



СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ВАСИЛЕВСКИЙ И.В.

**Доктор медицинских наук,
профессор кафедры клинической фармакологии,
эксперт комиссии по ЛС МЗ РБ,
Академик Белорусского НО иммунологов и аллергологов
Академик Белорусской академии экологич. антропологии**

ВНИМАНИЕ: АЛЛЕРГИЯ!!!

В настоящее время по данным ВОЗ более 30 - 50% населения планеты страдают различными аллергическими заболеваниями - бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, ринитом, конъюнктивитом, поллинозом, различными проявлениями пищевой и лекарственной аллергии и др.

Согласно научному прогнозу, ожидается дальнейший рост числа аллергических заболеваний, т.е. речь уже может идти о

неинфекционной пандемии!!!



ALLERGIES



АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ









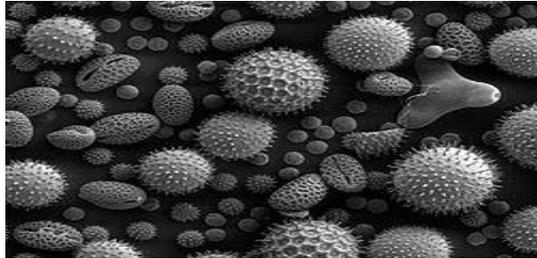




Severe angioedema

European Allergy White Paper (Research, Epidemiology, Public health) - Brussels, 1999

Согласно Европейской белой книге по аллергии, в Европе аллергией в



целом страдает каждый третий
ребенок, а каждый десятый –

бронхиальной астмой!!!







WORLD ALLERGY ORGANIZATION

**WAO White Book
on Allergy 2011-2012:
Executive Summary**

World Allergy Organization (WAO)



**The World Allergy Organization is
an international coalition of**

74

**regional and national allergy and
clinical immunology societies.**

WAO White Book on Allergy 2011-2012

Распространенность аллергических заболеваний во всем мире приобретает катастрофические масштабы, причем как в развитых, так и развивающихся странах.

Крайне серьезной является проблема аллергии в детском возрасте – за последние 20 лет рост ее распространенности у детей выражен в особенной степени!!!

**РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ
РОДИТЕЛЕЙ**
(по Kjellman N., 1982)

1 ситуация	2 ситуация	3 ситуация	4 ситуация
Родители и родственники 1 степени родства аллергии не имеют	Аллергией болен один из родителей	Аллергические заболевания у обоих родителей	Аллергические заболевания у обоих родителей, поражен один и тот же орган-мишень
Риск развития аллергических заболеваний у детей –	Риск развития аллергических заболеваний у детей –	Риск развития аллергических заболеваний у детей –	Риск развития аллергических заболеваний у детей –
5 – 10%	20 – 40%	40 – 60%	60 – 80%

Аллергический ринит (поллиноз) г.Минск (2009г.)

Первичная заболеваемость

Дети 0-17 лет – 402 (132,7 на 100 тыс.)

Взрослые – 271 (17,2 на 100 тыс.)

Дети заболевали в 7,7 раз чаще взрослых!!!

Общая заболеваемость

Дети 0-17 лет – 1199 (399,7 на 100 тыс.)

Взрослые – 1051 (70 на 100 тыс.)

Число пациентов с АР в 5,7 раз выше в
детской популяции чем у взрослых!!!

Бронхиальная астма г. Минск (2011г.)

Первичная заболеваемость

Дети 0-17 лет – 191,4 на 100 тыс.

Взрослые – 26,9 на 100 тыс.

Дети заболевали в 7,1 раз чаще взрослых!!!

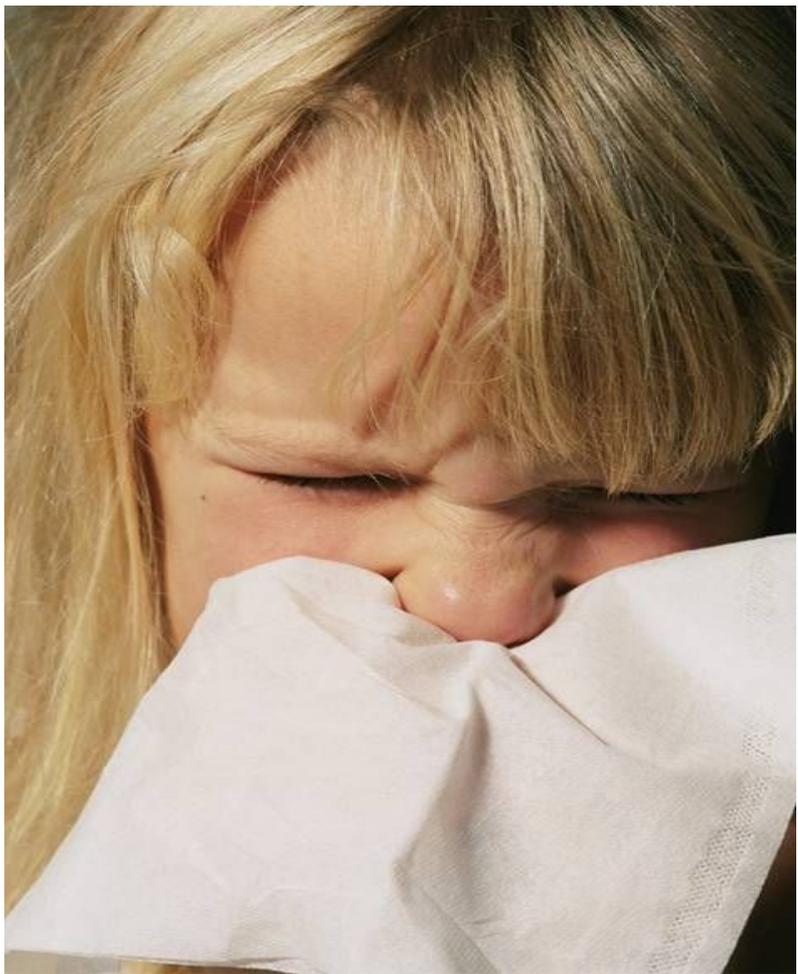
Общая заболеваемость

Дети 0-17 лет – 1514,1 на 100 тыс.

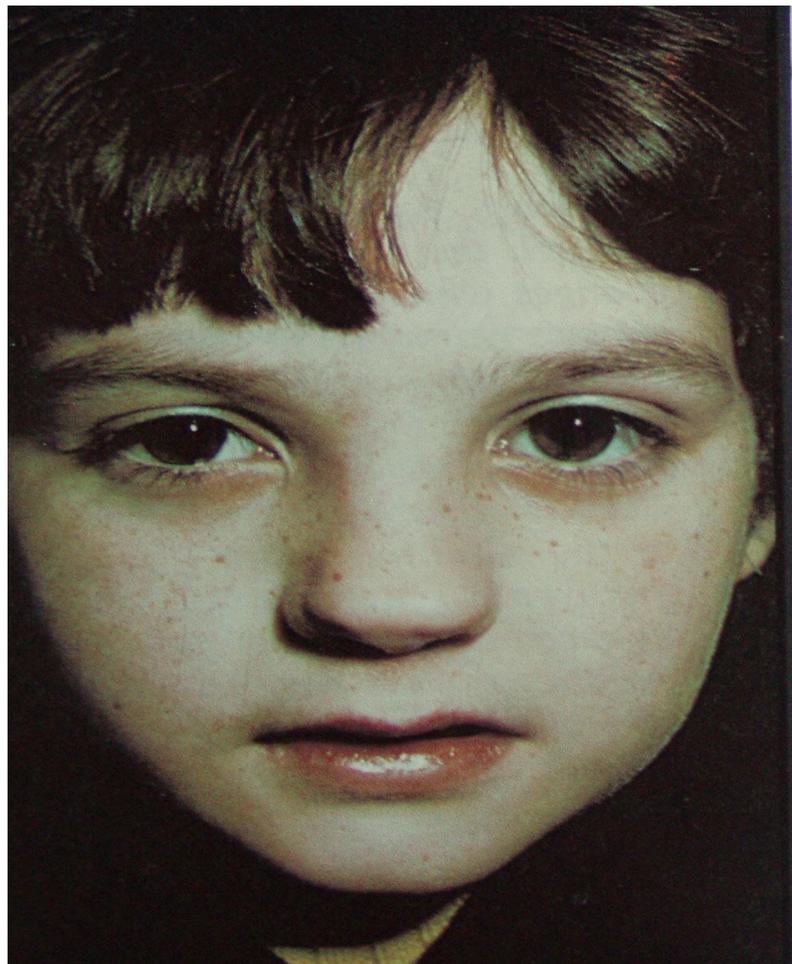
Взрослые – 808,1 на 100 тыс.

Число пациентов с БА в 1,9 раза выше в
детской популяции чем у взрослых!!!

**«Зудящие
чихальщики»**



«Блокадники»





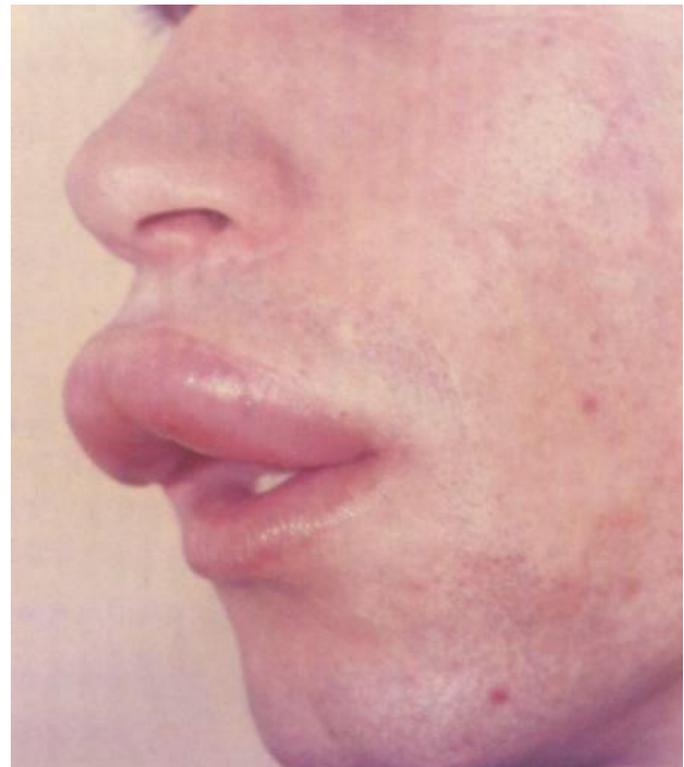




Thanks for remembering
this is a



Peanut/Nut
Free School



Normal larynx



Laryngeal oedema







Почему аллергические заболевания должны рассматриваться как глобальная проблема общественного здравоохранения?

- Все чаще встречается поливалентная сенсibilизация, аллергия становится полиорганной; высокая заболеваемость повышает нагрузку на службы здравоохранения.
- Согласно прогнозам, масштабы аллергии будут расширяться вследствие загрязнения воздуха и глобального потепления. Эти изменения в окружающей среде повлияют на содержание пыльцы, численность популяции жалящих насекомых и плесневых грибов, являющихся причиной аллергии.
- Во многих странах борьба с аллергией носит переменный и фрагментарный характер, что приводит к ухудшению качества жизни и повышению заболеваемости и смертности, а также сопряжено с значительными финансовыми затратами.

WAO White Book on Allergy 2011-2012



- Согласно прогнозам, масштабы аллергии будут расширяться!!!
- Все чаще встречается поливалентная сенсibilизация, а аллергия становится

полиорганной!!!

Системы и органы-"мишени" при развитии **IgE**-опосредованной аллергии



СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

1. Патология органов пищеварения (80 -97%).
2. Патология нервной системы (55 - 60%).
3. Патология ЛОР-органов (50 - 60%).
4. Патология респираторной системы (30 -40%).
5. Патология мочевыводящих путей (20 -30%).
6. Протозойно-паразитарная инвазия (18,2%).

Сочетанные проявления кожной и респираторной аллергии у детей, представленные в виде атопического дерматита и бронхиальной астмы у одного и того же пациента, часто в практике врача-аллерголога обозначают как дерматореспираторный синдром (ДРС).

Несмотря на то, что данный термин вызывает определенную критику у ряда специалистов и он не входит в официальную классификацию болезней, им продолжают широко пользоваться в практической работе.

Актуальность данного вопроса тем и важна, что заболеваемость дерматореспираторным синдромом у детей неуклонно растет, а частота его в структуре аллергической патологии составляет более 35-40%

(Аллергические болезни. Практик.рук-во. Рой Паттерсон с соавт., Пер.с англ. М., 2000; 733 с.).

- В основе патогенеза данного синдрома лежит аллергическое воспаление покровных тканей (кожи и слизистой оболочки дыхательных путей).
- Возникновение у одного и того же ребенка двух таких серьезных заболеваний, как АД и БА, остается до сих пор нерасшифрованным вопросом.
- Тем более, что данное сочетание обуславливает наиболее тяжелое течение болезни, при котором наблюдается периодически возникающие обострения как АД, так и БА с кратковременными ремиссиями, что неблагоприятно сказывается на качестве жизни больного ребенка и всей семьи в целом.

Факторы, способствующие возникновению дерматореспираторного синдрома у детей

- Вирусные инфекции и перенесенные пневмонии, особенно на первом году жизни.



Факторы, способствующие возникновению дерматореспираторного синдрома у детей

- Проживание в районах с экологической неблагоприятной ситуацией.



Факторы, способствующие возникновению дерматореспираторного синдрома у детей



- **Высокий уровень аллергенной нагрузки на организм ребенка в антенатальном, интранатальном и последующих периодах его развития.**

Факторы, способствующие возникновению дерматореспираторного синдрома у детей

- Быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной сенсibilизации к различным видам (пищевым, бытовым, пыльцевым, эпидермальным и грибковым) аллергенам, что и обуславливает непрерывно рецидивирующее его течение.

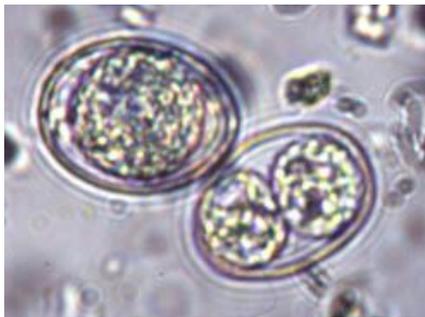
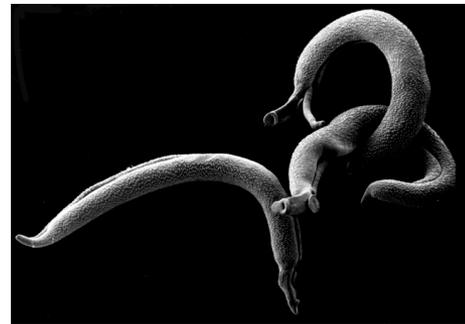
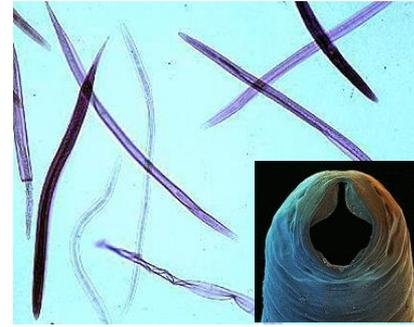
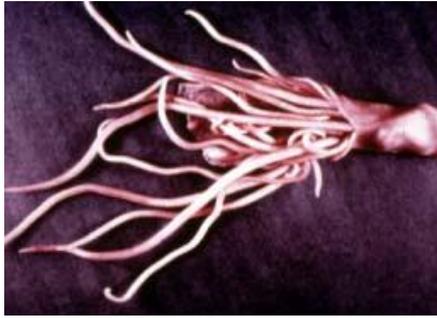


- ДРС формируется у детей первых лет жизни, атопический дерматит при этом предшествует развитию бронхиальной астмы. На возникновение ДРС у детей существенное влияние оказывают генетические факторы.
- Так, наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям наблюдается у 64–70% детей. Причем в семьях ребенка с ДРС одинаково часто регистрируются проявления как кожной, так и респираторной аллергии.
- Отмечен также факт высокого выявления у родителей и родственников пробанда заболеваний органов пищеварения (45–57%), что, по-видимому, способствует повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта для пищевых аллергенов.





What are allergic immune responses really for?



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АЛГОРИТМЫ НА БАЗЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

- Фармакотерапии принадлежит ключевое значение в лечении аллергических заболеваний, поскольку она позволяет не только контролировать симптомы, но и улучшить качество жизни.
- Врачам первичного звена принадлежит важная роль в подборе лечения на начальном этапе. Они ставят предварительный клинический диагноз, начинают терапию и осуществляют мониторинг.

(WAO White Book on Allergy
2011-2012)

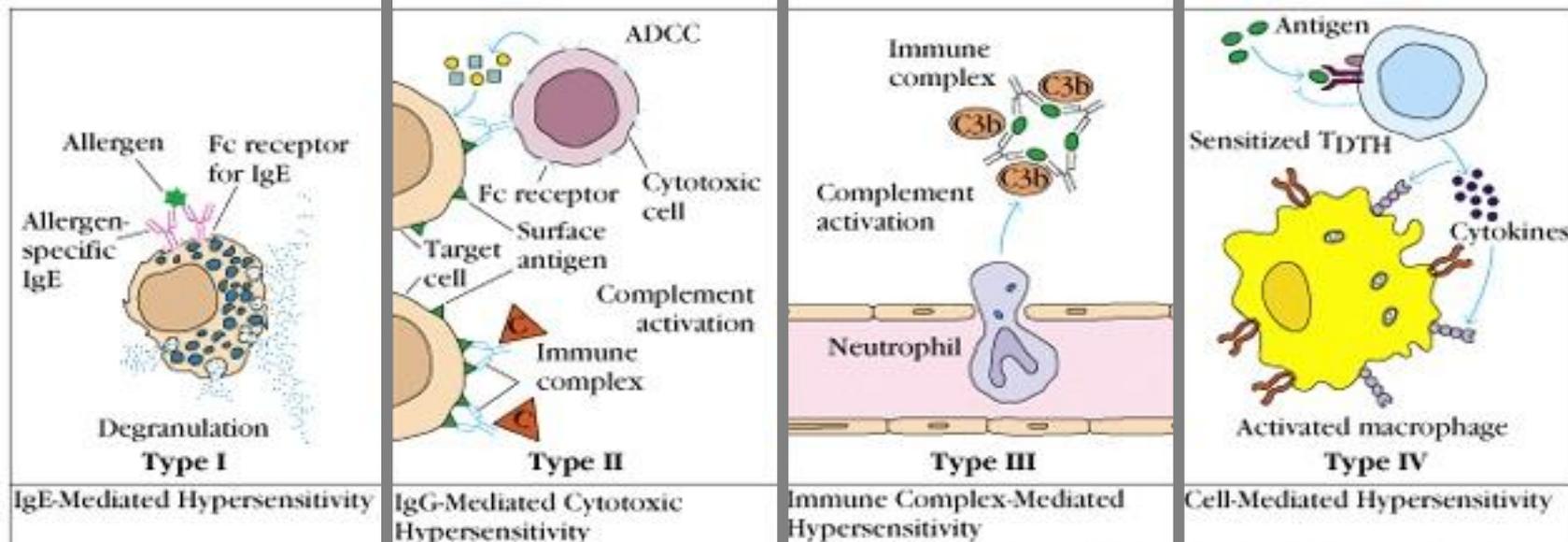
▲ Как известно, аллергическая реакция является вторичной иммунной реакцией, развивающейся после попадания в организм антигена (аллергена).

▲ Иммунологическая стадия, в ходе которой аллерген соединяется с антителом или с сенсibilизированными лимфоцитами, представляет собой первую стадию аллергической реакции.

▲ Вторая стадия – патохимическая – запускается после этого взаимодействия и сопровождается выделением медиаторов из клеток.

▲ Третья стадия аллергической реакции называется патофизиологической. Или стадией клинических проявлений. В этой стадии медиаторы повреждают органы и ткани, что ведет к нарушению их функции.

Gel and Coombs classification of hypersensitivities



Type I

Type II

Type III

Type IV

IgE Mediated

IgG/IgM Mediated

IgG Mediated

T cell

Classic Allergy

rbc lysis

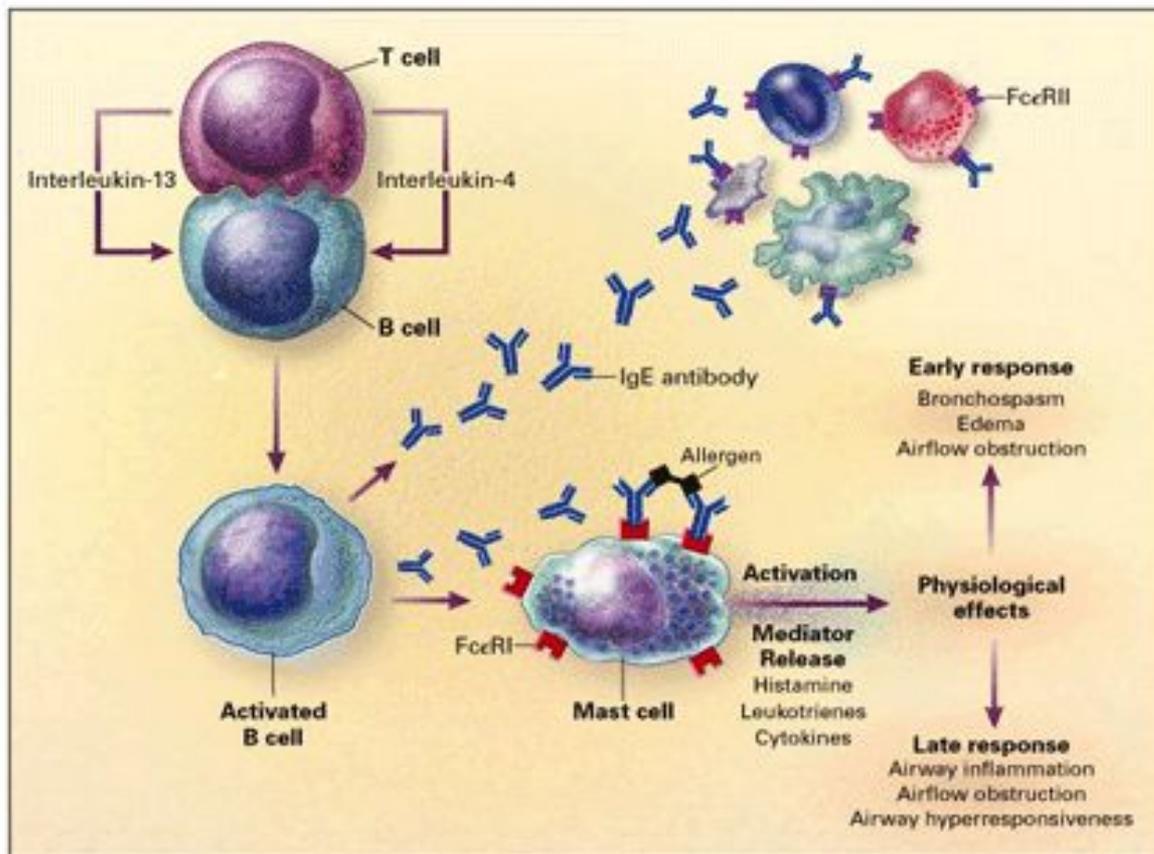
Immune complex Disease

Delayed Type Hypersensitivity

Mechanisms of allergic response

Sensitization

Th2/B cell interaction



IL-4

IL-4R

CD40

Drive B cell

Activation and IgE

isotype switch.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИИ

1. Иммунологическая стадия: АСИТ, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, гистаглобулин, аутосыворотка
2. Патохимическая стадия:
антигистаминные препараты, мембраностабилизаторы, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, гистаглобулин
3. Патофизиологическая стадия:
симптоматические лекарственные средства

Академик И.А.Кассирский
«Очерки современной
клинической терапии» (1970)

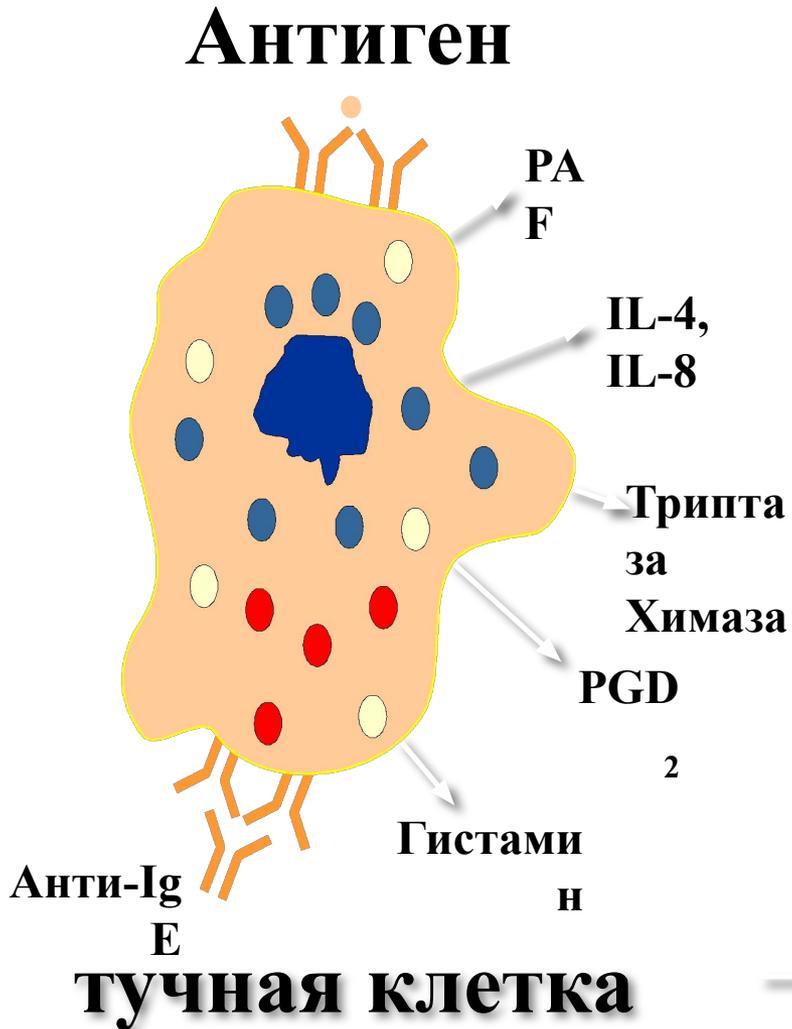


"Лечение - самый
сложный процесс в
медицине".

Медиаторы
аллергического
воспаления

Клеточные и медиаторные участники ранней и поздней фаз аллергической реакции

Ранняя фаза



Поздняя фаза

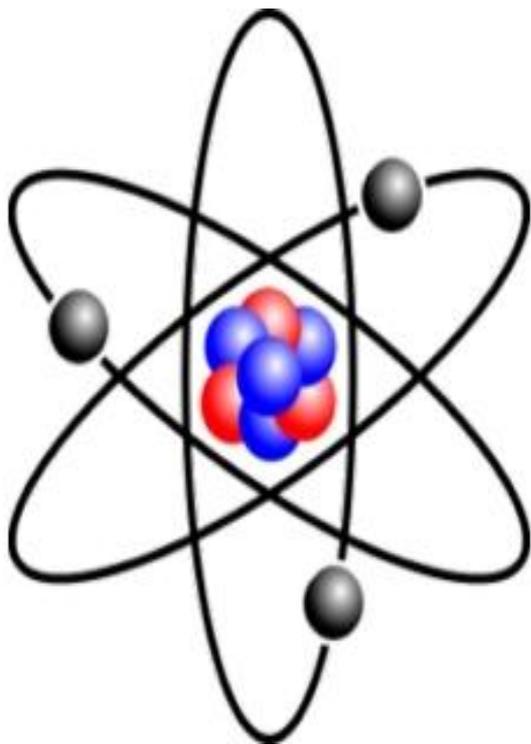


Перспективы совершенствования
противоаллергического действия H1-
антигистаминных препаратов (И.С.Гущин, 2009)

Обоснована уникальность H1
антигистаминных препаратов:

1. Гистамин является обязательным участником практически всех клинических проявлений аллергии.
2. Именно поэтому антагонисты этого медиатора аллергии были, есть и останутся важнейшими и наиболее широко используемыми противоаллергическими ЛС!!!

Гистамин



Из всех известных в настоящее время четырех типов рецепторов гистамина (H1-, H2-, H3-, H4-рецепторы), принадлежащих к группе GPCR, особый интерес для аллергологии представляют H1-рецепторы.

Именно H1-рецепторы, преобладающие в коже и на гладко-мышечных клетках, ответственны за развитие ранней и поздней (отсроченной) фазы аллергического ответа.

Эффекты гистамина

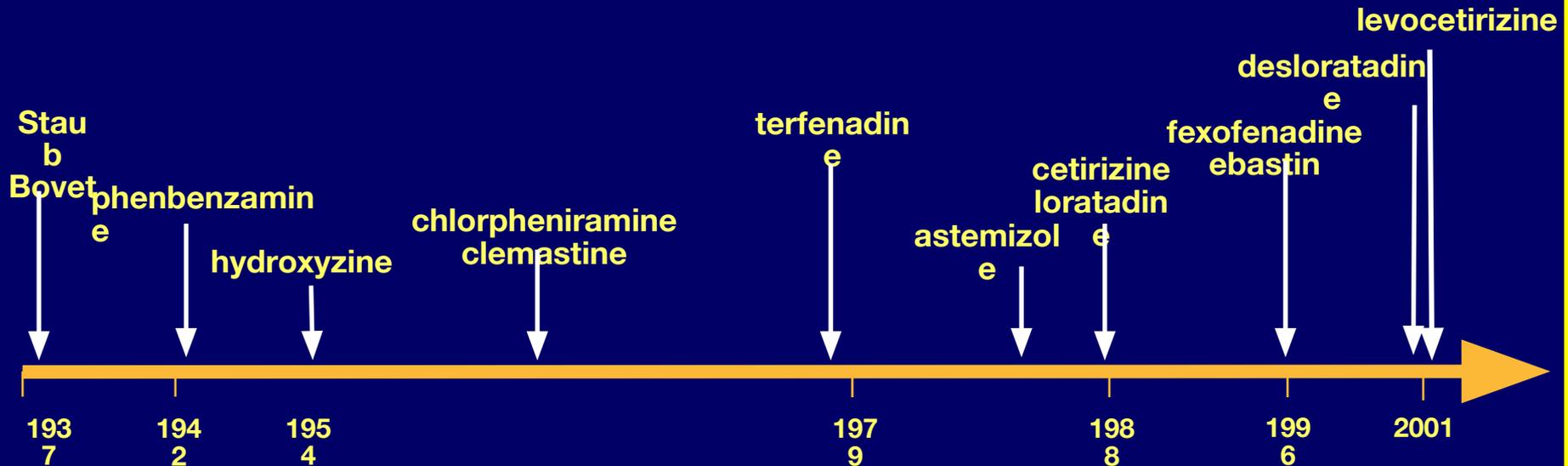
Патофизиологический механизм

Спазм гладких мышц
бронхов, кишечника, матки
Повышение проницаемости
сосудов с выходом плазмы
в периваскул.пространства
Стимуляция чувствительных
нервных окончаний
Гиперсекреция слизи
Расширение капилляров

Клинические проявления

Приступ удушья,
боли в животе
Отек слизистых оболочек
и тканей, нарушение микро-
циркуляции
Чихание, зуд слизистых
оболочек и кожи
Заложенность носа, рино-
рея, диарея
Гиперемия

История создания антигистаминных препаратов



Антигистаминное действие

Антихолинергическое действие

Седативный эффект

1 поколение

2 поколение

H1 – антагонисты:

проблемы

оптимизации выбора

препарата для

пациентов???

Антигистаминные ЛС и стабилизаторы мембран ТК, включенные в протокол МЗ РБ

(2014 г.)

I поколение

Хлоропирамин: Внутрь детям 1-12 мес – 6,25 мг 2-3 раза в день; 1 – 6 лет – 6,25 мг 3 раза в день; 6-14 лет – 12,5 мг 2-3 раза в день; старше 14 лет – 25 мг 3 раза в день. Внутримышечно или внутривенно 2% раствора детям 1-12 мес – 0,25 мл; 1-6 лет – 0,5 мл; 6-14 лет – 0,5- 1,0 мл; старше 14 лет – 1-2 мл 2 раза в сутки.

Хифенадин: Внутрь детям до 3 лет – 5 мг 2 раза в день; от 3 до 7 лет - по 10 мг 2 раза в день; от 7 до 12 лет – по 10 мг 3 раза в день; старше 12 лет – по 25 мг 3 раза в день.

Кетотифен: Внутрь 2 раза в сутки в разовых дозах детям 6 мес -3 лет по 0,5 мг, старше 3 лет по 1 мг, длительность терапии не менее 3 месяцев).

Диметиндена малеат: Внутрь 3 раза в сутки в разовых дозах (капли для приема внутрь (1мг/1мл): от 1 месяца до 1 года - по 3-10 капель ; от 1 года до 3 лет - по 10-15 капель; от 3 до 12 лет - по 15-20 ка-пель, старше 12 лет – 20-40 капель.

Клемастин: Внутрь 2 раза в сутки в разовых дозах детям 1-3 лет по 0,1-0,25 мг, 3-6 лет по 0,5 мг, 6-12 лет по 1 мг, старше 12 лет по 1 мг.

Дифенгидрамин: Внутрь 1-3 раза в сутки в разовых дозах детям до 1 года 2-5 мг, 2-5 лет 5-15 мг, 6-12 лет 15-20 мг, старше 12 лет 30-40 мг. Парентерально в виде 1% раствора в разовых дозах детям в возрасте 7 – 12 мес 0,3-0,5 мл, 1-3 года по 0,5-1 мл, 4-6 лет по 1,0-1,5 мл, 7-14 лет по 1,5-3,0 мл, старше 14 лет по 3-4 мл

Антигистаминовые ЛС 1-го поколения

Diphenhydramine (Димедрол)	30-50 мг 2-3р/сут
Chloropyramine (Супрастин)	25 мг 3-4р/сут
Clemastine (Тавегил)	1 мг 2р/сут
Prometazine (Пипольфен)	25 мг 2-3р/сут
Dimetindene (Фенистил)	20-40 кап. 3р/сут
Cyproheptadine (Перитол)	4 мг 2-3р/сут
Quifenadine (Фенкарол)	25-50 мг 3-4р/сут
Sequifenadine (Гистафен)	50-100 мг 2-3р/сут
Mebhydrolin (Диазолин)	100-300 мг/сут
Ketotifen (Задитен)	1 мг 2р/сут
Azelastine (Аллергодил)	Спрей по 1 дозе 1-2р/сут

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ № 90 от 15.02.2007

**Об утверждении
клинических протоколов
оказания скорой
медицинской помощи
детскому населению**

ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРОПИРАМИНА

Аллергические заболевания (крапивница, ринит, конъюнктивит, поллиноз, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, медикаментозная аллергия, кожные заболевания (атопический дерматит, кожный зуд, токсикодермия), острые респираторные заболевания (уменьшает чихание, ринорею и заложенность носа), кишечные инфекции у детей (в сочетании с жаропонижающими средствами усиливает действие антипиретиков). Используется перед вакцинацией детей группы риска по аллергии.

Хлоропирамин (Chloropyramine)

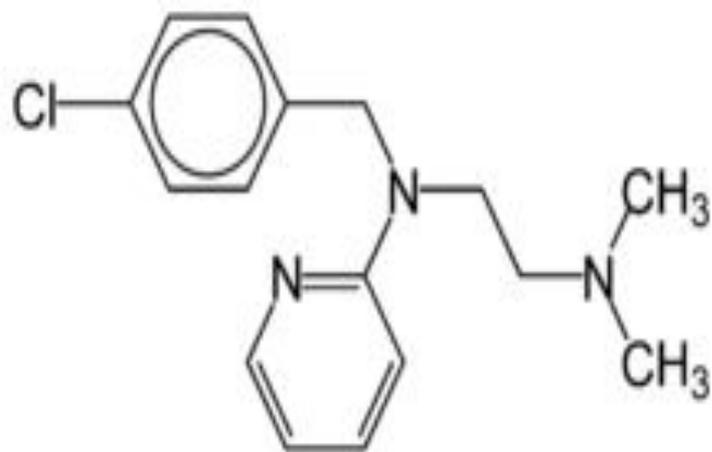
СУПРАСТИН

Фармакологическое действие-

противоаллергическое, антигистаминное, холинолитическое, седативное, снотворное, спазмолитическое.

- **Блокирует гистаминовые H₁-рецепторы и м-холинорецепторы.**
- **Ослабляет спазмогенное действие гистамина на гладкую мускулатуру бронхов и кишечника, уменьшает его гипотензивный эффект и влияние на проницаемость сосудов.**
- **Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций немедленного типа.**
- **Оказывает противозудное, седативное и снотворное действие.**
- **Обладает умеренной периферической холинолитической и спазмолитической активностью.**

ХЛОРОПИРАМИН (СУПРАСТИН)



Супрастин известен более сорока лет. Препарат зарекомендовал себя как универсальное, надежное и эффективное средство. Клинически доказано, что Супрастин действует быстрее других антигистаминных препаратов – уже в течение 10-20 минут после приема.



Супрастин является одним из многих гистаминблокаторов, разрешенным к применению у малышей с одного месяца жизни, и рекомендован «Союзом педиатров России».

Благодаря своей скорости и безопасности, Супрастин включен в список жизненно важных ЛС. Супрастин также входит в перечень обязательных лекарственных средств для бригад «скорой медицинской помощи».

Супрастин завоевал национальную премию «Товар года»(РФ-2012г.)

По данным компании «Фармэксперт» (МАТ, август 2012), в 2012 году Супрастин стал абсолютным лидером продаж среди 70 антигистаминных препаратов различных спектров, обойдя всех конкурентов по объемам продаж как в деньгах, так и в упаковках. При этом популярность «Супрастина» среди населения уверенно растет, продажи в упаковках в текущем году возросли на 12%, что на 3% выше, чем темп роста всего сегмента антигистаминных препаратов в России.

ОТРАСЛЕВЫЕ СТАНДАРТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ (МЗ РБ, 2003)

Ангioneвротический отек (Гигантская крапивница)

- Устранение контакта с аллергеном
- Гипоаллергенная диета
- Энтеросорбенты (активированный уголь, белосорб в возрастных дозах) - 3-4 нед.

● Антигистаминные средства:

Легкое течение: хлоропирамин до года 1/4 табл., 1-6 лет 1/3 табл., 6-14 лет 1/2 табл. 2-3 р/дн. - 5-7 дн. или лоратадин детям от 2-12 лет – 5 мг, старше 12 лет – 10 мг, внутрь 1 р/дн. - 1-2 мес.

Средней тяжести: хлоропирамин до года 0,1-0,25 мл 2% р-ра, 1-4 года 0,3 мл, 5-9 лет 0,4-0,5 мл, 10-14 лет 0,75-1,0 мл в/м 1-2 р/дн. - 5-7 дн.

Тяжелое течение: хлоропирамин в/м (см. выше), при неэффективности – в/м или в/в преднизолон в дозе до 1 мг/кг - 1-3 дня

21. Анафилактический шок

21.7. Антигистаминная терапия:

- ввести в/в (или в/м) 2% раствор хлоропирамина (супрастина) из расчета детям до года 0,1-0,25 мл, 1-4 года 0,3 мл, 5-9 лет 0,4-0,5 мл, 10-14 лет 0,75-1

22. Острая крапивница, отек Квинке, многоформная экссудативная эритема, токсидермия, синдром Лайелла, Стивенса-Джонсона

22.2. При острой крапивнице ввести один из антигистаминных препаратов:

- **2% раствор хлоропирамина в/м из расчета детям до года 0,1-0,25 мл, 1-4 года 0,3 мл, 5-9 лет 0,4-0,5 мл, 10-14 лет 0,75-1 мл;**
- **при генерализованной крапивнице, при отеке в области головы и шеи, стенозе гортани - хлоропирамин ввести в той же дозе в/в медленно на 0,9% растворе NaCl.**

Нежелательные побочные эффекты антигистаминовых ЛС 1-го поколения

1. Недостаточно высокая специфичность и сродство к гистаминовым рецепторам 1 типа.
2. Седативное и снотворное действие.
3. Негативное действие на ЦНС (нарушение координации, головокружение, снижение концентрации внимания).
4. М-холинергическое (атропиноподобное) действие.
5. Кратковременность действия и необходимость многократного применения в течение суток.
6. Развитие тахифилаксии.

Ограничения клинического использования антигистаминовых препаратов 1-го поколения

- 1. Астено-депрессивный синдром.**
- 2. Бронхиальная астма, глаукома.**
- 3. Спастические явления в пилорической или дуоденальной областях.**
- 4. Атония кишечника и мочевого пузыря.**
- 5. Все виды деятельности, требующие активного внимания и быстрой реакции.**

Современные критерии идеального H-1-блокатора гистамина (1)

Фармакокинетика

- Быстрое начало действия
- Всасывание не зависит от приема пищи
- Не нуждается в печеночном метаболизме
- Эффективный контроль над всеми симптомами в течение 24 час.
- Отсутствие лекарственных взаимодействий
- При нарушении функции почек и печени, а также у пожилых пациентов, нет необходимости корректировать дозу
- Не наблюдается кумуляции
- Не развивается толерантность

Современные критерии идеального H-1-блокатора гистамина (2)

Фармакодинамика

- Имеет высокую специфичность к H-1-рецепторам гистамина
- Обладает противовоспалительной активностью
- Не проникает через ГЭБ и не обладает седативным действием
- Не оказывает влияния на сердечную деятельность
- Имеет удобный режим дозирования

Minimal Persistent Inflammation



«Минимальное персистирующее воспаление»

Является одним из ключевых понятий в
аллергологии!!!

Его определяют как воспалительный процесс, который постоянно протекает (даже при полном отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергией, подвергающихся воздействию аллергенов. Минимальное персистирующее воспаление характеризуется инфильтрацией воспалительными клетками (эозинофилами и нейтрофилами), а также экспрессией молекул адгезии.

Таким образом, симптомы аллергии не могут рассматриваться как единственный маркер аллергического воспаления.

Антигистаминные ЛС и стабилизаторы мембран ТК, включенные в протокол МЗ РБ (2014 г.)

II поколение и метаболиты

Цетиризин: Внутрь в возрасте 6 мес – 1 год по 2,5 мг 1 раз в сутки, 1-2 года по 2,5 мг 2 раза в сутки, 2-6 лет по 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 1 раз в сутки, 6-12 лет по 5 мг 2 раза в сутки или 10 мг 1 раз в сутки, с 12 лет по 10 мг 1 раз в сутки.

Лоратадин: Внутрь 1 раз в сутки детям 2-12 лет с массой менее 30 кг 5 мг, с массой тела более 30 кг 10 мг, > 12 лет 10 мг.

Дезлоратадин: Внутрь 1 раз в сутки в возрасте 6 мес- 5 лет по 1,25 мг, 6-11 лет по 2,5 мг, старше 12 лет по 5 мг.

Эбастин: Внутрь 1 раз в сутки детям 6-12 лет 5 мг, 12-15 лет 10 мг, старше 15 лет 10-20 мг.

Фексофенадин: Внутрь детям 6-12 лет 60 мг в 1 или 2 приема, старше 12 лет 120-180 мг в 1 прием.

Левоцетиризин: Внутрь в возрасте 2-6 лет по 1,25 мг 2 раза в сутки, старше 6 лет по 5 мг 1 раз в сутки.

Антигистаминовые ЛС 2-го поколения

Loratadine (Кларитин)	10 мг 1р/сут
Cetirizine (Парлазин)	10 мг 1р/сут
Ebastine (Кестин)	10 мг 1р/сут
Desloratadine (Эриус)	5 мг 1р/сут
Levocetirizine (Парлазин-Нео)	5 мг 1р/сут
Fexofenadine (Телфаст)	120-180 мг 1р/сут

Cetirizine

ПАРЛАЗИН (PARLAZIN)

Фармакологическое действие

- Избирательный блокатор гистаминовых H1-рецепторов.
- По сравнению с другими антигистаминными средствами цетиризин имеет менее липофильные группы, присоединенные к боковой цепи этиламина, что снижает его поступление в ЦНС, повышает избирательность по отношению к гистаминовым H1-рецепторам, а также уменьшает побочные эффекты, связанные с холиноблокирующей активностью

РАННЯЯ ФАЗА
вазодилатация
отек, эритема

Парлазин®
(Цетиризин)

ПОЗДНЯЯ ФАЗА
миграция эозинофилов,
нейтрофилов
воспалительный инфильтрат

ГИСТАМИН

ТУЧНАЯ
КЛЕТКА

ФАТ
ЭХФ

другие медиаторы

АНТИГЕН

Cetirizine

ПАРЛАЗИН (PARLAZIN)

- Препарат угнетает миграцию эозинофилов и ингибирует факторы хемотаксиса эозинофилов.
- В значительной степени уменьшает накопление эозинофилов в коже, а также кожную разрешающую реакцию на гистамин, оцениваемую по размерам волдыря и гиперемии.
- Кроме того, препарат угнетает и другие клетки воспалительного инфильтрата (в т.ч. нейтрофилы).
- Парлазин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противозэкссудативным действием.
- Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазм гладкой мускулатуры.
- Действие препарата начинается через 20 мин после приема, максимальный эффект развивается через 1 ч, продолжительность действия - 24 ч!!!

**Длительные курсы терапии
цетиризином могут снизить
риск сенсibilизации у детей,
предрасположенных к
аллергии, что было доказано
МЕЖДУНАРОДНЫМ ПИЛОТНЫМ
ИССЛЕДОВАНИЕМ
ETAC!!!
(Early Treatment Atopic Child)**

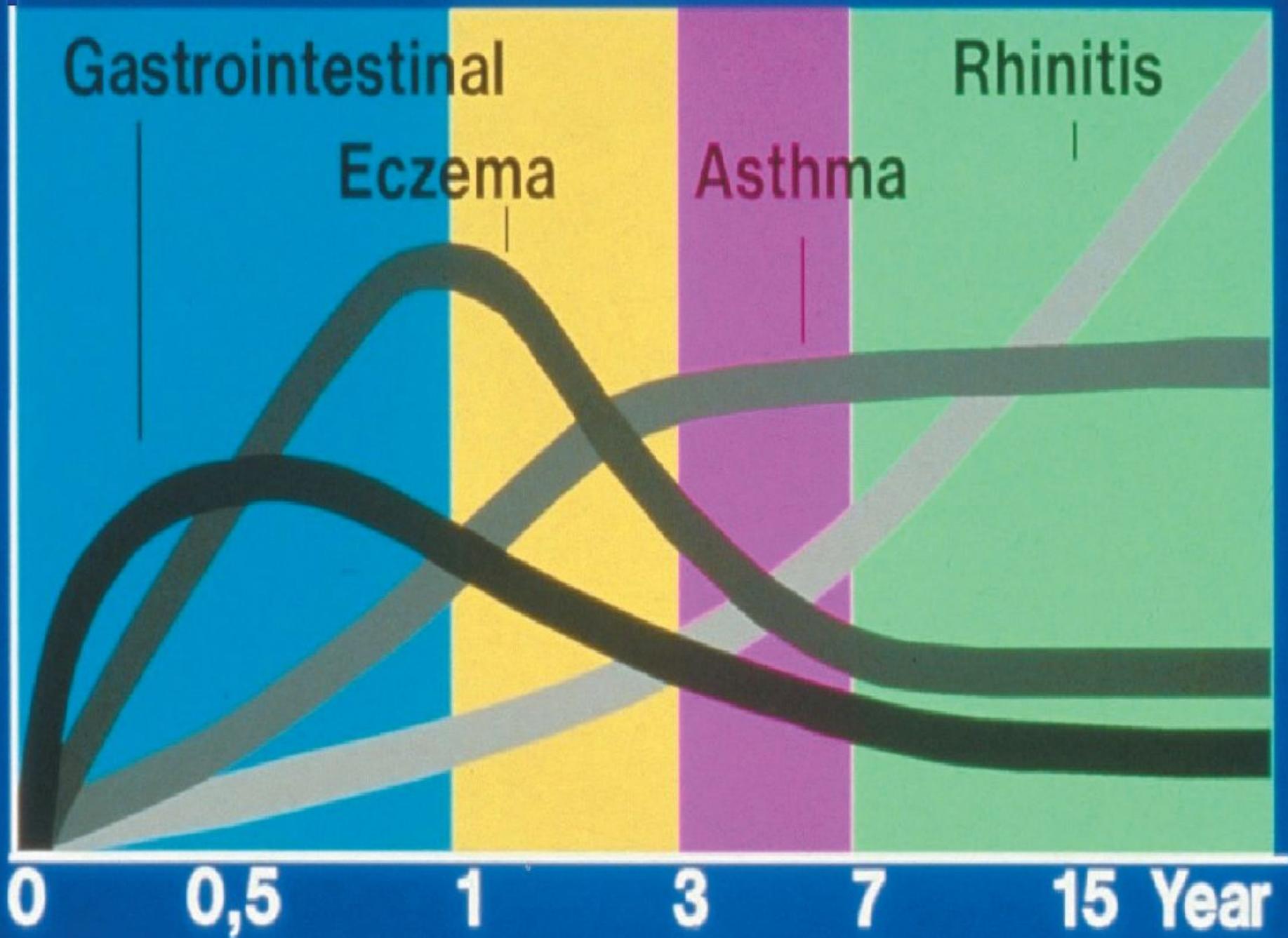
Атопический (аллергический) марш

- Атопический (аллергический) марш, начинающийся в раннем детстве и зачастую сопровождающий человека в течение всей жизни, является глобальной медико-социальной проблемой.
- Термин «аллергический марш» подразумевает этапность развития сенсibilизации и трансформации клинических проявлений аллергии в зависимости от возраста у ребенка с атопией.
- Атопический дерматит (АД) начинается преимущественно на первом году жизни и является первым проявлением атопических заболеваний.
- Дерматореспираторный синдром формируется у детей первых лет жизни, атопический дерматит при этом предшествует развитию аллергического ринита и бронхиальной астмы.



Mygind N. et. al. Essential Allergy, 1996

ETAC (Early Treatment of the Atopic Child), Allergy Clin Immunol, 1999



Gastrointestinal

Eczema

Asthma

Rhinitis

0 0,5 1 3 7 15 Year

В исследовании ЕТАС, исходя из свойств цетиризина, сделаны следующие выводы:

- Возможно предотвращение развития астмы у детей с атопическим дерматитом сенсibilизированных к аэро-аллергенам (пыльца трав, клещи домашней пыли).
- Цетиризин - наиболее безопасный для детей препарат в группе антигистаминных средств!!!
- Терапия цетиризином снижает потребность в применении местных гормональных препаратов при атопическом дерматите
- Уменьшается частота обострений, крапивницы и потребность в дополнительной антигистаминной терапии
- У детей, получающих терапию не выявлено значительных изменений со стороны поведения, когнитивной функции и психомоторного развития.

4. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической иммунологической общности всех этих заболеваний (АД, БА, АР) и позволяют трактовать различные варианты их сочетаний как единую

«атопическую болезнь».

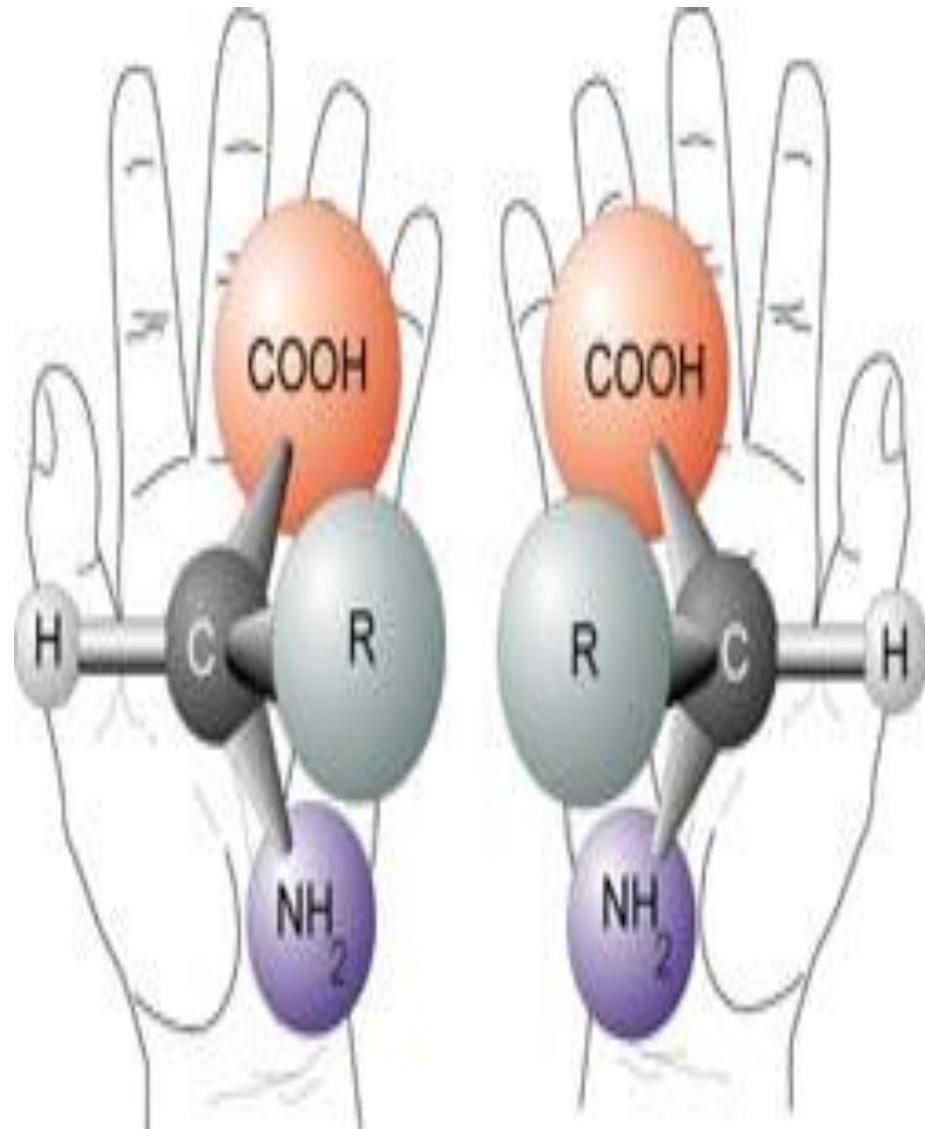
Поиск препаратов с антигистаминным эффектом, начатый в сороковые годы XX века, продолжается до настоящего времени, и исследовательский интерес сфокусирован на полифункциональных характеристиках препаратов нового поколения, которые объединяют в себе антигистаминную, противоаллергическую и противовоспалительную активность.



ЧТО ТАКОЕ ИЗОМЕРИЯ?

Изомерия

(от др.-греч. ἴσος — «равный», и μέρος — «доля, часть») — явление, заключающееся в существовании химических соединений (изомеров), одинаковых по составу и молекулярной массе, но различающихся по строению или расположению атомов в пространстве и, вследствие этого, по своим свойствам.

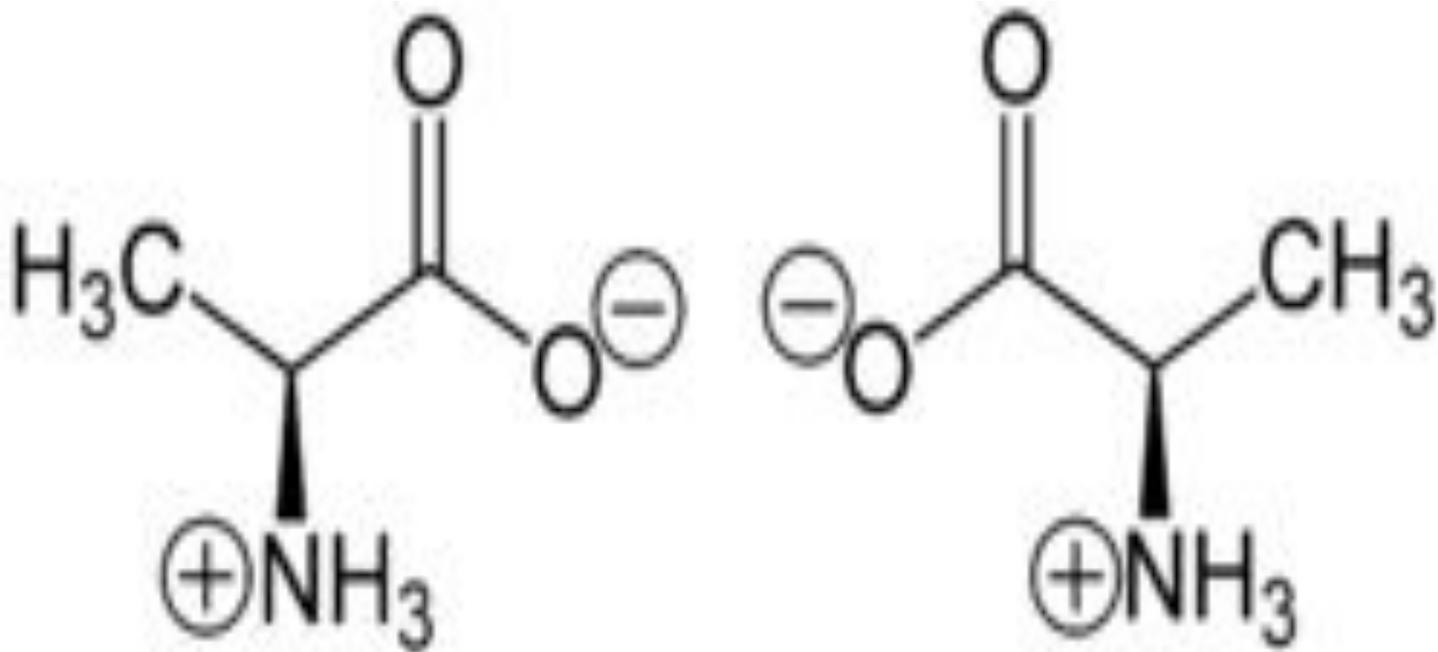


ОПТИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЯ

Оптическая изомерия наблюдается у веществ, проявляющих оптическую активность, то есть способных вращать плоскополяризованный световой луч.

Вещества, отклоняющие плоскость поляризации луча вправо, называются правовращающими, влево — левоовращающими.

Оптическая стереоизомерия (хиральность) присуща примерно 2/3 всех молекул, существующих в природе. Две формы, которые относятся друг к другу как предмет к своему зеркальному изображению, называют зеркальными изомерами, или энантиомерами.



Основная фармакологическая активность рацемических лекарственных препаратов обычно связана с действием лишь одного энантиомера. Второй или обладает менее выраженной активностью, или совсем неактивен, или проявляет другие фармакологические эффекты.



Лишь 15% синтетических препаратов, находящихся на европейских рынках, производится в виде отдельных стереоизомеров, остальные 85% представляют собой смеси изомеров.

В то же время современные методы позволяют получать в чистом виде конкретные изомеры и выбирать из них те, которые обладают наиболее выраженными эффектами и (или) наименьшей токсичностью.

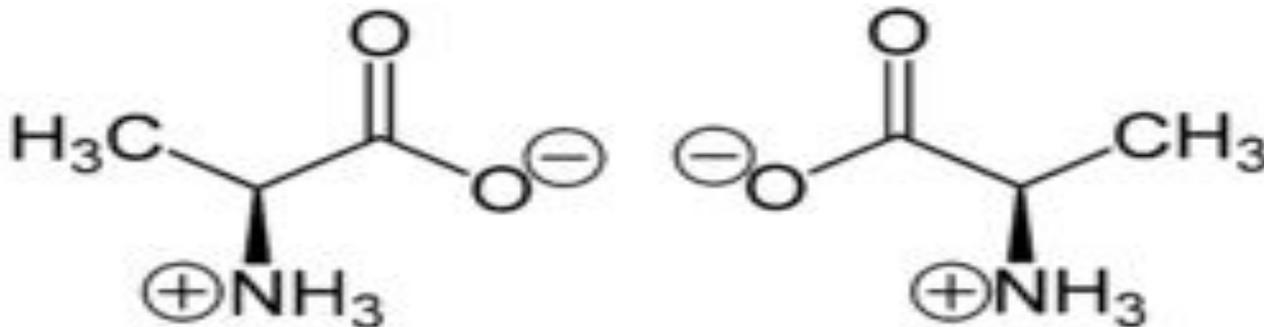


ПРИМЕРЫ РАЗЛИЧНЫХ СВОЙСТВ ИЗОМЕРОВ ЛС

Левовращающий

Правовращающий

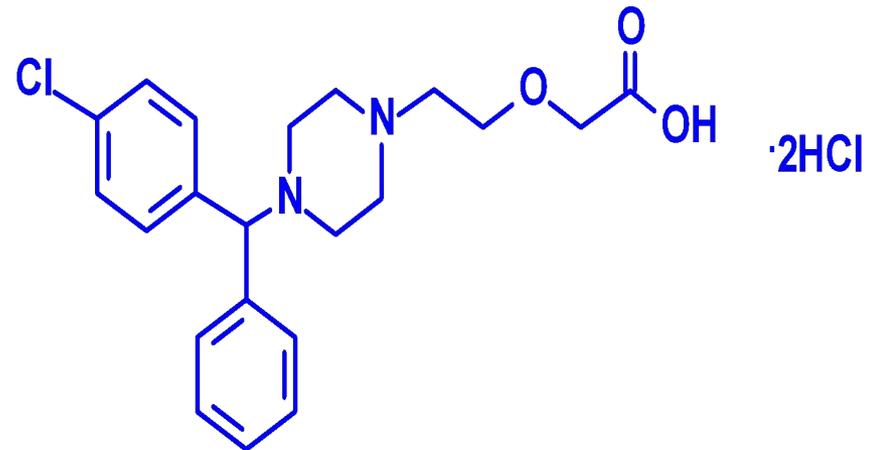
- Седативн.действие -Морфин- Такого эффекта нет
- Противовосп.дейст. -Ибупрофен- Ульцерогенное
- Спазмолит.дейст. -Сальбутамол- Бронхоконстрикт.
- Седативн.действие -Талидомид- Тератоген
- Леч.паркинсонизма -Леводопа- Такого эффекта нет
- Лечение малярии -Хинин- Антиаритмич.эффект



ДЛЯ ПРАКТИКИ ВРАЧАМ ВАЖНО ЗНАТЬ, ЧТО:

- Все белки организма человека состоят из левоовращающих аминокислот
- Все рецепторы приспособлены к восприятию левоовращающих молекул
- Лекарственные препараты как правило являются смесью двух форм D-L-изомеров
- Но в этом случае терапевтическую функцию выполняет только одна!!!

На протяжении многих лет было известно, что цетиризин - это рацемическая смесь двух изомеров, левоцетиризина и декстроцетиризина. Также было известно, что гистаминовый рецептор I типа - стереоселективная структура, и преимущественно связывает только один из изомеров.



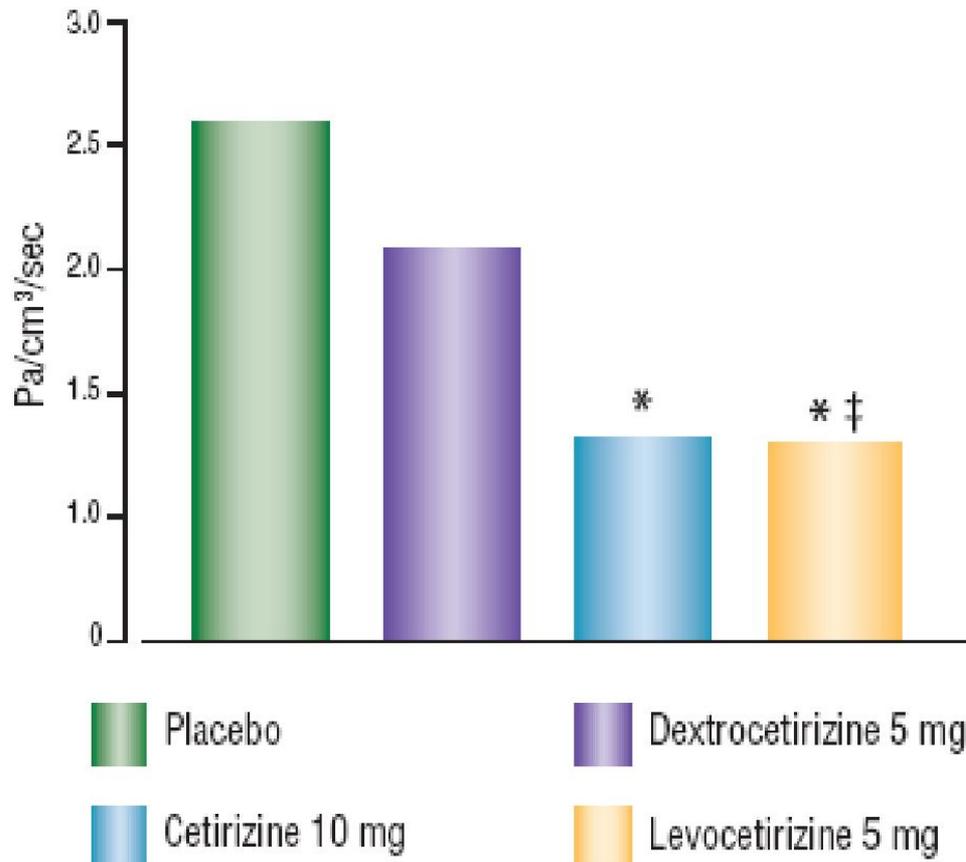
В рацемической смеси цетиризина «работает» только левоцетиризин

Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование (Wang DY et al., 2001)

□ 24 здоровых добровольца

□ Оценка через 4 часа после приема препарата

□ На рис. представлены результаты риноманометрии после назального провокационного теста с ГИСТАМИНОМ



Преимущества левоцетиризина можно
объяснить, рассматривая его
свойства с точки зрения
стереохимии



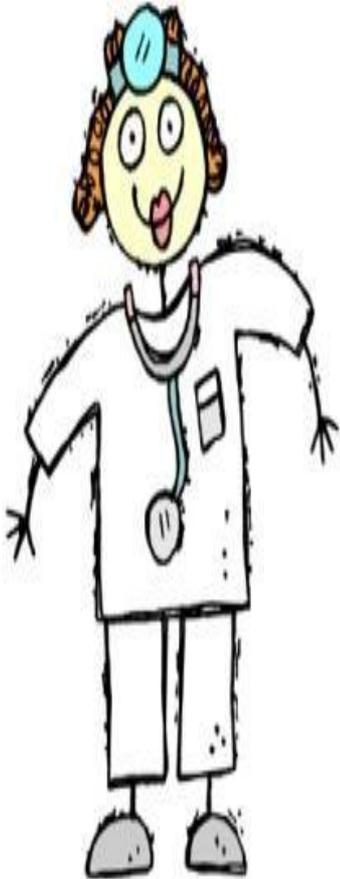
**Среди всех антигистаминных
средств левоцетирозин является
единственным, в строении которого
учитывается пространственное рас-
положение атомов в молекуле!!!**

Левоцетиризин – основные эффекты (1):



- селективность связывания с H1-рецептором у препарата в 2 раза выше, чем у цетиризина; примечательно, что эффективность данного ЛС при лечении любых видов аллергии также превосходит такую цетиризина в 2 раза;
- не связывается с мускариновыми рецепторами;
- в терапевтических дозах не проходит через гемато-энцефалический барьер;

Левоцетиризин – основные эффекты (2):



- после приема первой дозы у 50% пациентов эффект наступает через 12 мин, спустя 1 ч – у 55% пациентов;
- **блокирует как раннюю, так и позднюю фазу аллергической реакции (противовоспалительный эффект);**
- **уменьшает продукцию лейкотриенов;**
- **подавляет инфильтрацию эозинофилов;**

Левоцетиризин – основные эффекты (3):



- подавляет продукцию цитокинов и адгезивных молекул;
- не взаимодействует с системой цитохрома P450 (возможен одновременный прием с макролидами и противогрибковыми препаратами);
- не приводит к развитию толерантности при длительном применении (до 18 мес);
- обладает выраженным противо-зудным эффектом.

Левоцетиризин – основные эффекты (4):

- Доказано, что в организме человека левоцетиризин не подвергается инверсии, т. е. не происходит образования декстроцетиризина, что говорит о стабильности вещества.
- Левоцетиризин обладает в 600 раз большей избирательностью к H1-гистаминовым рецепторам, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре.



Зависимость распределения вещества в организме от «объема распределения»

- Если объем распределения равняется 0.5 л/кг - лекарственное вещество полностью распределяется только в плазме крови, потому что в организме 5% приходится на кровь.
- Если объем распределения составляет 40-60 л/кг - препарат распределяется в жидкой части организма (в плазме и внутриклеточно в тканях).
- Если объем распределения больше 100 л/кг - вещество задерживается в тканях.

Для антигистаминных рецепторов «идеальным» является объем распределения от 0,1 до 0,6 л/кг

Парлазин Нео - препарат с самым низким объемом распределения

Название химического вещества	Объем распределения
Левоцетиризин (<u>Парлазин Нео</u>)	0,4
Цетиризин	0,8
Фексофенадин	5,6
Дезлоратадин	49

«Оккупация рецепторов»

Показатель, определяющий долю рецепторов, с которыми взаимодействуют антигистаминные препараты, получил в фармакологии название «оккупация рецепторов».

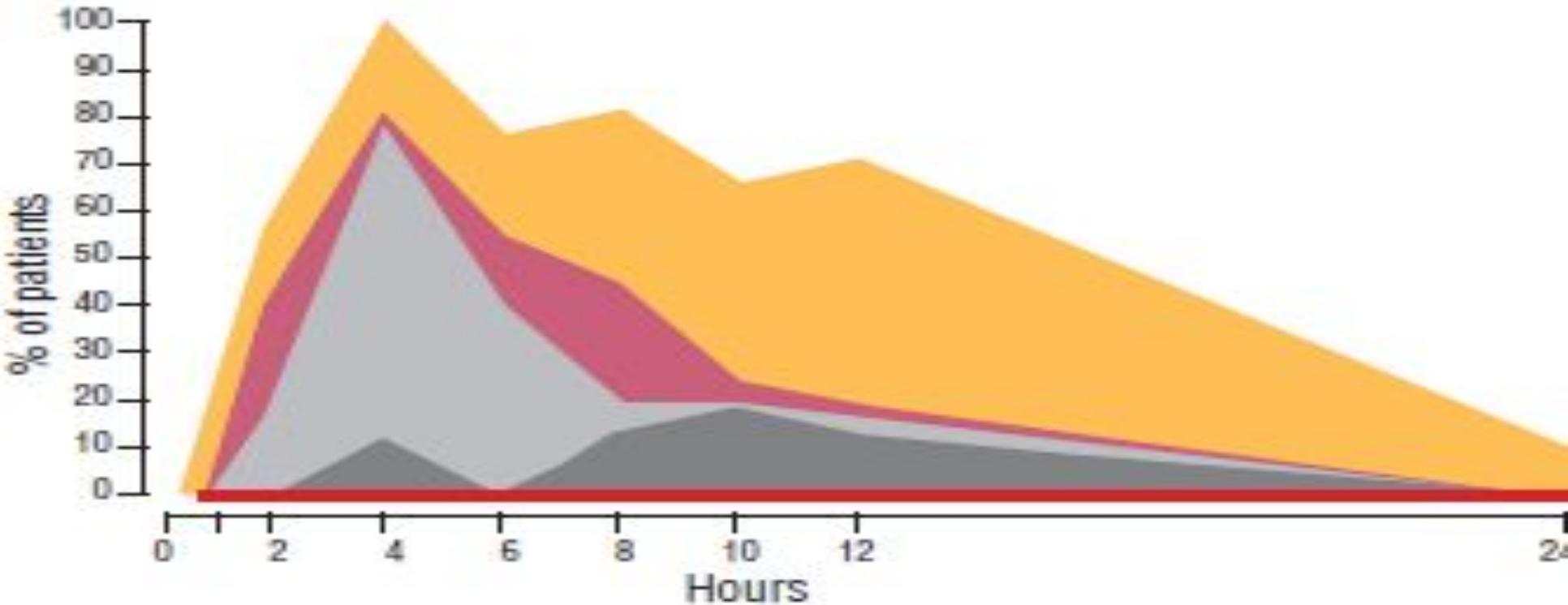
Так, левоцетиризин обладает способностью оккупировать 90% H₁-гистаминовых рецепторов через 4 ч после применения, а через 24 ч — 57% этих рецепторов.

В то же самое время оккупация H₁-гистаминовых рецепторов при применении препаратов дезлоратадина через 4 ч после приема составляет 71%, а через 24 ч — 43% (Gillard M. et al., 2005).

ЛЕВОЦИТЕРИЗИН

- ⊕ Является более сильным противоаллергическим средством в сравнении с цетиризином.
- ⊕ Как показали результаты исследований, сила и продолжительность связывания декстроцетиризина с H1-гистаминовыми рецепторами ниже, чем у левоцетиризина (Gillard M. et al., 2002).
- ⊕ То есть декстроцетиризин такой же конкурентный ингибитор гистамина, как и левоцетиризин.
- ⊕ Поэтому после приема препаратов цетиризина молекулы левоцетиризина вынуждены конкурировать за связь с H1-гистаминовыми рецепторами не только с гистамином, но и с декстроцетиризином, а такая ненужная конкуренция значительно снижает эффективность блокирования этих рецепторов.

Удельный вес пациентов с максимальным ингибированием (>95%) уртикарной реакции в зависимости от времени
Исследование Grant AJ(2002)



Fexofenadine 180 mg

Mizolastine 10 mg

Ebastine 10 mg

Loratadine 10 mg

Levocetirizine 5 mg

Парлазин Нео (левоцетиризин) - больше, чем антигистаминный препарат

Антигистаминный

```
graph TD; A[Антигистаминный] --> B[Парлазин Нео]; B --> C[Антиаллергический]; B --> D[Противовоспалительный];
```

Парлазин
Нео

Антиаллергический

Противовоспалительный

Дозировка Парлазина Нео

капли

Rp. Sol. Parlazin Neo 20 ml
D.t.d. №1

S. По 5 капель 2 раза в день
(дети 2 года – 6 лет).

По 20 капель 1 раз в день
(дети старше 6 лет
и взрослые).



Rp. Parlazin Neo 0,005
D.t.d. №14 (№7) in tab.

S. Внутрь по 1 таблетке в день.

таблетки

Парлазин Нео

(левоцетиризин)

Таблетки
для взрослых
5 мг №14

Капли
для детей с 2-х лет
20 мл (5 мг/мл)





Парлазин® Нео

Безопасен у детей с 6 месяцев¹

Исследование	Количество пациентов	Количество центров
Фармакокинетика	181	1
Безопасность	69	25
Безопасность	173	29

1. FDA Pediatric Study Characteristics through January 2011



Обобщая все вышесказанное, следует заключить, что выявление фармакокинетических и фармакодинамических особенностей отдельных изомеров открывает НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ совершенствования известных ЛС, по сути, становится одним из приоритетных направлений развития клинической фармакологии настоящего и будущего.



Некоторые практические подходы к применению антигистаминовых ЛС (1)

- Острая крапивница. H-1-блокаторы быстро уменьшают высыпания и зуд. Особенно хороший результат при острой крапивнице аллергической этиологии.
- При отеке Квинке обязательна инъекция антигистаминного ЛС (супрастина или тавегила) в сочетании с мочегонными и глюкокортикоидами.
- При хронической крапивнице – базисная терапия антигистаминных ЛС 2-го поколения.
- При токсидермии антигистаминные ЛС применяют с целью уменьшения зуда.

Некоторые практические подходы к применению антигистаминовых ЛС (2)

- При развитии сывороточной болезни и наличии крапивницы.
- При анафилактическом шоке хлоропирамин может быть применен после инъекции адреналина и глюкокортикоидов при повышении АД.
- В комбинации с другими препаратами H-1-блокаторы применяются для предупреждения осложнений при гемотрансфузиях, рентгенконтрастных исследованиях.
- При атопическом дерматите антигистаминные ЛС применяют с целью уменьшения зуда, часто мучительного, как эквивалента боли.

Немного истории

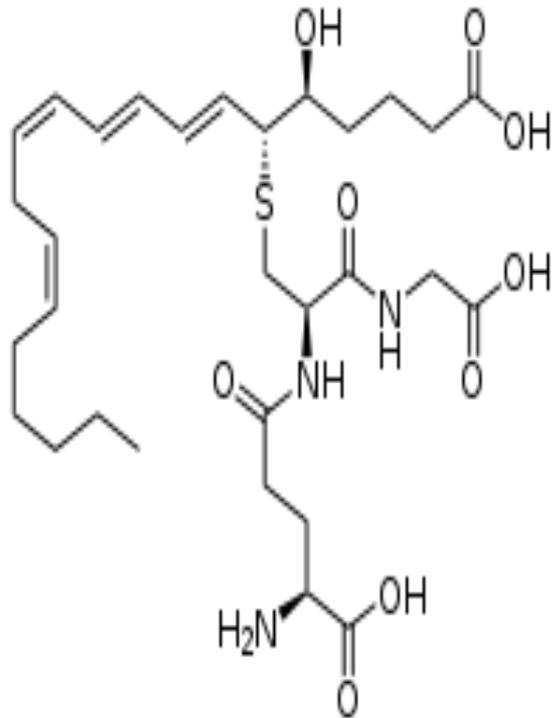
В 1979 г. Бенгт Самуэльсон с коллегами раскрыл новую группу метаболитов арахидоновой кислоты, образующихся липоксигеназным путем из лейкоцитов. Эти компоненты стали именовать лейкотриенами (ЛТ).



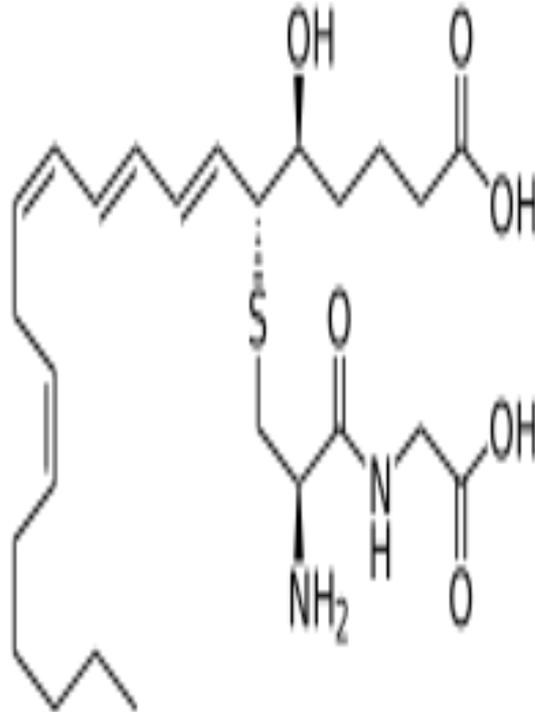
Вскоре было обнаружено, что медленно реагирующая субстанция анафилаксии (SRS-A), открытая ранее, состоит из трех цистеинилсодержащих лейкотриенов: ЛТС₄, ЛТД₄ и ЛТЕ₄

Медленно реагирующее вещество анафилаксии (SRS-A)

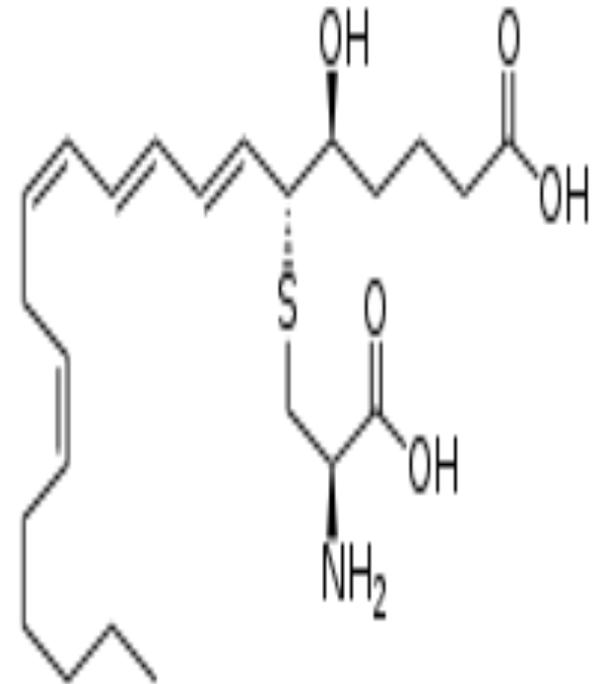
▼ LTC₄



▼ LTD₄



▼ LTE₄

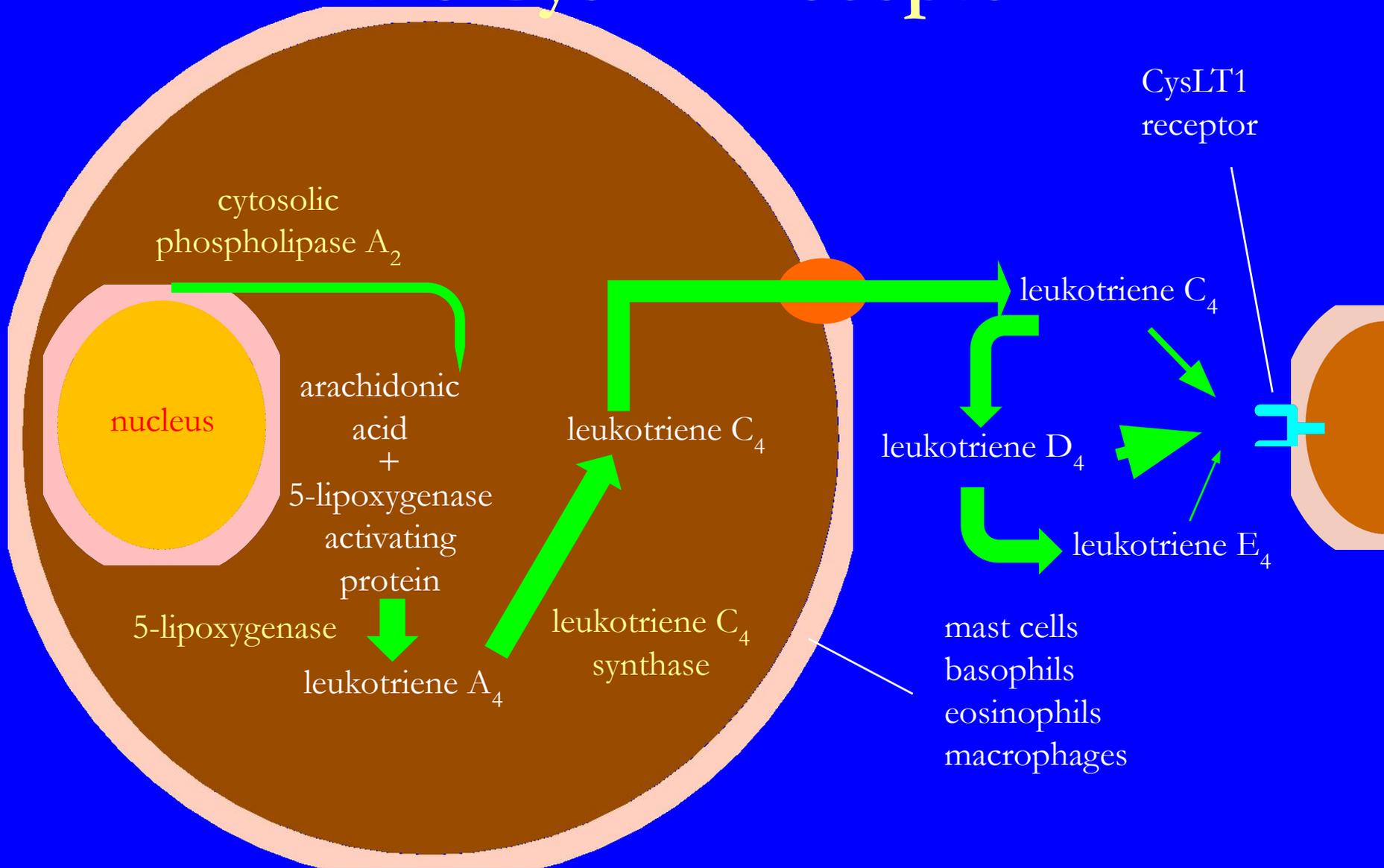


Образование липоксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты



ЛТЕ4

Cysteinyl-leukotriene production and the CysLT1 receptor



Лейкотриены синтезируются под воздействием специфических стимулов:

- Иммуноглобулинов E;
- Иммуноглобулинов G;
- Эндотоксинов;
- Факторов фагоцитоза.

Лейкотриены (ЛТ) являются жирными кислотами.

ЛТ вырабатываются тучными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, мононуклеарами, базофилами.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

- ▲ Лейкотриены (ЛТ), как сейчас установлено, играют большую роль в развитии широкого спектра воспалительных заболеваний, включая астму, аллергический ринит, атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз и рак.
- ▲ Есть веские основания полагать, что существуют значительные генетические особенности метаболизма ЛТ, приводящие к возникновению астмы и аллергии и обуславливающие фармакологический ответ на лечение новым классом ЛС – антагонистами лейкотриеновых рецепторов (модификаторами лейкотриенов).

ОСНОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

ЭЙКОЗАНОИД	БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
<p><u>SRS-A:</u></p> <p>▼</p> <p>ЛТС4</p> <p>ЛТД4</p> <p>ЛТЕ4</p>	<ul style="list-style-type: none">✓ Вызывают бронхоконстрикцию✓ Усиливают бронхоконстрикторное действие гистамина✓ Повышают секрецию слизи в бронхиальном дереве✓ Вызывают вазоконстрикцию✓ Повышают проницаемость системных сосудов (вследствие сокращения терминальных артериол и дилатации венул)✓ Повышают проницаемость мелких сосудов✓ Участвуют в иммунных реакциях

▲ Оказалось, что цистеиниловые ЛТ обладают наиболее сильным констрикторным действием на гладкую мускулатуру бронхов in vitro, до 1000 раз более сильным, чем гистамин, и вызывают другие эффекты, характерные для БА, такие как тканевой отек, секреция слизи, стимуляция клеточной инфильтрации ткани легкого, что позволило отнести цистеиниловые ЛТ к медиаторам астматической обструкции дыхательных путей.

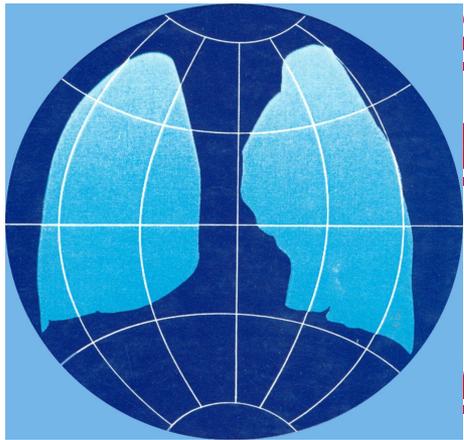
▲ В результате этих наблюдений был открыт новый класс противоастматических препаратов — антилейкотриенов.

Очень важный факт!!!

Следует подчеркнуть тот факт, что с позиций клинической фармакологии подавление синтеза лейкотриенов как важнейших липидных медиаторов аллергии и блокаду их физиологического действия невозможно осуществить с помощью ГКС и антигистаминных препаратов.

Отсюда вытекает непреложное условие новой стратегии рациональной патогенетической терапии АЗ на современном этапе – использование ингибиторов рецепторов ЛТ (синглона)!!!





Среди новых препаратов, контролирующих течение БА, все более заметную роль играют как средство профилактики базисной противовоспалительной терапии играют модификаторы лейкотриенов!!!



Антилейкотриеновые препараты:

МОЖЕМ ЛИ МЫ ИХ НАЗНАЧАТЬ И НАЗНАЧАЕМ ЛИ?

- В Международных рекомендациях по лечению астмы и аллергического ринита (GINA, PRACTALL, ARIA) антилейкотриеновые препараты (ЛТРА) представлены как альтернатива, в определенных клинических ситуациях, назначаемым местно ГКС
- Эффективность и безопасность этих препаратов доказаны в многочисленных исследованиях и более чем 10-летним опытом применения в реальной международной клинической практике

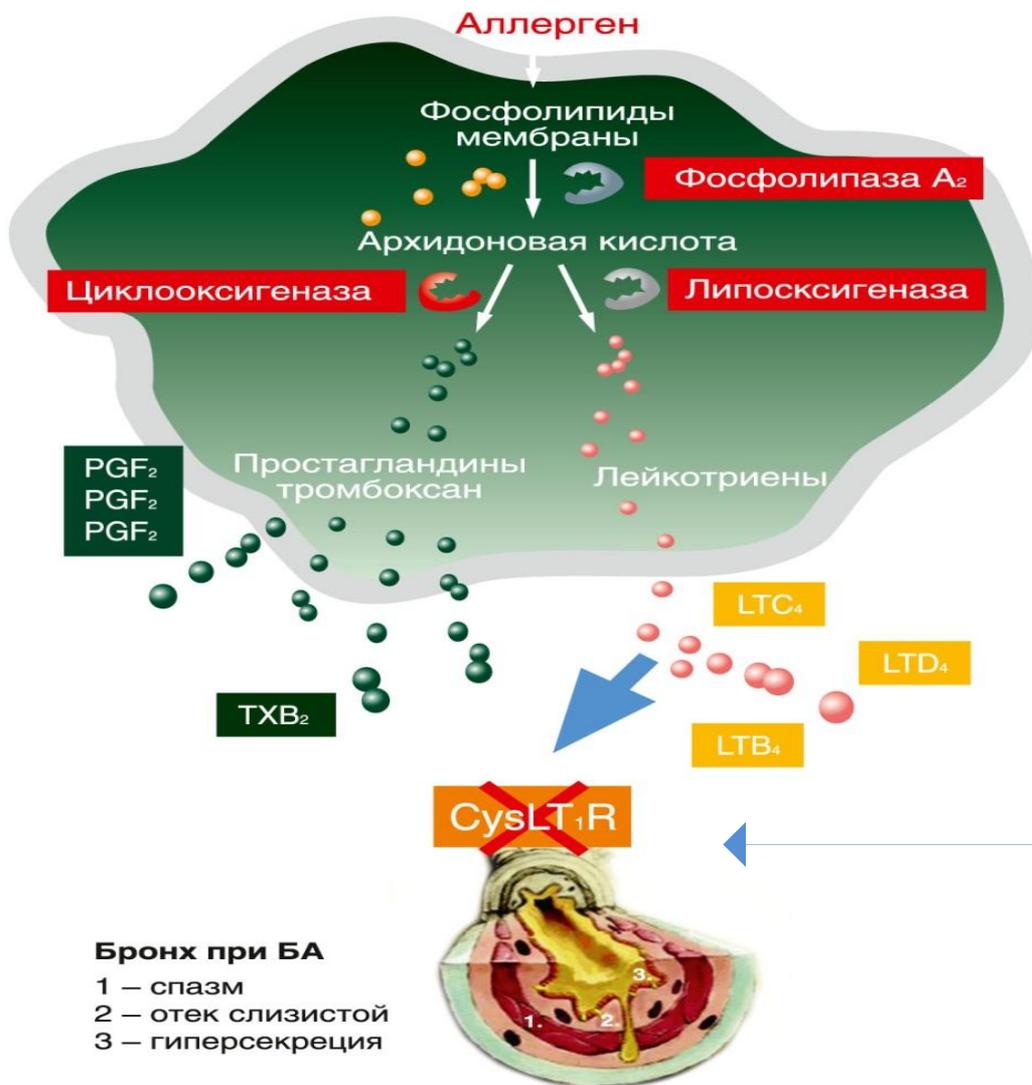


NB!!! Частота назначения ЛТРА в Беларуси является низкой, несмотря на большое число пациентов с БА и АР, которым они показаны!!!

Синглон (Монтелукаст натрия) – блокатор лейкотриеновых рецепторов

- Нестероидный противовоспалительный препарат.
- Ингибитор лейкотриеновых рецепторов на клетках-эффекторах (гладкомышечных, эпителиальных и секреторирующих клетках).
- Предупреждает бронхоконстрикцию, обусловленную физической нагрузкой, вдыханием холодного воздуха и аллергенов, действием аспирина и диоксида серы.

Механизм действия Синглона



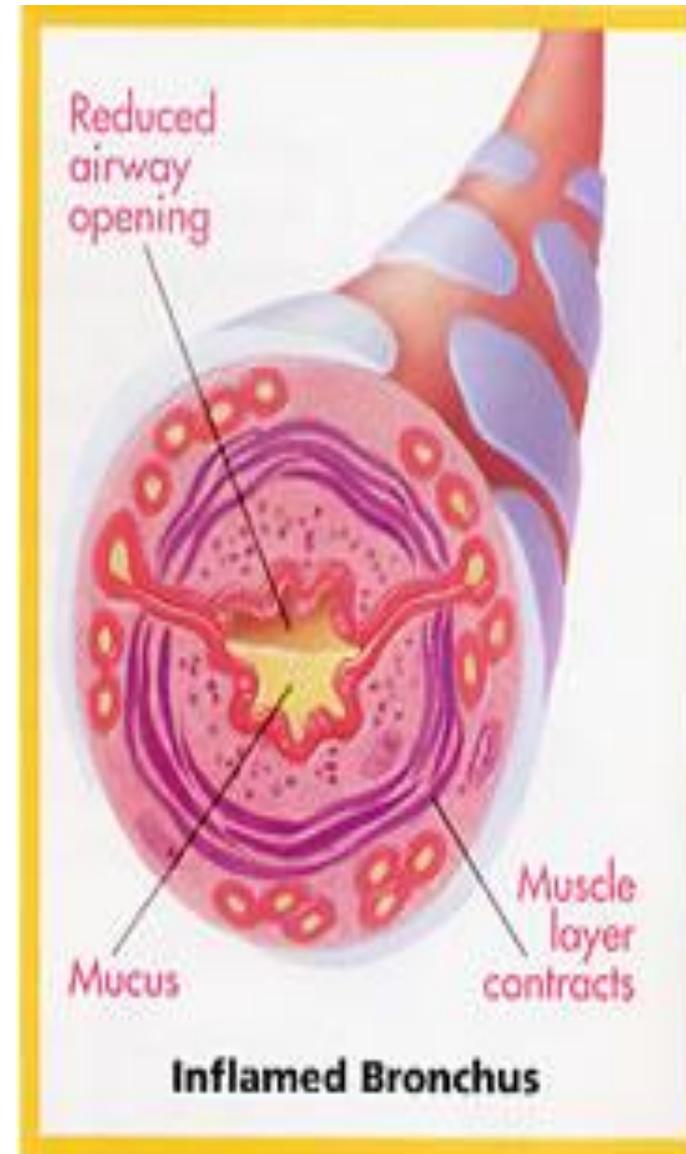
Синглон является
вы-
сокоселективным
ан-тагонистом
лейкотриеновых
рецепторов, что
прерывает каскад
раз-вития
симптомов БА



LTB₄, LTC₄, LTD₄ – лейкотриены
CysLT₁R – рецептор цистеиновых лейкотриенов

Клинические эффекты Монтелукаста (Синглона) при бронхиальной астме

- Предотвращение бронхоспазма
- Бронходилатация
- Уменьшение гиперреактивности и активности воспаления в дыхательных путях
- Уменьшение выраженности симптомов БА, включая кашель
- Улучшение функции легких
- Снижение частоты обострения БА



Монтелукаст и АР

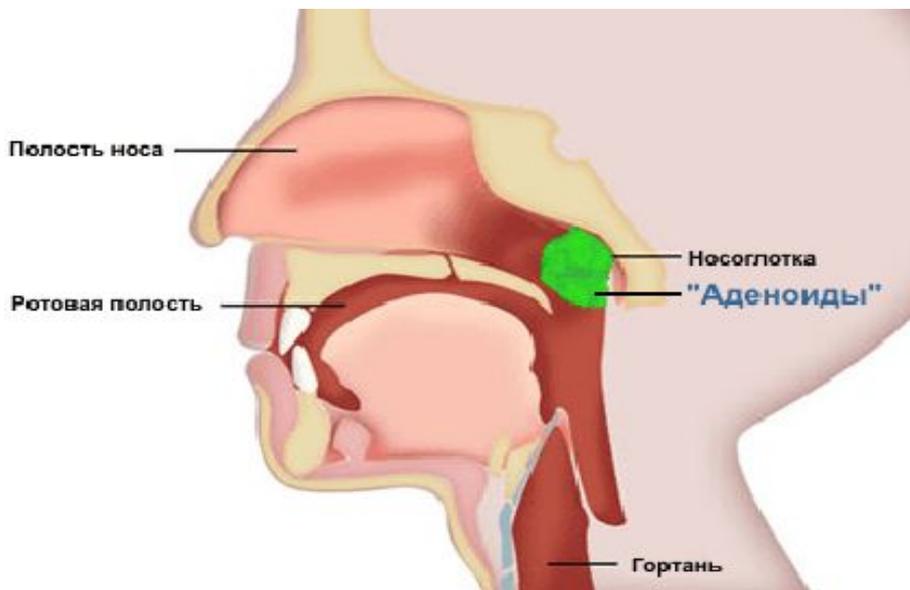
- ⊕ Антагонисты лейкотриеновых рецепторов должны применяться для лечения сезонного АР у детей и взрослых, а также у дошкольников с персистирующим АР. Ряд исследований проведено у пациентов с сезонным АР с применением монтелукаста; результаты сравнивали с плацебо.
- ⊕ Доказана эффективность монтелукаста в отношении всех назальных и глазных симптомов!!!
- ⊕ Комбинированная терапия монтелукастом и цетиризинном, начатая за 6 нед до начала сезона опыления, оказалась эффективной в профилактике симптомов АР; она также уменьшала аллергическое воспаление в слизистой оболочке носа в период контакта с аллергенами.

При АР цистеиниловые лейкотриены в большей степени, чем гистамин способствуют гиперплазии слизистой полости носа. Механизм, посредством которого развивается носовая блокада при АР, как полагают, связан с активацией CysLT-1 рецептора и значительному выделению оксида азота, что приводит к дилатации кровеносных сосудов и скоплению слизи в полости носа с последующей гиперплазией слизистой.

Поэтому пациенты должны получать противовоспалительную терапию не только в период острых клинических проявлений, но и на этапе реабилитации!!!



ЛТ и оксид азота



В связи с блокадой CysLT-1 рецептора и ингибированием активного образования оксида азота блокаторы рецепторов ЛТ стали широко применяться в отоларингологической практике при состояниях, связанных с гиперпластическим процессом слизистой полости носа (полипоз, аденоиды, риносинусит) с целью уменьшения активности процесса.



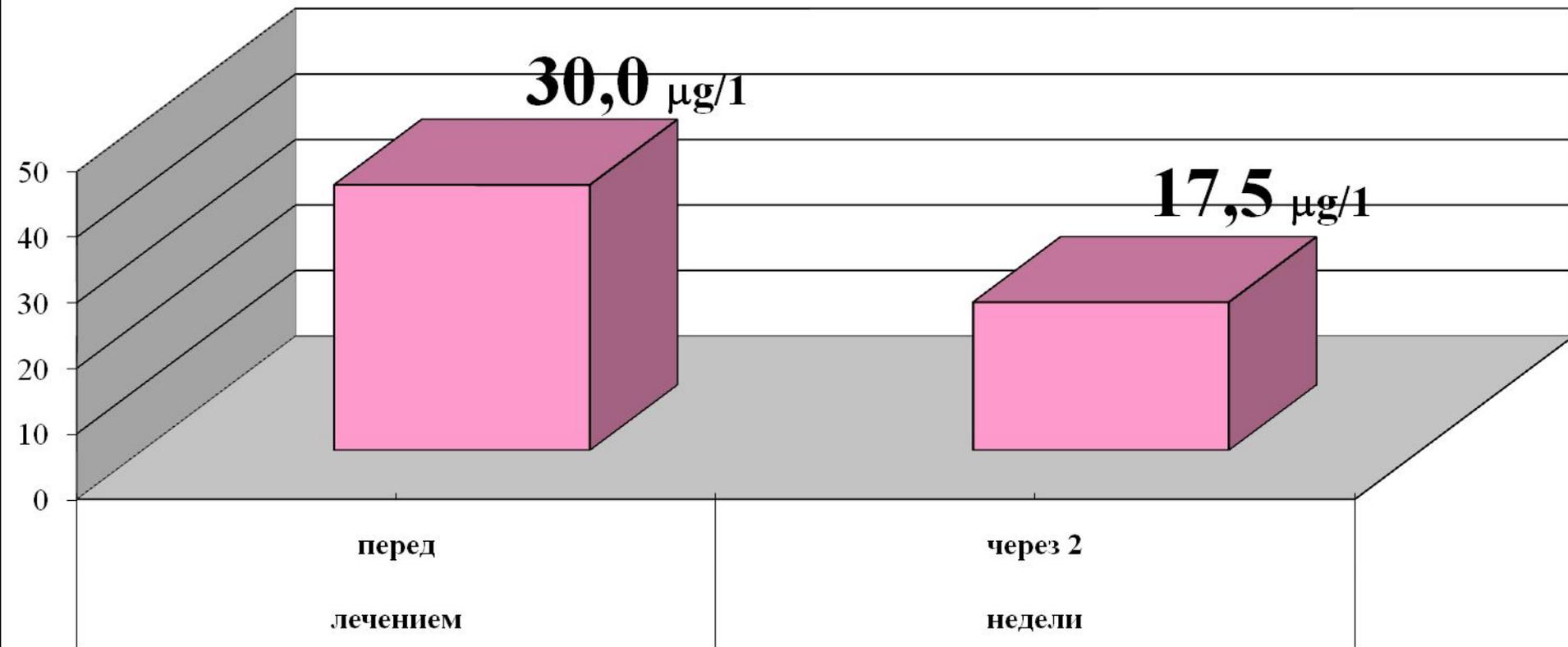
Связь
аллергиче
-ского
ринита и
бронхиа-
льной
астмы



Была многократно подтверждена в крупных исследованиях. Тесная анатомическая и физиологическая взаимосвязь (общность слизистой оболочки, наличие назальнобронхиального рефлекса) верхних и нижних дыхательных путей, результаты иммунологических исследований (единые медиаторы и цитокины аллергических реакций) позволяют заключить, что симптомы АР и БА можно **рассматривать как местное проявление системного воспалительного процесса, который условно называют**

«аллергическим каскадом».

Содержание эозинофильного катионного белка в динамике ($\mu\text{g/l}$)



через 2 недели концентрация ЭКП достоверно понизилась ($p=0,001$, Wilcoxon) в 1,7 раза на фоне терапии монтелукастом

Подход к лечению БА, ориентированный на контроль над заболеванием у детей младше 5 лет (GINA, 2012)

Обучение пациентов
Контроль окружающей среды
 β_2 -агонист быстрого действия по потребности

БА контролируется по мере необходимости β_2 -агонистами быстрого действия

БА частично контролируется по мере необходимости β_2 -агонистами быстрого действия

БА не контролируется или только частично контролируется низкими дозами ИГКС



Выбор базисного препарата

Продолжить применение β_2 -агониста быстрого действия по потребности

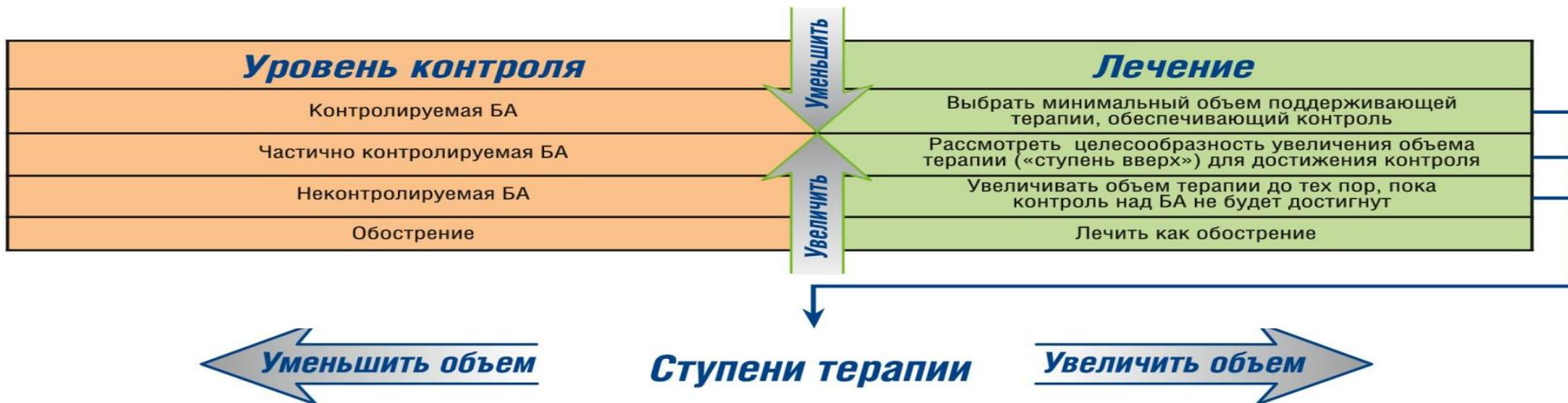
Низкая доза ИГКС

Удвоение низкой дозы ИГКС

Антилейкотриеновый препарат

Низкая доза ИГКС+
+антилейкотриеновый препарат

Подход к лечению БА, ориентированный на контроль над заболеванием у детей старше 5 лет, подростков и взрослых (GINA, 2012)



Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов Контроль окружающей среды				
β_2 -агонист быстрого действия по потребности	β_2 -агонист быстрого действия по потребности			
Варианты препаратов, контролирующих течение заболевания**	Выберите один	Выберите один	Добавьте к терапии ступени 3 один или более	Добавьте к терапии ступени 4 один или оба
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Минимальная возможная доза перорального ГКС
	Антилейкотриеновый препарат*	Средние или высокие дозы ИГКС	Антилейкотриеновый препарат	Антитела к IgE
		Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат	Теофиллин замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + Теофиллин замедленного высвобождения		

Формы выпуска

Режим дозирования

- Таблетки жевательные **4мг №14, №28**
- Таблетки жевательные **5мг №14, №28**
- Таблетки жевательные **10мг №14, №28**

- Дети **2-5 лет** по **1** таблетке **4 мг**
- Дети **6-14 лет** по **1** таблетке **5мг**
- Старше **14 лет** по **1** таблетке **10**

мг

1 раз в сутки - ежедневно,
вечером за 1 час до или 2
часа после приема пищи



**оценка эффективности терапии через 2-3
недели**



Условия для предпочтительного назначения антилейкотриеновых препаратов у детей (Василевский И.В., Скепьян Е.Н.) (1)

- Неправильное выполнение пациентами техники ингалирования ИГКС.
- Наличие фенотипических особенностей системы лекарственного метаболизма (младший возраст, девочки).
- Сопутствующие моменты, приводящие к усилению бронхиальной реактивности при попытке ингаляционной терапии (выраженный негативный паторецепторный механизм).

Условия для предпочтительного назначения антилейкотриеновых препаратов у детей (Василевский И.В., Скепьян Е.Н.) (2)

- **Негативная реакция больных и их родителей к назначению стероидов (стероидофобия), что полностью затрудняет их использование для базисной терапии (нарушение комплаентности).**
- **Наличие БА у детей группы ЧДБ; фенотип пациентов → «вирус-индуцированная астма», «аспириновая астма (триада)».**
- **Астма физического усилия; астма у лиц, занимающихся спортом.**

Условия для предпочтительного назначения
антилейкотриеновых препаратов у детей
(Василевский И.В., Скепьян Е.Н.) (3)

- **Заболевание БА у пациентов с пристрастием к никотину, развитие вторичной стероидной резистентности на фоне воздействия табачного дыма (никотина).**
- **При сочетании сезонного АР с БА антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть препаратами выбора, так как они положительно влияют на симптомы обоих заболеваний (в отличие от H1-блокаторов, которые не показаны для лечения БА).**

**Каждый ребенок заслуживает
наилучшего лечения, а задача
врача заключается в том,
чтобы предоставить это
лечение**

**(Конвенция ООН
о правах ребенка)**



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

