

О.В.Зайцева

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА

Кафедра детских болезней №1 Российского государственного медицинского университета

Результаты широкомасштабных клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют, что за последнее 10-летие отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний. Увеличение распространенности аллергических болезней во многих странах мира напоминает эпидемию; за последние 20 лет она увеличилась в 3–4 раза и охватила от 10 до 30% всего населения. Большинство исследователей прогнозируют дальнейший рост аллергии, что диктует поиск новых путей решения проблемы, в частности применения современных лекарственных средств [4,7,13,32].

Аллергические заболевания, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и, следовательно, общие принципы терапии, в которой, как известно, значительное место занимают антигистаминные препараты [3,6,20]. Это обусловлено тем, что гистамин является одним из наиболее важных медиаторов аллергии. Гистамин накапливается и постоянно содержится в тучных клетках и базофилах, т.е. является непреформированным медиатором, что дает его очень быстрые биологические эффекты. Он высвобождается, как правило, в ходе аллергической реакции при взаимодействии аллергена с аллергенспецифическими IgE-антителами. Дегрануляцию тучных клеток и базофилов могут вызвать и неиммунологические механизмы. Именно с гистамином связаны такие основные клинические проявления ранней фазы аллергии, как отек, гиперемия, бронхоспазм, затруднение носового дыхания. Он вызывает также усиление проницаемости сосудов и гиперсекрецию слизи, а его не прямое рефлекторное действие приводит к чиханию у больных аллергическим ринитом. Помимо гистамина, важную роль в патогенезе ранней аллергической реакции играют метаболиты арахидоновой кислоты — простагландины, лейкотриены, а также фактор активации тромбоцитов. Эти события инициируют каскад медиаторов поздней фазы аллергической реакции, способствующих развитию гиперреактивности и воспаления [3].

Было доказано, что участие гистамина в развитии клинических проявлений аллергии зависит от его действия на 1-й тип рецепторов гистамина (H_1 -рецепторы). Понятно, что все это явилось стимулом поиска способов угнетения аллергических реакций посредством торможения (блокады) действия гистамина. Целе направленная серия работ, удостоенных Нобелевской премии, привела к созданию антигистаминных препаратов — блокаторов H_1 -рецепторов гистамина, которые стали первой научно обоснованной группой противоаллергических фармакологических средств [3].

Антигистаминные препараты 1-го поколения (дифенгидрамин, хлорфенирамин, прометазин) дают выраженный седативный эффект, имеют невысокое сродство к H_1 -рецепторам, избирательность их блокады довольно низкая. Поэтому эта группа препаратов имеет непродолжительный лечебный эффект и в терапевтических дозах оказывает блокирующее действие на холинорецепторы и адренорецепторы, с чем связан широкий перечень их побочных эффектов. Антигистаминные препараты 1-го поколения являются конкурентными блокаторами гистаминовых рецепторов, их эффект обратим и в значительной степени зависит от концентрации гистамина в плазме.

Появление 2-го поколения антигистаминных препаратов (терфенадин, астемизол, лоратадин, цетиризин, эбастин) открыло новые возможности этого направления терапии. Они более эффективны, имеют менее выраженный седативный эффект, не влияют на способность детей к обучению [26,28]. Седативный эффект антигистаминов 2-го поколения незначителен или отсутствует, что четко демонстрируется как в объективных, так и субъективных наблюдениях. Так, цетиризин рассматривается скорее как низко седативный, чем как истинно седативный препарат. Большинство антигистаминных препаратов 2-й генерации не имеют антихолинергического эффекта, свойственного 1-й, проявляющегося сухостью во рту, усилением дизурических явлений [28]. Исключение составляет цетиризин, который вызывает сухость во рту значительно чаще, чем плацебо.

Антигистамины 2-й генерации вошли в широкую медицинскую практику, в том числе и в нашей стране. Они эффективны вне зависимости от уровня гистамина в плазме, при их приеме отсутствует тахифилаксия (привыкание), что позволяет назначать препараты этой группы длительно. Однако со временем понадобилось усовершенствовать и эти лекарства. Дело в том, что подавляющее большинство антигистаминных препаратов представляют собой пролекарства, которые при поступлении в организм нуждаются в дополнительном метаболизме в печени системой цитохрома Р-450, что повышает потенциальный риск опасных взаимодействий и возможных побочных эффектов при патологии печени. Кроме того, для некоторых препаратов, например терфенадина, возможна аккумуляция высокоактивного, но потенциально токсичного исходного вещества, одной из побочных реакций которого является нарушение ритма сердца. Эти и другие данные привели к резкому ограничению использования этих препаратов, в том числе в педиатрии [30,31].

Так была начата разработка препаратов 3-го поколения, имеющих следующие главные характеристики:

- препарат должен быть фармакологически активным конечным метаболитом;
- обладать всеми преимуществами препаратов 2-го поколения;
- не должен обладать седативным действием и нежелательными побочными действиями на сердечно-сосудистую систему.

В 1995 г. появился препарат, отвечающий всем этим требованиям, — фексофенадин (зарегистрированный в нашей стране как "Телфаст"), первый антигистаминный препарат 3-го поколения. Фексофенадин — высокоселективный антигистаминный препарат, полностью лишенный седативного эффекта. Он не метаболизируется в печени, не действует на энзим CYP3A4 системы цитохрома Р-450 и не имеет кардиотоксического действия [23]. Это высокоспецифичный антагонист H_1 -гистаминовых рецепторов, не вызывает сухости слизистых и привыкания. Среди фармакологических свойств фексофенадина следует отметить его быструю всасываемость при приеме внутрь. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 1–3 ч, длительность действия составляет 24 ч, что позволяет применять препарат один раз в сутки. Из организма фексофенадин выводится в неизмененном виде через желудочно-кишечный тракт (с желчью) и почки (с мочой).

Опыт широкого применения этого препарата не только подтвердил его отличный профиль безопасности, высокую терапевтическую эффективность, возможность существенно повысить качество жизни пациентов, но и обнаружил важные дополнительные противоаллергические свойства.

Показано, что фексофенадин воздействует на аллергическое воспаление слизистых оболочек дыхательной и пищеварительной систем. С одной стороны, он тормозит вызванное активированными эозинофила-

ми высвобождение медиаторов воспаления (интерлейкин-8, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор — GM-CSF) и молекул межклеточной адгезии (ICAM) из эпителиальных клеток слизистой оболочки носа, а с другой — угнетает хемотаксис и адгезию эозинофилов к эндотелиальным клеткам [3,20]. Таким образом, фексофенадин не только блокирует H_1 -рецепторы, но и угнетает процесс вовлечения клеток воспаления в аллергическую реакцию, следовательно, его противоаллергическое действие превышает антигистаминный эффект.

Аллергические заболевания, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и, следовательно, общие принципы терапии [38].

Очевидно, что антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколений в настоящее время нашли широкое применение при лечении аллергических заболеваний. H_1 -антагонисты оказывают эффективное угнетающее действие на зуд, кожные высыпания, чихание, ринорею (но очень незначительно действуют на заложенность носа при аллергическом рините). Показанием к их назначению являются поллинозы, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, острая и хроническая крапивница, атопический дерматит, отек Квинке, реакции на укусы насекомых, профилактика осложнений при проведении специфической иммунотерапии (СИТ), пищевая и лекарственная аллергия, псевдоаллергические реакции, бронхиальная астма. Учитывая определяющую роль гистаминопосредованных реакций в патогенезе некоторых аллергических заболеваний, эта группа препаратов является препаратами первого выбора при аллергических ринитах и аллергических дерматитах различной этиологии, включая наличие у пациента псевдоаллергии.

Аллергический ринит (АР) — одно из самых распространенных аллергических заболеваний, с которым сталкиваются практически все врачи, в том числе и педиатры. Об этом свидетельствуют данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований, проведенных по международным протоколам ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*). Так, частота симптомов аллергического ринита у детей в различных регионах России составляет 18–38% [4–6]. С возрастом распространенность и тяжесть этого заболевания в популяции увеличиваются [33]. Аллергический ринит может оказывать как минимальное, так и значительное влияние на качество жизни пациента [34]. Его последствиями могут быть нарушения поведения и сна, плохая концентрация внимания, раздражительность, снижение социальной активности, интереса к обучению, утомляемость и изменчивость настроения. J. Bousquet и соавт. [12,13] считают, что АР больше влияет на качество жизни, чем бронхиальная астма (БА). Индексы, характеризующие познавательные навыки и умение принимать решения, улучшаются при тестировании больных вне сезона аллергических

симптомов [12,13,22]. В фармакотерапии АР на первом месте стоят антигистаминные препараты, уменьшающие такие клинические симптомы, как зуд в носу, чихание, ринорея, раздражение глаз. Их можно комбинировать с назальными стероидами, препаратами кромоглициновой кислоты, с интраназальными инстилляциями ипратропиума бромидом [10,11]. Несмотря на высокую клиническую эффективность, антигистаминные препараты в незначительной степени влияют на блокаду носового дыхания. Исключение составляет препарат 3-го поколения "Телфаст", который достоверно уменьшает заложенность носа [14,19]. Сравнительное многоцентровое, международное исследование эффективности фексофенадина (телфаст 120 мг) и лоратадина (кларитин 10 мг), назначаемых один раз в день, было проведено в европейских странах и Южной Африке двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым методом в параллельных группах больных старше 12 лет с сезонным АР [15]. Было показано, что 2-недельная терапия фексофенадином достоверно быстрее уменьшала симптомы АР по сравнению с лоратадином и плацебо, причем эффект сохранялся в течение 24 ч. Действие фексофенадина на глазные симптомы (слезотечение, резь, гиперемия), назальную проходимость и качество жизни было более выраженным. Для обоих препаратов была показана хорошая переносимость. Положительную динамику со стороны назальных и глазных симптомов на фоне терапии телфастом убедительно демонстрируют и клинические исследования, проведенные в России [1,2,5,6].

АР часто определяется как фактор риска развития бронхиальной астмы (БА) [8,9,13]. Целесообразность применения антигистаминных препаратов при БА широко обсуждается. В 2001 г. опубликован документ ВОЗ "Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму" — *ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma initiative)*. Эксперты ВОЗ считают, что астма и ринит, имеющие общую патогенетическую основу, обычно сопутствуют друг другу, что предполагает существование единого заболевания дыхательных путей — *one airway, one disease*. Значимость антигистаминных препаратов при изолированной астме спорна ввиду второстепенной роли гистамина в формировании хронического бронхиального воспаления, однако при сочетании БА с симптомами аллергического ринита, атопического дерматита и т.д., а также у детей раннего возраста, страдающих БА, назначение H_1 -антагонистов 2-го и 3-го поколений оправдано [35]. В этих случаях целесообразно назначение высокоселективных антигистаминных препаратов, не вызывающих сухости слизистых и обладающих противовоспалительным действием. Различными исследователями показано влияние антигистаминной терапии АР на течение БА. Так, *S.L.Spector и соавт.* [37] выявили значительный бронходилатирующий эффект фексофенадина в дозе 60 и 120 мг (по сравнению с плацебо), сохраняющийся не менее 8 ч после однократного приема.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании цетиризин назначали в дозе 5, 10 и 20 мг в комбинации с бронхолитиками и без них. Все три дозы статистически значимо повышали ОФВ₁ по сравнению с плацебо. Бронхиальная проходимость увеличивалась на 25–75% через 7–8 ч. Использование только бронхолитика приводило к значительному улучшению легочной функции по сравнению с исходным через 1–5 ч, а добавление цетиризина вызывало дополнительный бронходилатирующий эффект [16]. H_1 -антагонисты в дозах, обычно используемых при сезонном АР, могут также уменьшать выраженность конкурентных симптомов сезонной БА легкого течения, хотя значительного улучшения легочной функции не отмечается. Эти исследования помогают развенчать старые утверждения о негативных эффектах антигистаминных средств при БА [25].

Антигистаминные препараты повсеместно используются в лечении ОРВИ, но эта практика недостаточно научно обоснована, в ряде исследований эффект от их применения был такой же, как от плацебо [21]. Антигистаминные препараты показаны всем пациентам с ОРВИ при наличии у них аллергических заболеваний [27,29].

Абсолютным показанием к назначению антигистаминных препаратов является острая и хроническая крапивница. Крапивница — понятие, охватывающее группу заболеваний, основным симптомом которых является уртикарный элемент на коже. При всем разнообразии этиологических факторов для всех видов крапивницы характерен общий патогенетический механизм — в результате ранней фазы аллергической или псевдоаллергической реакции выбрасывается гистамин, обуславливающий повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека в области, окружающей эти сосуды.

Антигистаминные препараты применяют как в острую стадию крапивницы, так и в качестве базисной терапии у пациентов с хронической крапивницей. Показаны препараты 2-го и 3-го поколения, быстродействующие и лишенные побочных эффектов даже при длительном применении. Для эффективного уменьшения симптомов при хронической крапивнице (ХК) часто требуются более высокие дозы антигистаминных препаратов, чем при других аллергических заболеваниях (*Mathews K.R.*, 1985). Оптимальной суточной дозой фексофенадина при ХК является 180 мг в один прием. Телфаст 180 — единственный антигистаминный препарат, который контролирует симптомы ХК приемом одной таблетки в сутки.

Дополнительная противоаллергическая (противовоспалительная) активность представляет клинический интерес для применения антигистаминных препаратов для профилактики местных и системных эффектов, возникающих при проведении СИТ. В ряде исследований показано, что предупредительный прием телфаста существенно уменьшает число побочных эффектов при выполнении "сверхбыстрых" курсов лечения в условиях стационара.

Особенно тревожным является рост аллергических болезней у детей [18,21]. Своевременно назначенное лечение, в том числе антигистаминными препаратами, не только улучшает прогноз заболевания, но и уменьшает вероятность развития "аллергического" марша. Таким образом, антигистаминные препараты могут явиться средством первичной профилактики аллергических заболеваний, в том числе и БА. К сожалению, детям до настоящего времени довольно часто назначают препараты 1-го поколения, а выбор антигистаминов 2-й генерации невысок [24]. Поэтому своевременным явилось появление детской формы телфаста. Препарат разрешен для применения с 6-летнего возраста, рекомендуемая доза составляет 30 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки.

В 1996 г. *E.Simons и соавт.* [36] провели уникальное исследование фармакокинетики фексофенадина у детей (средний возраст $9,8 \pm 1,8$ года) в течение суток двойным слепым перекрестным клинико-фармакологическим методом. Концентрацию препарата в плазме определяли до его приема и через 1, 2, 3, 6, 8, 24 и 48 ч. Кроме того, до приема фексофенадина и через 1, 2, 3, 6, 8, 24 ч проводили кожную пробу с гистамином фосфатом (1 и 10 мг/мл). Показано, что максимальная концентрация в плазме после приема 30 и 60 мг фексофенадина достигается через $2,4 \pm 0,2$ ч и составляет 178 ± 22 и 286 ± 34 нг/мл соответственно. Не выявлено зависимости кинетики препарата и клиренса от дозы. Период полувыведения составил $18,3 \pm 2,0$ и $17,6 \pm 1,9$ ч соответственно. Блокаторы H_1 -рецепторов, которые активно метаболизируются в печени под действием системы цитохром Р-450, обычно имеют более короткий период полувыведения у детей по сравнению с взрослыми. У фексофенадина, 80% которого выводится в неизмененном виде с калом, период полувыведения был сходен с таковым у взрослых, у которых он составляет 14 ч. Как 30 мг, так и 60 мг фексофенадина в течение 1–2 ч активно подавляли волдырь и эритему в кожной пробе с гистамином и вызывали при динамическом наблюдении устойчивую блокаду периферических H_1 -рецепторов у детей. Только у одного ребенка отмечался нежелательный эффект в виде сонливости через 10 ч после приема препарата; удлинения интервала QT не выявлено ни в одном случае.

Эффективность и безопасность детских форм лекарственных средств является наиболее важным аспектом клинических исследований. В двух крупных рандомизированных мультицентровых параллельных исследованиях, проведенных по идентичному протоколу у детей в возрасте 6–11 лет, была показана безопасность и переносимость фексофенадина при сезонном АР во время цветения [17]. Аналогичные результаты были получены в клинических испытаниях, проведенных в крупнейших детских клиниках России [2,6].

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов на протяжении 60 лет остаются основой лечения многих аллергических заболеваний. Главными этапами их разработки стали создание неседативных средств 2-го поколения в начале 80-х годов и, наконец, появление препаратов 3-го поколения в 90-х годах. Первым препаратом этой группы, зарегистрированным в России, стал телфаст. Многочисленные исследования показали, что препарат высокоэффективен, действует быстро и продолжительно, но при этом не обладает седативной активностью, не оказывает влияния на психомоторную и когнитивную функции, не дает кардиотропных эффектов, не нуждается в печеночном метаболизме. Эти особенности повышают безопасность лечения и делают фексофенадин средством выбора при аллергических заболеваниях, прежде всего при аллергическом рините и хронической крапивнице. Наличие детской формы позволяет использовать препарат у детей, начиная с 6-летнего возраста.

Новые перспективы открывает изучение дополнительных свойств блокаторов H_1 -антигистаминных рецепторов 3-го поколения, которые могут способствовать повышению эффективности терапии аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Генне Н.А., Карпушкина А.В., Снегоцкая М.Н., Васудеван А.К.* Антигистаминные препараты в комплексной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. Рос. педиат. жур., 2000, №2: 55–59.
2. *Генне Н.А.* Взаимосвязь аллергического ринита и других заболеваний респираторного тракта и роль антигистаминных препаратов в их терапии у детей. В кн. Материалы выездной сессии Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Вейсбаден; 2002. 32.
3. *Гущин И.С.* Антигистаминные препараты. М.: Алмаз-Пресс; 2000. 55.
4. *Ильина Н.Н.* Аллергический ринит. Consilium Medicum 2000; 2:(8): 338–344.
5. *Ревакина В.А.* Современный взгляд на проблему аллергических ринитов у детей. Лечащий врач 2001; 3: 22–27.
6. *Ревакина В.А.* Эффективность антигистаминного препарата нового поколения Телфаст в лечении детей с аллергическим ринитом. Вopr. соврем. педиатр. 2002; 1 (2): 100–101.
7. *Чучалин А.Г.* Стратегия профилактики аллергии и бронхиальной астмы. Аллерг. и респир. забол. 2001; 3: 2–5.
8. *Anderson H.R., Pottier A.C., Strachan D.P.* Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. Thorax 1992; 47: 537–542.
9. *Baraniuk J.N., Meltzer E.O., Spector S.L.* Impact of allergic rhinitis and related airway disorders. J. Respir. Dis. 1996; 17: 11–23.
10. *Bernstein D., Schoenwetter W., Nathan R. et al.* Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997; 79: 443–448.
11. *Bernstein J.M.* The role of IgE-mediated hypersensitivity in the development of otitis media with effusion. Otolaryngol. Clin. N. Am. 1992; 25: 197–211.

12. Bousquet J., Duchateau J., Pignat J.C. et al. Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 309–316.
13. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev K. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Pocket guide. Geneva: WHO; 2001. 23.
14. Casale T.B., Andrade C., Qu R. Safety and effectiveness of once-daily fexofenadine HCl in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20: 193–198.
15. van Cauwenberge P., Juniper E.F. Comparison of efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 891–899.
16. Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 611–618.
17. Graft D.F., Bernsein D.I., Goldsobel A. et al. Safety of fexofenadine in children treated for seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2001; 87: 22–26.
18. Hide D.W., Matthews S., Tariq S. et al. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy.* 1999; 52: 89–93.
19. Howarth P.H., Stern M.A., Roi L. et al. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 g once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 927–933.
20. Hurst D.S., Venge P. The presence of eosinophil cationic protein in middle ear effusion. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 108: 711–722.
21. Hutton N., Wilson M.N., Mellitis E.D. et al. Effectiveness of an antihistamine-decongestant combination for young children with the common cold: a randomized controlled clinical trial. *J. Pediatr.* 1991; 118: 125–130.
22. Kaiser H., Capano D., Harris A. et al. The Claritin Study Group. A double-blind, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy of loratadine (Claritin), fexofenadine HCL (Allegra), and placebo in the treatment of subject with seasonal allergic rhinitis (SAR). *Allergy* 1999; 52: 322.
23. Lippert C., Ling J., Brown A.M. et al. Mass balance and pharmacokinetics of fexofenadine HCL in healthy, male volunteers. *Pharmacol. Res.* 1995; 12: 390.
24. Lutsky B.N., Klose P., Melon J. et al. A comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of 3- to 5- years-old children with seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 1993; 15: 855–865.
25. McConnochie K.M., Roghmann K.J. Bronchiolitis a possible cause of wheezing in childhood: new evidence. *Pediatrics* 1984; 74: 1–10.
26. Meltzer E.O. Performance effects of antihistamines. *J. Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 613–619.
27. Newacheck P.W., Stoddard J.J. Prevalence and impact of multiple childhood chronic illnesses. *J. Pediatr.* 1994; 124: 40–48.
28. Nightingale C.H. Treating allergic rhinitis with second-generation antihistamines *Pharmacotherapy* 1996; 64: 905–914.
29. Porro E., Calamita P., Rana I. et al. Atopy and environmental factors in upper respiratory infections: an epidemiological survey on 2304 school children. *Int J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 1992; 24: 111–120.
30. Pratt C.M., Mason J., Russell T. et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1451–1454.
31. Russell T., Stoltz M., Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64: 612–621.
32. Saarinen U.M., Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years. *Lancet* 1995; 346: 1065–1069.
33. Settiple R., Hagy G.W., Settiple G.A. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994; 15: 21–25.
34. Sheldon L. Spector overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 773–780.
35. Simons F.E., Reggin J.D., Roberts J.R. et al. Benefit risk ratio of antihistamines (H₁-receptor antagonists) terfenadine and chlorfeniramine in children. *J. Pediatr.* 1994; 124: 979–983.
36. Simons F.E., Bergman J.N., Watson W.T., Simons K.J. The clinical pharmacology of fexofenadine in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 1062–1064.
37. Spector S.L., Nicodemus C., Corren J. et al. Comparison of the bronchodilatory effects on etirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *Ibid.* 1995; 96:174–181
38. Watson W.T.A., Becker A.B., Simons P.E.R. Treatment of allergic effect on lower airway responsiveness. *Ibid.* 1993; 91: 97–101.

Поступила 14.06. 02

© АВДЕЕВ С.Н., 2002

УДК [616.248+616.24–036.12]–085.217.24

С.Н.Авдеев

ФОРАДИЛ (ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТ): ЗНАЧЕНИЕ И МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Агонисты β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -агонисты) занимают центральное место в терапии обструктивных болезней легких — бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Одним из путей совершенствования β_2 -агонистов явилось создание пролонгированных препаратов, способных обеспечить бронходилатационный и

бронхопротективный эффект в течение длительного времени (более 12 ч). На сегодня известно лишь два ингаляционных β_2 -агониста длительного действия — сальметерол и формотерол, которые уже показали свою высокую эффективность при БА и ХОБЛ [1]. Формотерол выпускается в виде 2 препаратов — Оксис® Турбухалер® ("AstraZeneca", Великобритания)