

Эффективность антигистаминного препарата фексофенадин в лечении детей с сезонным аллергическим ринитом

Н.А.Геппе, А.В.Карпушкина, С.П.Маирко

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В открытом исследовании изучена эффективность фексофенадина (Телфаста) у детей и подростков с аллергическим сезонным ринитом в двух возрастных группах: 6–11 лет – в дозе 60 мг/сут, и 12–15 лет – в дозе 120 мг/сут в течение 2 нед. Достоверное снижение симптомов заболевания в обеих группах регистрировалось на 2–3-й день лечения, ко 2-й неделе общий индекс симптомов ринита снизился более чем на 80%. Одновременно с улучшением состояния верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой восстанавливалась бронхиальная проходимость, у детей с atopическим дерматитом – исчезал зуд кожи. Существенных побочных явлений не зарегистрировано.

Ключевые слова: дети, фексофенадин, сезонный аллергический ринит, бронхиальная астма, atopический дерматит

Efficacy of antihistamine drug fexofenadine in treatment of children with seasonal allergic rhinitis

N.A.Geppe, A.V.Karpushkina, S.P.Mairko

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

An open trial was aimed at studying efficacy of fexofenadine (Telfast) in children and adolescent with seasonal allergic rhinitis (SAR) in two age-specific doses in 6-to-11-year-old children – given at a dose of 60 mg/day, and in 12-to-15-year-old children receiving 120 mg/day for 2 weeks. A reliable decrease in the symptoms of SAR in both groups was registered on days 2-3 of treatment; by week 2 – the total index of symptoms of rhinitis decreased by more than 80%. Improvement of the condition of the upper respiratory pathways in children with bronchial asthma was accompanied by restoration of bronchial patency, and in children with atopical dermatitis – cutaneous itch disappeared. No considerable side events were registered.

Key words: children, fexofenadine, seasonal allergic rhinitis, bronchial asthma, atopical dermatitis

Аллергические заболевания стали «эпидемией» к концу XX века во многих странах мира [1, 2]. За последние 100 лет распространенность аллергических ринитов в некоторых странах возросла почти в 10 раз. В странах Западной Европы распространенность аллергического ринита составляет 15% населения [3]. Распространенность аллергического ринита в южных регионах России достигает 24%, в течение последних 2 лет отмечается устойчивый рост распространенности этого заболевания по всей стране [4]. Сезонный аллергический ринит представляет вариант аллергического ринита, вызванного чувствительностью к таким аллергенам, как пыльца деревьев и трав и возникающего в период цветения (поллиноз). Сезонный аллергический ринит редко встречается у детей моложе 5 лет и редко диагностируется, хотя сенсибилизация к пыльце растений может наблюдаться у детей первых 3 лет жизни. Особенно часто ранняя сенсибилизация к растительным поллютантам (загрязнителям) возникает у детей, рожденных в течение или сразу

после периода цветения [5–7]. У детей старше 5 лет наблюдается резкий рост заболеваемости сезонным аллергическим ринитом, наиболее часто он регистрируется у подростков в возрасте 13–14 лет [2].

Клинические проявления сезонного аллергического ринита характеризуются чиханием, навязчивым зудом носа, затруднением носового дыхания, обильными серозно-слизистыми выделениями. Несмотря на то что аллергические риниты не являются угрожаемыми для жизни, доказано, что они сильнее ухудшают качество жизни ребенка, чем легкая и среднетяжелая бронхиальная астма [8]. Пропуски школы, снижение успеваемости ведут к снижению интереса к обучению и уменьшению социальной активности ребенка [9]. Нередко аллергический ринит своевременно не диагностируется, и детей лечат от частых респираторных вирусных заболеваний, с применением широкого арсенала лекарственных средств, в том числе антибактериальных системного и местного действия. Более того, течение аллергического ринита сопровождается появлением и усилением бронхиальной гиперреактивности и симптомами бронхиальной обструкции. По данным [10–11], у 13–38% пациентов с аллергическим ринитом возникает бронхиальная астма.

При аллергическом воспалении одним из ведущих эффекторных механизмов развития симптомов является образование гистамина, выделяемого тучными клетками в ре-

Для корреспонденции:

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ММА им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, 19

Телефон: (095) 248-4277

E-mail: geppe@mail.ru

Статья поступила 05.01.2003 г., принята к печати 01.04.2003 г.

зультате IgE-зависимой активации [12]. Гистамин оказывает сосудорасширяющее действие, повышает проницаемость сосудов, что вызывает блокаду носового дыхания, усиливает секрецию желез с появлением слизистых выделений из носа, стимулирует афферентные волокна, что приводит к появлению зуда и чихания. Гистамин через афферентную стимуляцию усиливает местное высвобождение нейропептидов, которые в свою очередь вызывают дегрануляцию тучных клеток, формируя повышенную чувствительность верхних и нижних дыхательных путей к специфическим и неспецифическим факторам [13, 14].

Основу терапии сезонного аллергического ринита составляют антигистаминные препараты, дающие как лечебный, так и профилактический эффект. Благодаря структурному сходству с гистамином они с помощью конкурентного ингибирования блокируют H1-гистаминовые рецепторы, расположенные на клетках гладкой мускулатуры, нервных окончаниях и клетках желез слизистых оболочек [15]. Блокируя гистаминовые рецепторы, антигистаминные препараты предупреждают действие гистамина, уменьшают его выброс. Кроме того, антигистаминные препараты снижают синтез простагландина D₂, кининов и лейкотриенов, предотвращают хемотаксис эозинофилов, что приводит к снижению гиперреактивности дыхательных путей, предупреждает появление зуда [16–18].

Антигистаминные препараты разделяются на две группы: первого поколения – седативные и второго поколения – неседативные. Применение антигистаминных препаратов первого поколения ограничивает наличие у них побочных эффектов, таких как возникновение сухости слизистых оболочек, нарушение мочеиспускания, выраженный седативный, снотворный эффект [19]. Проникновение этих лекарств через гематоэнцефалический барьер резко снижает внимание, вызывает сонливость, головную боль. Кроме того, при применении антигистаминных препаратов первого поколения на 7–9-й день лечения развивается тахифилаксия, т.е. резкое снижение их эффективности, что требует замены другим антигистаминным препаратом [20]. Все это ограничивает применение антигистаминных препаратов первого поколения у детей, в том числе с сезонным аллергическим ринитом, у которых средняя продолжительность обострения составляет не менее 1 мес.

В настоящее время широкое распространение получили антигистаминные препараты второго поколения (астемизол, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, цетиризин, эбастин). Выраженный противоаллергический эффект этих препаратов обусловлен высокой специфичностью и сродством к H1-рецепторам. Антигистаминные препараты второго поколения практически не проникают через гематоэнцефалический барьер и соответственно не дают седативного эффекта [21]. Быстрое начало действия препаратов этой группы, длительный эффект, хорошая переносимость, отсутствие тахифилаксии и позволили эффективно применять антигистаминные препараты второго поколения у детей [22–24]. Необходимо отметить, что у двух из этих препаратов, таких как терфенадин и атемизол, выявлено негативное влияние на сердце с развитием аритмий, что исключает их применение у детей. В 90-х годах XX века появился новый антигистаминный препарат фексофенадин, представляющий активный метаболит терфенадина.

Для доказательства эффективности и безопасности препаратов у детей необходимо проведение фармакокинетических исследований, что нередко бывает затруднительно в связи с возрастными, этическими и организационными сложностями. Существующие немногочисленные уникальные исследования помогают детально выяснить механизмы действия препаратов и их кинетику в организме детей. К таким исследованиям относится изучение фармакокинетики фексофенадина у детей, проведенное в 1996 г. E.Simons. Почасовой мониторинг в течение суток показал, что при приеме как 30 мг, так и 60 мг фексофенадина препарат быстро всасывается с достижением пика через $2,4 \pm 0,2$ ч и максимальной концентрацией в плазме 178 ± 22 и 286 ± 34 нг/мл соответственно. Период полувыведения у детей составил около $18,3 \pm 2,0$ ч, что соответствует показателям фармакокинетики фексофенадина у взрослых [24]. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Это объясняет отсутствие седативного эффекта, доказанное в рандомизированных сравнительных исследованиях с применением плацебо [25]. При проведении исследований у взрослых здоровых добровольцев не выявлено влияния фексофенадина на миокард при превышении терапевтической дозы в 10 раз [19, 26].

Опыт использования фексофенадина у детей 12–15 лет с аллергическим ринитом показал высокую эффективность и безопасность препарата. При этом не выявлено существенных различий в эффективности различных доз (120 и 180 мг) фексофенадина при лечении подростков [27, 28].

У детей с 6 лет фексофенадин стал использоваться сравнительно недавно. В этом возрасте препарат назначается в дозе 60 мг в сутки (таблетки по 30 мг).

Цель исследования: провести анализ тяжести сезонного аллергического ринита и эффективности возрастных доз фексофенадина в лечении детей двух возрастных групп – 6–11 и 12–15 лет.

Пациенты и методы

Фексофенадин (Телфаст) назначали в дозе 60 мг/сут 20 детям 6–11 лет (средний возраст $9,1 \pm 1,2$ года – 1-я группа) и в дозе 120 мг/сут 20 детям 12–15 лет (средний возраст $13,8 \pm 1,3$ года – 2-я группа). Препарат назначался в таблетированной форме детям 6–11 лет в дозе 30 мг 2 раза в день в течение 2 недель, подросткам – однократно утром в дозе 120 мг.

В исследование включались амбулаторные пациенты с сезонным аллергическим ринитом, диагностированным не менее 1 года, длительностью настоящего обострения не менее 2 нед. Наличие сенсibilизации к пыльцевым аллергенам подтверждалось кожными реакциями на аллергены, с давностью аллергологического обследования не более 1 года.

Средняя продолжительность заболевания с момента постановки диагноза аллергического ринита в 1-й группе была около $2,5 \pm 1,2$ года. Из 20 детей этой группы 12 имели сенсibilизацию только к пыльцевым аллергенам. По данным аллергопроб наиболее часто у них выявлялась гиперергическая реакция к пыльце березы и тимopheевки. Симптомы ринита у детей появлялись в апреле–мае и продолжались в

среднем 1,5–2 мес. У 8 детей наряду с пыльцевой сенсibilизацией определялась умеренная реакция к аллергенам из домашней пыли. В течение всего года у них отмечались легкие проявления ринита, в период цветения симптомы ринита усугублялись, присоединялись симптомы конъюнктивита.

У 20 детей во 2-й группе симптомы сезонного аллергического ринита возникали в весенне-летнее время, продолжительность заболевания в среднем составляла около $4,5 \pm 1,8$ года. Из этой группы 5 детей имели сенсibilизацию только к пыльце деревьев и трав. У большинства подростков одновременно с пыльцевой аллергией (в основном также пыльца березы, тимофеевки, клена, одуванчика) определялась аллергия к домашней пыли, шерсти кошки или собаки. Большинство детей с сенсibilизацией к бытовым аллергенам периодически в течение всего года отмечали чихание, заложенность носа, в период цветения симптомы риноконъюнктивита резко ухудшались.

Только 3 детей в 1-й группе и 4 детей во 2-й группе имели изолированные проявления ингаляционной аллергии в виде аллергического ринита. Остальные 35 детей 6–15 лет имели поражение нескольких органов-мишеней. В 1-й группе 12 больных с сезонным аллергическим ринитом имели бронхиальную астму (2 – тяжелую, 5 – средней тяжести, 5 – легкую, с проявлениями только в сезон поллинозиса), у 7 наблюдали atopический дерматит (из них у 2 детей была смешанная аллергическая патология – atopический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма). Во 2-й группе бронхиальная астма была у 14 детей (у 1 – тяжелая, у 4 – средней тяжести, у 9 – легкая), у 2 отмечались высыпания по типу крапивницы, 3 подростков имели сочетанную аллергическую патологию (ринит, бронхиальную астму, дерматит).

У всех детей с сочетанной аллергической патологией отмечалось обострение заболевания. Все дети с бронхиальной астмой получали бронхолитические препараты, кромоны (20 пациентов) или ингаляционные кортикостероиды (6 детей). У детей с atopическим дерматитом использовалась местная терапия противоаллергическими нестероидными кремами и мазями. Необходимо отметить, что базисная терапия у детей с применением стероидных и нестероидных лекарственных препаратов проводилась непрерывно в течение 3 нед до начала назначения фексофенадина с положительным эффектом. У большинства детей с бронхиальной астмой и atopическим дерматитом сохранялись легкие проявления бронхоспазма и зуд кожи.

До включения в исследование у большей части детей в обеих группах использовали сосудосуживающие капли в нос, 20% детей получали разнообразные антигистаминные препараты (за исключением фексофенадина) без значительного эффекта. Прием любых антигистаминных препаратов прекращался за неделю до включения в группу.

Для оценки выраженности симптомов аллергического ринита и конъюнктивита использована шкала симптомов в баллах. Общий индекс симптомов (выделения из носа, чихание, зуд носа и глазные симптомы – гиперемия конъюнктивы и слезотечение) для включения в исследование должен быть не менее 6 баллов, при этом выраженность двух симптомов или более ≥ 2 баллам. Общий индекс симптомов ринита оценивался родителями за последние 12 часов до начала исследования.

Каждый симптом оценивался по 4-балльной шкале:

0 – отсутствует (симптома нет);

1 – легкие проявления (симптом имеется, но не влияет на обычный образ жизни ребенка);

2 – умеренные (симптом имеется и оказывает умеренное влияние на обычный образ жизни ребенка);

3 – выраженные (симптом выражен, ухудшает состояние ребенка).

В качестве критерия эффективности лечения оценивалась частота использования сосудосуживающих назальных и глазных капель. В конце исследования сопоставлялось мнение лечащего врача, пациента и его родителей об эффективности и переносимости лечения фексофенадином.

Дети посещали врача 3 раза: 1-й визит – скрининг с анализом анамнеза, проводимой терапии, рекомендациями по использованию антигистаминных и других препаратов; 2-й визит – через неделю после отмены антигистаминных средств; 3-й визит – через 2 нед – контроль эффективности.

Одновременно проводился контроль функции внешнего дыхания и состояния кожных покровов у детей с atopическим дерматитом. Данные о выраженности симптомов и сопутствующей терапии регистрировались в карте больного и дневнике наблюдения.

Детям и их родителям давались рекомендации воздержаться от прогулок по озелененной местности, не выезжать за город, тщательно мыть руки после прогулок на улице.

Для нахождения статистически значимых изменений балльной оценки индекса симптомов ринита между 2-м и 3-м визитом использовался парный критерий Стьюдента для зависимых переменных и непараметрический критерий Уилкоксона суммы рангов для подтверждения результата. При анализе дневниковых записей изменения симптомов по дням недели применялся непараметрический критерий Фридмана и Манна–Уитни. Для анализа близости мнений ребенка, родителей и исследователя об эффективности лечения был использован непараметрический метод корреляции по Спирмену.

Результаты исследования и их обсуждение

Общий индекс симптомов риноконъюнктивита у детей в 1-й группе был $10,5 \pm 0,26$ баллов, во 2-й группе – $11,2 \pm 0,4$ ($p < 0,01$). На 2-й день лечения отмечено достоверное снижение симптомов риноконъюнктивита в обеих группах. К концу 2-й недели лечения общий индекс симптомов ринита снизился в обеих группах более чем на 80%.

До начала лечения у детей 1-й группы преобладали зуд в носу, выделения из носа, чихание. Ко 2-й неделе лечения фексофенадином у 14 детей из 1-й группы симптомы ринита и конъюнктивита были полностью купированы, у 6 – сохранялись небольшая заложенность носа, эпизодическое чихание или скудное отделяемое, среднее количество баллов симптомов у детей этой группы было $1,3 \pm 0,04$ (табл. 1).

В момент включения в исследование подростков больше всего беспокоили заложенность носа, выделения из носа. За 2 нед лечения удалось полностью купировать симптомы аллергического ринита у 11 подростков. У 9 человек к 8-й неделе лечения сохранялись жалобы на скудную ринорею, затруднение носового дыхания в пределах 1–2 баллов. Общее

Таблица 1. Динамика симптомов сезонного аллергического ринита и конъюнктивита до и через 2 нед лечения фексофенадином

Симптом	1-я группа		2-я группа	
	визит 1	визит 2	визит 1	визит 2
Заложенность носа	1,6 ± 0,38	0,6 ± 0,03*	2,7 ± 0,23	0,8 ± 0,12*
Выделения из носа	2,3 ± 0,09	0,3 ± 0,1*	2,3 ± 0,38	0,31 ± 0,24*
Зуд в носу	2,4 ± 0,16	0,2 ± 0,04*	1,88 ± 0,59	0,19 ± 0,2*
Чихание	2,1 ± 0,14	0,1 ± 0,01*	1,69 ± 0,59	0,38 ± 0,3*
Слезотечение	0,9 ± 0,13	0,03 ± 0,001*	1,13 ± 0,47	0,06 ± 0,12*
Раздражение конъюнктивы	1,3 ± 0,3	0,1 ± 0,01*	1,5 ± 0,47	0,56 ± 0,31*
Общее число баллов	10,5 ± 0,26	1,3 ± 0,04*	11,2 ± 0,4	2,28 ± 0,2*

* $p < 0,001$ по сравнению с показателями при визите 1.**Таблица 2. Объем форсированного выдоха за 1 с (%) у детей с бронхиальной астмой до и после 2 нед лечения фексофенадином**

Срок исследования	1 группа	2 группа
До лечения	83,17 ± 15,08	93,43 ± 13,06
Через 2 нед лечения	104,4 ± 10,12*	107,86 ± 14,71*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

количество баллов риноконъюнктивита после лечения фексофенадином составило $2,28 \pm 0,2$, что было несколько выше, чем у детей 1-й группы.

С 3–4-го дня лечения фексофенадином у 80% детей отпала необходимость в использовании сосудосуживающих капель. На 2-й неделе лечения никто не нуждался в приеме этих лекарственных средств.

У детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на фоне присоединения к базисной противовоспалительной терапии фексофенадина улучшились показатели внешнего дыхания (табл. 2).

У детей с атопическим дерматитом и другими аллергическими высыпаниями на коже добавление фексофенадина на 2–3-й день лечения значительно ослабило кожный зуд. К концу 2-й недели лечения симптомы дерматита были купированы у большинства пациентов.

Субъективная оценка результатов лечения проводилась врачом, ребенком и его родителями. Почти во всех случаях мнение врача, ребенка и родителей совпадало. Подавляющее большинство детей и их родителей в 1-й и 2-й группе оценили результаты лечения фексофенадином как значительное улучшение, остальные описали улучшение как некоторое. По мнению врачей, достичь значительного улучшения удалось у 36 больных, некоторого – у четырех.

Препарат хорошо переносился всеми пациентами. Только у 1 подростка появилась сонливость во время лечения. Нежелательное явление исчезло самостоятельно, отмены препарата не потребовалось. При оценке ЭКГ детей и подростков до и после лечения фексофенадином патологических изменений выявлено не было.

Сравнительный анализ эффективности фексофенадина в дозе 60 мг у детей 6–11 лет и в дозе 120 мг у подростков показал, что препарат высокоэффективно купирует проявления аллергического ринита и конъюнктивита. У подавляющего большинства детей и подростков через 2 нед лечения полностью исчезли или значительно уменьшились симптомы: зуд носа, чихание, выделения из носа, слезотечение и гиперемия конъюнктивы, а также заложенность носа. У детей 6–11 лет симптомы сезонного аллергического ринита до включения в исследование были несколько слабее, чем у подростков, после лечения – общее число баллов заболевания у подростков

было также немного выше. Это совпадает с данными G.Sussman [29], показавшими, что у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом фексофенадин значительно слабее влиял на заложенность носа по сравнению с другими симптомами. Возможно, это объясняется более высокой чувствительностью детей к антигистаминным препаратам, меньшей продолжительностью заболевания, более высокой распространенностью круглогодичного ринита среди подростков.

Обращает внимание быстрота наступления положительного эффекта. Симптомы ринита и конъюнктивита достоверно уменьшались на 2–3-й день лечения фексофенадином, что приводило к прекращению использования сосудосуживающих капель.

У детей с выраженной сенсibilизацией к пыльце растений, когда период воздействия аллергена растягивается до 2 мес и более, возможно длительное непрерывное лечение препаратом, что требует дальнейшего изучения его эффективности при непрерывном приеме в течение 1,5–2 мес.

В нашем исследовании показано положительное влияние фексофенадина на симптомы бронхиальной астмы и кожные проявления аллергии. У всех детей после добавления фексофенадина к базисной терапии улучшились показания бронхиальной проходимости. По-видимому, у всех этих детей обострение астмы поддерживалось активным поллинозом, а значит, в этот период заболевания гистамину в патогенезе бронхиальной обструкции принадлежит существенная роль. В последней редакции Глобальной стратегии по профилактике и лечению бронхиальной астмы [30] антиаллергические антигистаминные препараты отнесены к группе лекарственных средств, контролирующих бронхиальную астму.

Фексофенадин хорошо переносится. Незначительные жалобы, возникшие на фоне приема лекарства, не влияли на самочувствие ребенка.

В настоящее время уделяется большое внимание желанию пациента и его родителей следовать рекомендациям врача, что определяет четкость выполнения рекомендаций и основывается в значительной степени на быстроте эффекта получаемой терапии, удовлетворенности результатами и простоте выполнения медицинских предписаний. Мнение большинства родителей, детей и врачей совпадало в том, что лечение фексофенадином было высокоэффективно. Не было пациентов, отказавшихся от лечения фексофенадином.

У взрослых и подростков фексофенадин назначается 1 раз в день. Целесообразность двукратного приема фексофенадина у пациентов 6–11 лет определяется высоким обменом веществ у детей в этом возрасте. В то же время фармакокинетические исследования не выявили существенной разницы в применении фексофенадина однократно в дозе 60 мг 1 раз в день по сравнению с двукратным приемом 30 мг, обе схемы лечения обеспечивают устойчивую блокаду периферических H₁-рецепторов у детей (Hoechst Marion Roussel). По-видимому, требуется дальнейшее изучение в рандомизированных исследованиях преимуществ и недостатков этих двух схем введения.

Заключение

Полученные данные демонстрируют эффективность и безопасность фексофенадина (Телфаста) в лечении сезонного аллергического ринита. Доза 60 мг в сутки (30 мг

Aventis Pharma



Телфаст[®] 30/120/180
фексофенадин

**1 ТАБЛЕТКА
В СУТКИ***

аллергии шансов не даст!

Быстро и эффективно устраняет
симптомы аллергического ринита
и крапивницы

Полное отсутствие седативного
эффекта

Возможно сочетание
с другими лекарствами
и алкоголем



**1-й антигистаминный
препарат третьего поколения**

* Для детей от 6 до 11 лет рекомендованная доза препарата
составляет 30 мг два раза в сутки.



**СПЕЦИАЛЬНАЯ
ДЕТСКАЯ
ДОЗИРОВКА**

30 мг

Aventis

Подробную информацию о препарате
смотрите в инструкции по применению.

www.telfast.ru

Регистрационные номера П-8-242-№ 010711
П № 013768/01-2002

101000 Москва, Уланский переулок, 5
Факс: 926 5710. www.aventis.com

2 раза в день) у детей 6–11 лет и 120 мг у детей 12–15 лет быстро купирует не только симптомы риноконъюнктивита, но и кожные проявления аллергии, а также усиливает действие противоастматических препаратов на бронхиальную проходимость. Не выявлено значительных нежелательных явлений при регулярном приеме фексофенадина. Это позволяет рекомендовать препарат в лечении детей с сезонным аллергическим ринитом для быстрого снятия симптомов аллергического ринита и предупреждения прогрессирования аллергической патологии во время сезонного обострения.

Литература

1. Wuthrich B., Schindler C., Leuenberger P. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population in Switzerland. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 149–56.
2. Sibbald B. Epidemiology of allergic rhinitis. In *Epidemiology of Clinical Allergy*. Ed M.L. Burr. Basel Karger; 1993; 31: 67–79.
3. Shiffer P.C., Burkholder D. Epidemiological review of atopic diseases in Europe (1980–1993). *1994 ACI News* 1995; 7: 113–125.
4. Лусс Л.В. Аллергический ринит. проблемы, диагностика, терапия. *Лечащий врач* 2002, 2: 24.
5. Holt P.G., McMenamin C., Nelson D. Primary sensitization to inhaled allergens during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1990, 1: 3–13.
6. Settjane P.J., Hagy G.W. Effect of atmospheric pollen in the newborn. *Rhode Island Med J* 1979; 62: 477–82.
7. Croner S., Kjellman M. Prediction of atopic disease. Cord blood IgE and months of birth. *Allergy* 1986; 41: 68–70.
8. Juniper E.F. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 843–5.
9. Vuurman E.F., Loe V.A., van Veggel M.A. Seasonal allergic rhinitis and antihistamines effects on children-learning. *Ann Allergy* 1997; 71(2): 121–6.
10. Strachan D.P., Butland B.K., Anderson H.R. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in national British cohort. *Br Med J* 1996; 312: 1195–9.
11. Sly R.M., Managed Care – The key to quality of management of asthma. *Ann Allergy* 1996, 76: 161–3.
12. Durham S. Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and lungs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(3): 17–25.
13. Parikh A., Scadding G.K. Seasonal allergic rhinitis. *Br Med J* 1997; 314: 1392–5.
14. Sotomayor H., Badier M., Vervolvet D., Orckek J. Seasonal increase of carbochol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen. Reversal by corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 56–8.
15. Inflammatory Mechanisms in Rhinitis: Advances in Treatment. *Rev of sat symp held as a part of the Xith Europ Cong Allergy Clin Immunol* 1992.
16. Bousquet J., Lebel B., Chanal I., et al. Antiallergic activity of H1-receptor antagonists assessed by nasal challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82: 881–7.
17. Keil U., Weiland S.K., Duhme H. The international study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): objectives and methods; results from German ISAAC centres concerning traffic density and wheezing and allergic rhinitis. *Toxicol Lett* 1996, 86: 99–103.
18. Togias A.G., Proud D., Kagey-Sobotka A., et al. In vivo and in vitro effects of antihistamines on mast cell mediator release: a potentially important in the treatment of allergic disease. *Ann Allergy* 1989; 63: 465–9.
19. Handley D., Magetti A., Higgins A. Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Exp Opin Invest Drugs* 1998; 7(7): 1045–54.
20. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг, 1996; 108.
21. Klementsson H., Andersson M., Pipkorn U. Allergen-induced increase in non-specific nasal reactivity is blocked by antihistamines without a clear-cut relationship to eosinophil influx. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86: 466–72.
22. Woodward K. Pharmacology of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 606–12.
23. Meltzer E.O. Pharmacological treatment options for allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998, 28(2): 27–36.
24. Simons E.F. The clinical pharmacology of fexofenadine in children. *Ann Allergy Clin Immunol* 1996; 98(6): 1062–4.
25. Hindmarch I., Shamsi Z. Antihistamine drugs: models to assess safety, sedation and other side effects. *Clin Exp Allergy* 1999, 29(3): 133–42.
26. Woosley R.L. Cardiac action of antihistamines. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 233–52.
27. Геппе Н.А., Карпушкина А.В., Снегочка М.Н. Эффективности фексофенадина при аллергическом рините у детей. *Педиатрия* 2002, 36: 63–71.
28. Лусс Л.В. Результаты многоцентрового исследования клинической эффективности и безопасности препарата Телфаст у больных с сезонным аллергическим ринитом. *Аллергология* 2002, 1: 37–9.
29. Sussman G., Masson J., Compton D., et al. The efficacy and safety of fexofenadine HCL and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104(1): 100–6.
30. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Национальный институт сердца, легких, крови 2002.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Дифенилэрготамин* – антигистаминный препарат первого поколения, часто используется взрослыми пациентами для достижения снотворного эффекта. У детей назначение этого препарата может вызвать парадоксальное действие на центральную нервную систему от возбуждения до эпилептического припадка и даже смерти. Данные о фатальной интоксикации у детей раннего возраста описываются довольно редко. Американскими учеными представлена информация о 5 летальных исходах у новорожденных в возрасте 6, 8, 9, 12 и 12 недель. Посмертный уровень дифенилэрготамина в крови был 1,6, 1,5, 1,6, 1,1 и 1,1 mg/L, соответственно. Анатомических дефектов обнаружено не было. В одном случае отец дал ребенку дифенилэрготамин для того, чтобы ребенок заснул, в другом – няня призналась, что положила лекарство в бутылку ребенка. Два случая использования дифенилэрготамина остаются не установленными. Один случай – в стадии расследования. Посмертная концентрация препарата в этих случаях была ниже, чем в случае летальных исходов у взрослых. Всем заинтересованным авторы предлагают обратиться к обзору представленному в данной статье о токсичности дифенилэрготамина, особенно для новорожденных и детей раннего возраста. Обсуждается рациональное лечение жизнеугрожающей интоксикации этим препаратом.

Источник: Baker A.M., Johnson D.G., Levitsky J.A., Hearn W.L., Moore K.A., Levine B., Nelson S.J. *Fatal diphenhydramine intoxication in infants. J Forensic Sci* 2003 Mar; 48(2): 425–8.

* В России дифенилэрготамин выпускается под торговым названием Димедрол.