Аллергология 2006; 1: 3—9.
3. *Катина М.М., Потрохова Е.А., Антонов О.В., Грибовская Е.Г.* Атопический дерматит у детей: эпидемиологические аспекты. Педиатрия 2012; 91: 2: 107—110.
4. *Гущин И.С.* Перспективы лечения аллергических заболеваний: от антигистаминных препаратов до полуфункциональных противоаллергических средств. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 9-й. М 2002.
5. *Свирщевская Е.В., Матушевская Е.В., Матушевская Ю.И.* Патофизиология зуда при некоторых дерматозах. Рос журн кож вен бол 2009; 1: 19—23.
6. *Курский М.Д., Бакшеев Н.С.* Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев 1974.
7. *Девойно Л.В., Ильюченок Р.Ю.* Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций. Новосибирск 1983.
8. *Пидевич И.Н.* Фармакология серотонинореактивных структур. М 1977.
9. *Сергеев П.В.* Рецепторы от теории к практике. Эксп и клинич фармакология 1990; 53: 2: 4—8.
10. *Dale H.H., Laidlaw P.P.* The physiological action of beta-imidazolethylamine. J Physiol (London) 1910; 41: 318—344.
11. *Bovet D., Staub A.M.* Action protective de ethers phenoliques au cours de l'ntoxication histaminique. Compt Rend Soc Biol 1937; 124: 547—549.
12. *Staub A.M., Bovet D.* Action de la thymoxyethyldiethylamine (925 F) et des ethers phenoliquers sur le choc anaphylactique du cobaye. Com Rend Soc Biol 1937; 125: 818—823.
13. *Ash A.S.F., Schild H.O.* Receptors mediating some actions of histamine. Br J Dermatol 1966; 27: 427—439.
14. *Arrang J.M., Garbarg M., Schwartz J.C.* Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. Nature 1983; 302: 832—837.
15. *Hill S.J., Ganellin C.R., Timmerman H. et al.* International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. Pharmacol Rev 1997; 49: 253—278.
16. *Jutel M., Watanabe T., Klunker S. et al.* Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. Nature 2001; 413: 420—425.
17. *Jutel M., Watanabe T., Akdis M. et al.* Immune regulation by histamine. Curr Opin Immunol 2002; 14: 735—740.
18. *Akdis C.A., Blaser K.* Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. J Allergy Clin Imunol 2003; 112: 15—22.
19. *Simons F.E.R., Akdis C.* Histamine and H1-Antihistamines. Middleton's Allergy: Principles and Practice. St Louis: Mosby 2006; 834—868.
20. *Idzko M., la Sala A., Ferrari D., Panther E., Herouy Y., Dichmann S., Mockenhaupt M., Di Virgilio F., Girolomoni G., Norgauer J.* Expression and function of histamine receptors in human monocyte-derived dendritic cells. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 5: 839—846.
21. *Машковский М.Д.* Лекарства XX века. М 1998.
22. *Емельянов А.В., Кочергин Н.Г., Горячкина Л.А.* К 100-летию открытия гистамина. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов. Клин дерматол венерол 2010; 4: 62—70.
23. *Федоскова Т.Г.* Антигистаминные препараты: мифы и реальность. Эффективная фармакотерапия. Аллергол и иммунол 2014; 1: 5: 28—34.
24. *Church M.K., Maurer M., Simons F.E.R. et al.* Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. Allergy 2010; 65: 4: 435—444.
25. *Белан Э.Б., Гутов М.В.* Антигистаминные производные хинуклидинов. Клин дерматол венерол 2010; 5: 76—83.
26. *Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Коршак Т.А., Казакевич В.А., Соколов Н.К., Акуленец Е.В.* Проблема выбора H_1-блокатора в клинической практике. Мед нов 2012; 3: 60—63.
27. *Яхонтов Л.Н., Михлина Е.Е.* Химия гетероциклических соединений. М 1975; 8: 1011—1025.
28. *Беликов В.Г.* Фармацевтическая химия. Ч. 2. Специальная фармацевтическая химия. Пятигорск 1996.
29. *Машковский М.Д., Яхонтов Л.Н., Адо А.Д., Каминка М.Э., Михлина Е.Е., Воробьева В.Я., Янина А.Д., Комарова Н.А.* Антигистаминное и противоаллергическое средство «Фенкарол». Авт св-во №55 29 71. Бюллетень изобретений 1977.
30. *Кукес В.Г.* Клиническая фармакология. М 2009.
31. *Машковский М.Д., Мутина Е.С., Каминка М.Э.* Фенкарол и его применение в терапии аллергических заболеваний. Клин мед 1978; 11: 22—28.
32. *Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И.* Исследование антигистаминного и седативного эффекта сехифенадина (гистафена) у больных хронической рецидивирующей крапивницей. Рос аллергол журн 2010; 3: 2—7.
33. *Феденко Е.С.* Фенкарол в комплексной терапии атопического дерматита и хронической крапивницы. Аллерг астма и клин иммунол 2003; 6: 10—12.
34. *Недельская С.Н., Кузнецова Е.Д., Солодова И.В. и др.* Лечение атопического дерматита в острый период. Укр журн дерматол венерол косметолог 2008; 3: 64—67.
35. *Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б.* Переносимость и эффективность сехифенадина (гистафена) в комплексной терапии больных истинной экземой. Клин дерматол венерол 2009; 3: 46—48.
36. *Кузнецова Л.В.* Опыт применения антигистаминных препаратов в лечении различных видов аллергии. Ліки 2003; 3—4: 97—100.
37. *Лусс Л.В., Шартанова Н.В.* Антигистаминные препараты – производные хинуклидина при аллергических заболеваниях. В чем преимущество? Тер арх 2013; 1: 103—106.

38. *Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Федоскова Т.Г., Латышева Т.В.* Опыт применения сехифенадина (гистафена) в комплексной терапии атопического дерматита и хронической рецидивирующей крапивницы. Рос аллергол журн 2003; 3: 3—7.

39. *Яшина Л.А., Фещенко Ю.И., Игнатьева В.А. и др.* Фенкарол — эффективное противовоспалительное средство при лечении персистирующего аллергического ринита легкой и средней степени тяжести. Астма аллергол 2004; 1—2: 41—48.

40. *Солдатова О.Н.* Противоаритмическая активность фенкарола при экстрасистолии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск 2009.

41. *Елькин В.Д., Счастливцева Л.В., Седова Т.Г., Болотова А.А.* Сехифенадин в комплексной терапии зудящих дерматозов у больных старшего и пожилого возраста. Клин дерматол венерол 2011; 5: 82—85.

42. *Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Звездина И.В.* Новое в терапии дерматозов, сопровождающихся зудом, у больных старшего и пожилого возраста. Вестн дерматол венерол 2007; 4: 43—44.

43. *Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б.* Особенности терапии дерматозов, сопровождающихся зудом, у больных старшего и пожилого возраста. Клин дерматол венерол 2009; 5: 78—80.

44. *Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б.* Переносимость и эффективность сехифенадина (гистафена) в комплексной терапии больных истинной экземой. Клин дерматол венерол 2009; 3: 46—48.

45. *Maintz L., Novak N.* Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1185—1196.

46. *Nagai H., Teramachi H., Tuchiya T.* Recent advances in the development of anti-allergic drugs. Allergology Int 2006; 55: 1: 35—42.

47. *Белан Э.Б., Гутов М.В., Лабай Л.В.* Профилактика нежелательных поствакцинальных явлений у детей с атопическим дерматитом. Рос аллергол журн 2006; 4: 49—53.

48. *Лусс Л.В.* Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций. Астма аллергол 2010; 1—2: 70—76.

49. *Адаскевич В.П.* Диагностические индексы в дерматологии. М 2004.

50. *Кочергин Н.Г., Новоселов В.С., Белоусова Т.А.* Индекс шкалы симптомов в дерматологической практике. Региональная конференция «Актуальные вопросы дерматологии, микологии, заболеваний, передаваемых половым путем». Иркутск 1998.