

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Е. Н. Скепьян, И. В. Василевский

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2026

УДК 615.218(075.8)

ББК 52.81я73

С42

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 19.11.2025 г., протокол № 3

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета М. Р. Конорев; каф. фармакологии имени профессора М. В. Кораблёва Гродненского государственного медицинского университета

Скепьян, Е. Н.

С42 Клинико-фармакологические особенности антигистаминных препаратов : учебно-методическое пособие / Е. Н. Скепьян, И. В. Василевский. – Минск : БГМУ, 2026. – 35 с.

ISBN 978-985-21-2143-9.

Представлены классификация, клиническая фармакокинетика и фармакодинамика, описаны нежелательные эффекты антигистаминных препаратов, указаны особенности их применения у пациентов различных групп с учетом взаимодействий с другими лекарственными препаратами.

Предназначено для студентов 6-го курса лечебного и педиатрического факультетов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия».

УДК 615.218(075.8)

ББК 52.81я73

ISBN 978-985-21-2143-9

© Скепьян Е. Н., Василевский И. В., 2026

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2026

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЗ — аллергические заболевания
АГП — антигистаминный препарат
БАВ — биологически активное вещество
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЛП — лекарственные препараты
МАО — моноаминооксидаза
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
 C_{\max} — время достижения максимальной концентрации в крови
 $T_{1/2}$ — период полувыведения
ЦНС — центральная нервная система
IFN — интерфероны
IL — интерлейкины
TNF α — фактор некроза опухоли альфа

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия: 3 ч.

Термин «аллергия» был введен чуть более ста лет назад. За это время проблема аллергии приняла масштаб глобальной медико-социальной проблемы. Исследования показывают, что последние 30 лет в течение каждого десятилетия показатели заболеваемости аллергией во всем мире удваивались, и сегодня АЗ прочно заняли одно из ведущих мест по распространенности наряду с сердечно-сосудистой и онкологической патологией. Темпы роста заболеваемости АЗ приобретают характер эпидемии и обуславливают огромные медико-социальные и экономические потери.

Аллергия является системным хроническим воспалительным процессом и требует интегрированного подхода со стороны многих специалистов, долгосрочного лечения и тщательных профилактических мероприятий.

Лечение пациентов с АЗ осуществляют как врачи — аллергологи-иммунологи, так и врачи первичного звена, другие специалисты, поэтому важно обновление знаний в этих направлениях для всех участников лечебного процесса. Основным принципом лечения АЗ является патогенетический подход, его комплексность, последовательность. Среди ЛП, наиболее часто используемых в комплексном лечении АЗ, АГП занимают приоритетное положение.

Ошибки в лечении аллергии наносят большой вред пациентам, а ЛП с одинаковым принципом действия могут сильно различаться по эффективности и нежелательным эффектам. В связи с этим знания о классификации, клинической фармакокинетике, фармакодинамике АГП, основных их взаимодействиях с другими ЛП, знания стандартов и рекомендаций по применению АГП у особых групп пациентов (детей, пожилых пациентов и беременных женщин) крайне важно для верного персонализированного выбора ЛП для лечения пациента с показанием к применению АГП.

Цель занятия: изучить классификацию противоаллергических ЛП, клинико-фармакологическую характеристику, нежелательные реакции, лекарственные взаимодействия АГП. Обучить студентов рациональному использованию АГП, особенностям применения их у различных групп пациентов с использованием основных принципов рациональной комбинированной фармакотерапии.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с основными группами противоаллергических ЛП.
2. Изучить фармакокинетические и фармакодинамические свойства, принципы применения, нежелательные реакции различных АГП.
3. Научиться выбирать наиболее эффективные и безопасные АГП, учитывая характеристику патологического процесса, варианта течения заболевания, степени нарушения функций организма, возраста и пола пациента, наличия сопутствующей патологии.
4. Закрепить практические навыки по выписке рецептов на АГП в различных лекарственных формах.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- принципы обследования пациента, основы диагностики и лечения различных АЗ;
- из нормальной и патологической физиологии: физиологию и патологические нарушения кровообращения, дыхания, пищеварения, выделительной системы, центральной и периферической нервной системы, крови и лимфатической системы;
- фармакологии: общие вопросы фармакологии, фармакокинетику и фармакодинамику ЛП;
- иммунологии: повреждение клетки, иммунопатологические процессы, аллергию, воспаление, стадии аллергической реакции.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин.

1. Основные аллергены, классификация аллергических реакций.
2. Особенности сбора фармакологического, аллергологического анамнеза.
3. Основные методы диагностики, дифференцированной диагностики АЗ.

4. Клинические проявления АЗ, анафилактического шока, варианты его течения. Клиническая классификация анафилактического шока в зависимости от его степени тяжести.

5. Профилактика лекарственной аллергии.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Эффекты гистамина, виды и локализация гистаминовых рецепторов.

2. Стадии аллергической реакции.

3. Классификация противоаллергических ЛП.

4. Классификация АГП.

5. Клиническая фармакодинамика и фармакокинетика, нежелательные реакции АГП и способы их предупреждения.

6. Особенности применения АГП у пациентов различных групп (детей, беременных женщин, пациентов пожилого возраста).

7. Взаимодействие с другими ЛП АГП.

ВВЕДЕНИЕ

В 1906 г. С. Р. Pirquet предложил использовать термин «аллергия» (от греч. allos — другой и ergon — действие) для обозначения измененной реактивности организма в виде толерантности или повышенной чувствительности. В настоящее время аллергию рассматривают как иммунопатологический процесс, характеризующийся гиперчувствительностью сенсibilизированного организма к повторному воздействию аллергена.

Гистамин впервые был обнаружен в 1907 г. двумя химиками — А. Виндаусом и В. Фогтом. Впоследствии он был выделен также из растений (спорынья) и тканей животных. Гистамин (имидазол-2-этиламин) по своей химической структуре представляет собой низкомолекулярный биогенный амин, образующийся при декарбоксилировании аминокислоты гистидина под действием фермента гистидин декарбоксилазы.

Гистамин является важнейшим медиатором аллергических реакций, находится преимущественно в связанном состоянии, в гранулах тучных клеток, но может выделяться базофилами, гистамин-эргическими нервными клетками.

Свободный гистамин обладает высокой физиологической активностью. Некоторое количество гистамина содержится в ЦНС, в нейронах, продуцирующих гистамин, расположенных в туберомилярном ядре. При активации эти нейроны стимулируют Н₁-рецепторы в головном мозге, расположенные в мозжечке, задней доле гипофиза и спинном мозге, где они участвуют в регуляции циркадного цикла сна/бодрствования, укреплении обучения и памяти, играют роль в регуляции баланса жидкости организма, подавлении питания, контроле температуры тела, контроле деятельности сердечно-сосудистой

системы, а при стрессе регулируют выброс адренокортикотропного гормона, а также эндорфинов из гипофиза. Получены данные, свидетельствующие об участии гистамина в таких процессах, как клеточная пролиферация и дифференцировка, гематопоз, эмбриональное развитие, регенерация, иммунный ответ, модулирование функции различных типов клеток, включая макрофаги, эозинофилы, Т-клетки, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, регуляция цикла сна и бодрствования, энергетического и эндокринного гомеостаза. На сегодняшний день известно, что гистамин участвует в регуляции как специфического, так и неспецифического иммунного ответа, при этом многие иммунные клетки, включая различные субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоциты, естественные киллеры, макрофаги и другие, экспрессируют рецепторы гистамина. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что гистамин способен ингибировать продукцию Th-лимфоцитами IL-1, IL-2, IFN γ , TNF α и стимулировать выделение Th-2-лимфоцитами IL-5, IL-6, IL-8, IL-18.

Первые данные о биологической активности гистамина получены более века назад Dale et al.: в первых экспериментах была продемонстрирована способность гистамина стимулировать сокращения гладких мышц кишки, а также его вазодилатирующее действие. Кроме того, было показано, что гистамин стимулирует секрецию кислоты в желудке, а высвобождение гистамина из тучных клеток при анафилактическом шоке вызывает бронхоконстрикцию. Выброс гистамина и других БАВ происходит, например, при взаимодействии аллергена с IgE, фиксированным на поверхности мембран тучных клеток.

Биологический эффект гистамина осуществляется посредством активации клеточных поверхностных специфических рецепторов, сопряженных с G-белками (G protein-coupled receptors — GPCRs). Эти рецепторы, обозначаемые H₁, H₂, H₃ и H₄, сопряженные с соответствующими типами G-белков (G_q, G_s и др.), экспрессируются различными клетками, в том числе гладкомышечными, эндотелиальными, эпителиальными, иммунными клетками, гепатоцитами, гистаминаргическими нейронами, сенсорными нейронами, клетками костного мозга и др. (табл. 1).

Таблица 1

Подтипы гистаминовых рецепторов (H₁–H₄)

Наименование подтипа	Локализация рецепторов
H ₁	Гладкие мышцы бронхов, кишечника, артерии, вены, капилляры, сердце, нейроны ЦНС
H ₂	Париетальные клетки слизистой оболочки желудка, сердце, гладкие мышцы артерий, миометрий, нейроны ЦНС, тучные клетки, базофильные и нейтрофильные лейкоциты, Т-лимфоциты, жировая ткань

Наименование подтипа	Локализация рецепторов
H ₃	Нейроны ЦНС, ЖКТ, сердечно-сосудистая система, верхние дыхательные пути
H ₄	Кишечник, селезенка, тимус, иммуноактивные клетки (Т-клетки, нейтрофилы, эозинофилы)

H₁-рецептор преимущественно экспрессируется гладкомышечными клетками респираторной и сердечно-сосудистой систем, эндотелиальными клетками, моноцитами, нейтрофилами, Т- и В-клетками. Связываясь с H₁-рецепторами, гистамин вызывает сокращение гладких мышц бронхов, кишечника, усиливает секрецию слизистых желез носа, продукцию простагландинов, угнетает внутрисердечную проводимость.

H₂-рецептор экспрессируется гладкомышечными клетками, различными типами иммунных клеток, при этом он опосредует стимуляцию секреции соляной кислоты в желудке, а также участвует в регуляции продукции цитокинов клетками иммунной системы, ингибировании антителообразования и Т-клеточной пролиферации. Под влиянием гистамина на H₂-рецепторы повышается секреция желез желудка, сила и частота сердечных сокращений. Сосудистые эффекты гистамина — расширение сосудов и повышение сосудистой проницаемости — являются следствием влияния на оба вида рецепторов: H₁ и H₂.

H₃-рецептор был впервые идентифицирован в центральной и периферической нервной системе как пресинаптический рецептор, контролирующий высвобождение гистамина и других нейротрансмиттеров (допамина, серотонина, норадреналина, ацетилхолина). На сегодняшний день известно, что указанный рецептор является регулятором процессов, ассоциированных с когнитивными функциями, циклами сна и бодрствования, энергетическим гомеостазом, воспалительными реакциями. Воздействие на H₃-рецепторы регулирует выделение самого гистамина из нервных окончаний преимущественно в центральной нервной системе, где он играет роль нейромедиатора.

H₄-рецептор активно экспрессируется клетками костного мозга, периферическими гемопоэтическими клетками, нейтрофилами, эозинофилами, Т-клетками, и характеризуется умеренной экспрессией в тканях селезенки, тимуса, легких, тонкой и толстой кишки, сердца. Известно о его участии в активации клеток, вовлеченных в воспалительные ответы, а также в регуляции хемотаксиса иммунных клеток и продукции цитокинов. Кроме того, согласно существующим предположениям, H₄ играет важную роль в развитии нецицептивного ответа, в патогенезе аутоиммунных нарушений, аллергических состояний, онкогенезе.

В патогенезе любого типа аллергической реакции условно выделяют три стадии: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую.

В *иммунологической стадии* аллергической реакции в ответ на поступление в организм антигена происходит выработка специфических антител.

В *патохимической стадии* при повторном поступлении антигена происходит его взаимодействие со специфическими антителами или рецепторами Т-лимфоцитов. В результате этого происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов с освобождением медиаторов аллергии: гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов, лейкотриенов и др.

В *патофизиологической стадии* освободившиеся из гранул тучных клеток и базофилов биологически активные вещества оказывают неблагоприятное воздействие через клеточные рецепторы на окружающие ткани. Результатом этого является гиперергическое воспаление.

Отдельно выделяют «*псевдоаллергические реакции*» (или неиммунологические реакции), клиническая картина которых напоминает АЗ, но имеет иные механизмы развития: отсутствует специфическая сенсибилизация организма (иммунологическая стадия). Дегрануляция базофилов и тучных клеток развивается в результате воздействия гистаминолибераторов (естественных пептидов, воздействия микробных факторов и др.) или гистамина, которые могут содержаться в отдельных пищевых продуктах, а также ЛП (противомикробных препаратах, НПВС, йодсодержащих рентгеноконтрастных веществах). Псевдоаллергические реакции могут развиваться при первом контакте с гистаминолибератором и обычно дозозависимы (рис.).

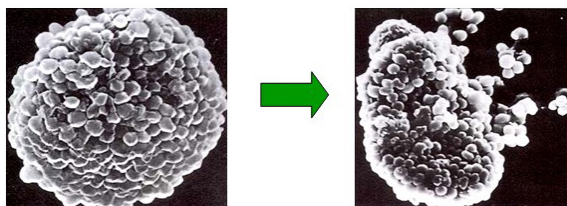


Рис. Дегрануляция тучных клеток

В зависимости от возможности влияния на отдельные стадии аллергического воспаления выделяют следующую классификацию противоаллергических ЛП.

Классификация противоаллергических ЛП:

1. Влияющие на иммунологическую стадию аллергического воспаления:

- глюкокортикоиды;
- иммунодепрессанты;
- НПВС.

2. *Влияющие на патохимическую стадию аллергического воспаления:*

- препараты, блокирующие дегрануляцию тучных клеток;
- глюкокортикоиды.

3. *Влияющие на патофизиологическую стадию аллергического воспаления:*

- блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов;
- глюкокортикоиды.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Первые АГП были синтезированы французскими учеными А. Staub и D. Bouvet, работавшими в Институте Пастера в Париже, в 1937 г. Ученые показали, что эти соединения уменьшают выраженность анафилаксии у животных. Однако использование указанных соединений у больных оказалось невозможным из-за высокой токсичности. В начале 40-х гг. XX в. известный французский ученый В. Halpern (Бернар Хальперн) ввел в клиническую практику фенбензамин, а затем пириламид, относящийся к АГП 1-го поколения, а в 1957 г. за открытие роли гистамина в патогенезе аллергических реакций и разработку антигистаминных фармакологических препаратов для лечения АЗ Daniel Bovet получил Нобелевскую премию. В 80-е гг. и в начале 90-х на рынке появились АГП 2-го поколения, а в начале 2000-х — активные метаболиты АГП 2-го поколения — дезлоратадин и левоцетиризин.

Из списка разрешенных к применению АГП 2-го поколения из-за выявленных рисков развития кардиотоксического эффекта по результатам постмаркетинговых исследований были исключены терфенадин и астемизол. Оба эти препарата проявляли K⁺-блокирующие свойства проводящих путей в ткани и метаболизировались с помощью изофермента цитохрома P450 (CYP3A4).

Основная цель применения АГП — контроль над АЗ с достижением устойчивой ремиссии с повышением качества жизни пациента. АГП применяются при аллергических и воспалительных процессах, в патогенезе которых ведущую роль играет гистамин.

Разделение АГП на поколения обусловлено различием их фармакодинамики и фармакокинетики, наличием дополнительных противовоспалительных, противоаллергических эффектов, а также профиля безопасности, что определяет как показания к назначению, так и клиническую эффективность препаратов 1-го и 2-го поколения. Важный дополнительный клинико-фармакологический признак в классификации АГП 2-го поколения — наличие их собственно противоаллергического действия, способности влиять на

основные звенья иммунной системы, вовлеченные в реализацию аллергического процесса помимо связывания с H_1 -рецепторами.

Классификация антигистаминных ЛП:

1) 1-е поколение:

- фенирамин;
- кетотифен;
- клемастин;
- дифенгидрамин;
- мебгидролин;
- доксиламин;
- хлоропирамин;
- прометазин;
- хифенадин;
- сехифенадин;

2) 2-е поколение:

- акривастин;
- диметинден;
- лоратадин;
- эбастин;
- азеластин;
- дименгидрилат;
- левокабастин;
- олопатадин;
- рупатадин;
- биластин;

3) активные метаболиты 2-го поколения АГП:

- дезлоратадин;
- цетиризин;
- левоцетиризин;
- фексофенадин.

При этом отдельные АГП (сехифенадин) обладают антисеротониновой активностью.

Механизм действия АГП связан с их способностью конкурентно связываться с H_1 -рецепторами по принципу обратной конкуренции с гистамином. Гистаминовые H_1 -рецепторы, как и другие рецепторы, связанные с G-белком, могут находиться в неактивном и активном состоянии. Гистамин при связи с H_1 -рецептором активизирует его. АГП не оказывают антагонистического действия на гистамин, но, связываясь с разными участками рецептора, приводят его в неактивное состояние. Таким образом, АГП не являются антагонистами рецепторов, а являются обратными агонистами H_1 -рецепторов.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

В основе механизма действия АГП 1-го поколения лежит конкурентное связывание с H₁-рецепторами. Данная связь быстро диссоциирует вследствие вытеснения препарата гистамином, который имеет более высокое сродство с рецептором, в результате чего для поддержания клинического эффекта требуется многократное (2–4 раза) введение АГП в течение суток. Подобные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они блокируют только незанятые рецепторы. Практически все АГП 1-го поколения неселективны и, помимо гистаминовых, блокируют другие рецепторы (M-холинорецепторы, альфа-адренорецепторы, D-рецепторы, 5HT-рецепторы), что вызывает сухость слизистых оболочек, кокаиноподобное и хинидиноподобное действие со следующими эффектами: местноанестезирующим; седативным, усиливающимся при приеме транквилизаторов и алкоголя; нарушением внимания, координации, вялостью; повышением или снижением аппетита; нарушениями со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии); кардиотоксическим действием (удлинение QT, редко); тахифилаксией (снижение с течением времени терапевтического эффекта).

АГП 1-го поколения предупреждают или уменьшают вызываемые гистамином спазмы гладкой мускулатуры, увеличение проницаемости капилляров, отек тканей, зуд и гиперемию. Они оказывают умеренное противорвотное, седативное, снотворное, местноанестезирующее, спазмолитическое действие, блокируют холинорецепторы вегетативных ганглиев.

Неполное (около 30 %) связывание с H₁-гистаминовыми рецепторами определяет относительно высокие терапевтические дозы АГП 1-го поколения. Эффективность препаратов приблизительно одинакова, однако чувствительность пациентов к ним различна. При использовании АГП 1-го поколения более 7–10 дней эффективность его резко снижается из-за развития феномена **тахифилаксии**, при этом необходима замена на другой АГП.

АГП 1-го поколения применяют для купирования острых аллергических реакций (крапивница, ангионевротический отек), когда требуется парентеральное введение ЛП; для лечения зудящих дерматозов (атопического дерматита, экземы, хронической рецидивирующей крапивницы); для премедикации перед диагностическими и хирургическими вмешательствами; симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций; при холинергической крапивнице. В комбинации с другими ЛП АГП назначаются для предупреждения осложнений при переливании компонентов крови, проведении рентгеноконтрастного исследования, профилактики укачивания и др.

Фармакокинетика АГП 1-го поколения. ЛП этой группы липофильны, быстро всасываются при приеме внутрь. АГП 1-го поколения хорошо проникают через ГЭБ и блокируют от 50 до 90 % Н₁-рецепторов головного мозга, что проявляется седативным и снотворным эффектами при использовании обычных терапевтических доз. При этом необходимо учитывать, что продолжительность противоаллергического эффекта составляет от 1,5 до 6 ч, а седативного — 24 ч. Иногда может возникнуть психомоторное возбуждение — «парадоксальная реакция», которая чаще наблюдается при обычных дозах у детей и при высоких токсических дозах у взрослых. АГП 1-го поколения проникают через плацентарный барьер и в материнское молоко. Метаболизируются в печени в основном гидроксигированием и метоксилированием, метилированием (мебгидролин), S-окислением (прометазин), индуцируют микросомальные ферменты печени, выводятся через кишечник и в виде метаболитов почками в течение суток (табл. 2).

Таблица 2

Фармакокинетика АГП 1-го поколения

Препараты	Биодоступность	Связывание с белками крови (%)	Время достижения C _{max} (ч)	T _{1/2} (ч)
Дифенгидрамин	50	98–99	1/3–2/3	4–10
Клемастин	–	90–95	2–4	1-я фаза — 2,7–4,5; 2-я фаза — 21–53
Прометазин	–	65–90	–	7–14
Хлоропирамин	–	7,9	2	6–8

Нежелательные (побочные) эффекты АГП 1-го поколения обусловлены их высокой липофильностью и способностью блокировать рецепторы разных типов (рецепторы серотонина, α-адренорецепторы и холинорецепторы). При их применении у пациентов могут выявляться:

- седативные эффекты (у детей и у пожилых пациентов может быть парадоксальное возбуждение), головная боль, слабость, головокружение, экстрапирамидные расстройства, спутанность сознания, депрессия, расстройство сна, тремор, судороги, потливость, миалгии, парестезии, нарушение координации движений, ухудшение качества сна (фрагментированный сон);

- сухость слизистых оболочек полости рта, носа, глотки, сгущение и затруднение отделения бронхиального секрета, задержка мочеиспускания, ухудшение зрения; повышение внутриглазного давления, расширение зрачков как результат блокады холинорецепторов;

- «хинидиноподобное» действие на сердечную мышцу, способность блокировать ионные каналы кардиомиоцитов (быстрый компонент задержанного

выпрямляющего калиевого тока (IKr) и натриевый ток (INa) и др.), что может привести к удлинению интервала QT и развитию желудочковой аритмии, артериальной гипотензии, экстрасистолии; тканевой гипоксии и нарушению дыхания;

– местноанестезирующее, противорвотное действие (дифенгидрамин, прометазин);

– редкие побочные эффекты: расстройства деятельности ЖКТ (диспептические явления), повышение аппетита, аллергические реакции, фотосенсибилизация, нарушение кровотока, функции печени, выпадение волос.

Взаимодействие с другими ЛП. АГП 1-го поколения усиливают действие этанола, седативных и снотворных ЛП, транквилизаторов и других средств, угнетающих ЦНС, потенцируют эффекты м-холинолитиков и антигипертензивных ЛП, могут усиливать эффекты стимуляторов ЦНС у новорожденных и детей младшего возраста. Некоторые АГП 1-го поколения потенцируют эффекты эпинефрина и норэпинефрина.

Барбитураты ускоряют элиминацию АГП 1-го поколения и снижают их активность. АГП 1-го поколения при длительном применении могут снизить клиническую эффективность глюкокортикоидов, антикоагулянтов и НПВС, метаболизирующихся в печени. Ингибиторы MAO усиливают антихолинергическое и угнетающее ЦНС действие антигистаминных препаратов 1-го поколения. На фоне приема АГП 1-го поколения трициклические антидепрессанты и антихолинергические ЛП увеличивают риск повышения внутриглазного давления. Бета-адреноблокаторы повышают (взаимно) концентрацию в плазме АГП 1-го поколения (возможны выраженное снижение АД, аритмии, необратимая ретинопатия, поздняя дискинезия). Хинидин повышает вероятность кардиодепрессивного действия АГП 1-го поколения.

Противопоказаниями к применению АГП 1-го поколения являются:

- гиперчувствительность;
- эпилепсия;
- закрытоугольная глаукома;
- синдром ночного апноэ;
- заболевания нижних отделов дыхательных путей;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения);
- воспалительные заболевания пищеварительного тракта;
- печеночная недостаточность;
- желтуха;
- предрасположенность к задержке мочи;
- выраженная почечная недостаточность;
- гипертрофия предстательной железы;

- беременность;
- кормление грудью;
- возрастные ограничения.

В период лечения запрещается вождение транспорта или выполнение травмоопасных работ вследствие нарушения координации, снижения умственной и физической работоспособности.

АГП 1-го поколения **с осторожностью назначают** пациентам пожилого возраста в связи с возможностью развития парадоксальных эффектов — возбуждения ЦНС и экстрапирамидных расстройств. Во время беременности и кормления грудью их применение оправдано только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для ребенка, поскольку адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не было проведено. Рекомендуется отменить лечение АГП не менее чем за 1 нед. до проведения кожной пробы на аллергены.

Особую осторожность следует соблюдать при лечении АЗ у детей. У них могут выявляться парадоксальные эффекты возбуждения ЦНС и экстрапирамидные расстройства, синдром ночного апноэ. Опубликованы результаты ряда клинических исследований и масштабных ретроспективных метаанализов, подтверждающих низкий профиль безопасности АГП 1-го поколения с точки зрения позиций доказательной медицины. Последние данные по безопасности АГП 1-го поколения на территории Канады и США привели к введению запрета на применение любых препаратов этой группы у детей первых 6 мес. жизни, а также к рекомендациям воздерживаться от их назначения детям до 6 лет. Согласно рекомендациям FDA, димедрол-содержащие препараты не следует назначать детям в возрасте до 6 лет, их применение ограничено до 12 лет из-за развития кардиотоксических эффектов, которые могут привести к остановке сердца.

Симптомы отравления АГП 1-го поколения:

- 1) у детей:
 - мидриаз;
 - сухость во рту;
 - покраснение лица;
 - лихорадка;
 - цианоз;
 - возбуждение;
 - иногда депрессия;
 - галлюцинации;
 - нарушение координации движений;
 - атаксия;
 - атетоз;
 - тремор;

- гиперрефлексия;
- тонико-клонические судороги;
- угнетение сердечной деятельности и дыхания (возможен летальный исход);

2) у взрослых:

- угнетение ЦНС;
- сонливость;
- коллапс;
- судороги;
- кома.

АГП 1-го поколения назначаются пациентам per os до 2–3 раз в сутки, в виде инъекций — 1–2 раза в сутки.

Особенности применения отдельных препаратов

Дифенгидрамин (Diphenhydramine). Хорошо всасывается при приеме внутрь, его биодоступность составляет 50 %, связывание с белками крови — 98–99 %, C_{\max} — $\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$ ч, $T_{1/2}$ — 4–10 ч. Проникает через ГЭБ, плаценту, в материнское молоко. Почти полностью метаболизируется в печени, длительность действия — 4–6 ч. Экскретируется с молоком. Полностью выводится из организма почками преимущественно в виде бензидрола, конъюгированного с глюкуроновой кислотой, в небольшом количестве — в неизменном виде. Категория действия на плод по FDA — В.

Согласно инструкции дифенгидрамин назначается взрослым по 0,03–0,05 г 3 раза в сутки; детям 6–12 лет — в разовых дозах по 0,015–0,020 г, старше 12 лет — по 0,030–0,040 г внутрь 1–3 раза в сутки. Парентерально назначается в разовых дозах детям в возрасте 7–12 мес. по 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.

Формы выпуска: таблетки 0,05 г; ампулы 1%-ного раствора по 1,0 мл.

Клемастин (Clemastine). После приема внутрь почти полностью всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация отмечается через 2–4 ч. Продолжительность действия — 10–12 ч. Связывание с белками плазмы составляет 90–95 %. Проходит через ГЭБ, в небольшом количестве проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Выведение из плазмы — двухфазное: 1-я фаза продолжается 2,7–4,5 ч, 2-я фаза — 21–53 ч. Метаболиты выделяются почками (45–65 %). Категория действия на плод по FDA — В. Назначается по 1 таблетке 2–3 раза в сутки.

Формы выпуска: таблетки 0,001 г; ампулы 0,1%-ного раствора по 2 мл.

Хифенадин (Quifenadine hydrochloric). В отличие от классических препаратов этой группы он активизирует фермент диаминооксидазу, который расщепляет до 30 % эндогенного гистамина. По противогистаминной

активности и длительности действия хифенадин превосходит дифенгидрамин. Хифенадин обладает умеренным противосеротонинным и слабым холинолитическим действием, выраженными противозудными и десенсибилизирующими свойствами, низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ, не оказывает выраженного угнетающего влияния на ЦНС. $T_{1/2}$ равен 4–6 ч. Метаболиты выводятся с мочой, желчью и через легкие. Через кишечник выводится неадсорбированная часть препарата. Назначается взрослым и детям старше 12 лет по 0,025–0,05 г 2–3 раза в сутки. Для детей с рождения и до 2 лет он назначается в разовой дозе по 0,00125–0,0025 г, от 2 до 3 лет — по 0,005 г; от 3 до 7 лет — по 0,01 г, от 7 до 12 лет — по 0,01–0,015 г. Кратность назначения — 2–3 раза в день.

Форма выпуска: таблетки 0,01; 0,025 и 0,05 г.

Хлоропирамин (Chloropyramine). Хорошо проникает через ГЭБ. Около 7,9 % препарата связывается плазменными белками, максимальная концентрация — 2 ч, $T_{1/2}$ — 6–8 ч. Элиминируется быстрее у детей, чем у взрослых. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно в виде метаболитов с мочой. Средства, защелачивающие мочу, повышают, а закисляющие — ослабляют терапевтические и побочные эффекты. При приеме препарата перед сном могут усиливаться признаки рефлюкс эзофагита. Назначается внутрь детям от 1 года до 6 лет по 0,00625 г; 6–14 лет — по 0,0125 г; старше 14 лет — по 0,025 г 3 раза в день; внутримышечно или внутривенно детям 1–12 мес. — по 0,25 мл 2%-ного раствора; 1–6 лет — по 0,5 мл; 6–14 лет — по 0,5–1,0 мл; старше 14 лет — по 1–2 мл 2 раза в сутки.

Формы выпуска: таблетки 0,025 г; ампулы 2%-ного раствора по 1 мл.

Прометазин (Promethazine). Оказывает значительное седативное, снотворное, антипсихотическое и гипотермическое действие. Предупреждает и успокаивает икоту. Выражено адренолитическое (гипотензивное, жаропонижающее), умеренное периферическое и центральное холинолитическое действие. Уменьшает возбудимость вестибулярных рецепторов, угнетает функцию лабиринта, устраняет головокружение. Противорвотное действие прометазина обусловлено центральным антихолинергическим эффектом, а также прямым тормозным эффектом на триггерные хеморецепторные зоны продолговатого мозга. Снижает порог судорожной готовности. Угнетает кашлевой рефлекс, у детей до 2 лет может провоцировать развитие ночного апноэ. Повышает потребность в рибофлавине.

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. При приеме внутрь эффекты проявляются через 15–60 мин, при внутримышечном введении — спустя 20 мин, при внутривенном введении — через 3–5 мин. Длительность действия — 4–6 ч (после приема внутрь — до 12 ч). Связывается с белками плазмы крови на 65–90 %. Метаболизируется в печени и, частично, в почках, с образованием сульфоксидов прометазина, N-деметилпрометазина

и других производных. T_{1/2} — 7–14 ч. Выводится в основном с мочой, в том числе в виде метаболитов. Категория действия на плод по FDA — С. Назначается детям от 2 до 5 лет по 0,005–0,01 г; 5–10 лет — по 0,005–0,015 г; детям старше 10 лет и взрослым — по 0,005–0,02 г 1–3 раза в сутки.

Форма выпуска: ампулы 2,5%-ного раствора по 2 мл.

Доксиламин (Doxylaminum). Блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, оказывает м-холинолитическое действие. Используется для кратковременной симптоматической терапии при нарушениях сна. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяет фазы сна. Может усугублять синдром ночного апноэ.

Хорошо абсорбируется из ЖКТ. Проходит гистогематические барьеры, включая ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется почками (60 % в неизмененном виде) и частично — с фекалиями. Противопоказан в периоды беременности, грудного вскармливания, у детей в возрасте до 6 лет в качестве антигистаминного ЛП, до 15 лет — в качестве седативно-снотворного.

Усиливается угнетающее действие на ЦНС при одновременном применении доксиламина с седативными антидепрессантами (амитриптилин, доксепин, миансерин, мirtазапин, тримипрамин), барбитуратами, бензодиазепинами, клонидином, производными морфина (анальгетики, противокашлевые препараты), нейролептиками, анксиолитиками, седативными АГП, центральными антигипертензивными препаратами, талидомидом, баклофеном, пизотифеном, алкоголем. При одновременном приеме с м-холиноблокирующими средствами (атропин, имипраминовые антидепрессанты, антипаркинсонические препараты, атропиновые спазмолитики, дизопирамид, фенотиазиновые нейролептики) повышается риск возникновения задержки мочи, запора, сухости во рту.

Назначают взрослым и детям старше 15 лет в дозе 7,5–15 мг в день. При необходимости доза может быть увеличена до 30 мг в день.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг.

Среди АГП 1-го поколения отдельно выделяют ЛП, которые в большей степени, чем другие, **влияют на серотониновые рецепторы**. К ним относится секифенадин.

Секифенадин (Sequifenadine). Является антагонистом H₁-гистаминовых рецепторов, блокирует серотониновые 5-HT₁-рецепторы, ослабляя действие медиаторов аллергии — гистамина и серотонина. Обладает антисеротониновой активностью (более выраженной, чем хифенадин), снижает содержание гистамина в тканях путем ускорения его разрушения диаминооксидазой. Оказывает выраженное противозудное и антиэкссудативное действие. Влияет на иммунологическую реактивность организма, снижая количество антитело- и розеткообразующих клеток в селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, а также снижает повышенную концентрацию

иммуноглобулинов классов А и G. После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Накапливается преимущественно в легких, печени, в незначительном количестве проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени путем окисления (метаболит фармакологически неактивен). После приема разовой дозы 50 мг Т_{1/2} — 12 ч, а после применения повторных доз — 5,8 ч, 50 % дозы выводится из организма с желчью, более 20 % — с мочой. При приеме высоких доз чаще встречаются возбуждение, бессонница.

ЛП не усиливает угнетающее действие снотворных средств и алкоголя на ЦНС. ЛП противопоказан детям до 18 лет. Пациентам, применяющим ингибиторы МАО, противопоказано применение ЛП.

Назначается внутрь, после еды, взрослым по 0,05–0,1 г 2–3 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 0,4 г. Поддерживающая доза — 0,05 г 2 раза в сутки. Курс лечения — 5–15 дней.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 2-ГО ПОКОЛЕНИЯ И ИХ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

Существенным отличием АГП 2-го поколения и их метаболитов является наличие не только H₁-блокирующего действия, но и противовоспалительного эффекта за счет ингибирования целого ряда БАВ, цитокинов, интерлейкинов и т. д.

Ввиду высокой селективности, выраженного сродства с H₁-рецепторами АГП 2-го поколения и их активные метаболиты не блокируют H₁-рецепторы, а, будучи антагонистами, переводят в «неактивное» состояние, не нарушая их физиологических свойств. Кроме того, АГП 2-го поколения и их активные метаболиты:

- оказывают выраженное антиаллергическое действие;
- обеспечивают быстрый клинический эффект;
- действуют продолжительно (24 ч);
- не вызывают тахифилаксию;
- обладают возможностью применения 1 раз в сутки и минимальным числом побочных эффектов.

В терапевтических дозах они не оказывают антагонистического действия по отношению к таким медиаторам, как ацетилхолин, катехоламины, дофамин. Вследствие этого не вызывают седативного эффекта и нарушения когнитивных функций.

Противовоспалительные эффекты АГП 2-го поколения и их активных метаболитов проявляются в способности подавлять адгезию и хемотаксис эозинофилов; IgE-обусловленную активацию базофилов; экспрессию

внутриклеточных молекул адгезии (ICAM-1); ингибировать простагландины, лейкотриены, интерлейкины (ИЛ-4, 6, 8, 13), α -ФНО, выделение провоспалительных хемокинов. АГП 2-го поколения снижают проницаемость капилляров, стабилизируют мембраны тучных клеток и препятствуют высвобождению из них БАВ, обуславливающих бронхоспазм и другие симптомы аллергического воспаления, при этом не развивается тахифилаксия при длительном применении, не снижается умственная и физическая работоспособность.

Назначаются АГП 2-го поколения и их активные метаболиты по 1 раз в день (кроме диметиндена). Противовоспалительные эффекты этих ЛП наиболее отчетливо проявляются уже в течение 1-го мес. приема.

АГП 2-го поколения обладают следующими преимуществами:

- высокая специфичность и сродство к H_1 -рецепторам;
- быстрое начало антигистаминного действия;
- достаточная продолжительность основного эффекта (до 24 ч);
- отсутствие блокады других типов рецепторов (в терапевтических дозах не обладают холинергическим эффектом);
- незначительное проникновение или непроницаемость через ГЭБ в терапевтических дозах;
- действие, независимое от приема пищи;
- отсутствие тахифилаксии.

С точки зрения клинической фармакологии **активные метаболиты АГП 2-го поколения** лишены побочных эффектов исходных соединений, для этих ЛП характерно:

- высокая селективная активность к H_1 -рецепторам, соответственно быстрое начало антигистаминного действия;
- снижение выделения хемотоксических факторов эозинофилов и нейтрофилов из тучных клеток, то есть дополнительное противоаллергическое, противовоспалительное действие;
- уменьшение накопления клеток в шоковом органе;
- высокие противовоспалительные, антипролиферативные эффекты;
- более выраженное влияние не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции.

Показаниями для назначения АГП 2-го поколения являются:

- аллергический ринит;
- зудящие дерматозы (крапивница, ангиоотеки, хронические формы крапивницы и острая крапивница).

Фармакокинетика. АГП 2-го поколения и их активные метаболиты быстро всасываются из ЖКТ. Противоаллергическое действие начинается в среднем через 20 мин и сохраняется до 24 ч (табл. 3).

**Фармакокинетика антигистаминных препаратов II поколения
и их активных метаболитов**

Препараты	Биодоступность	Связывание с белками крови (%)	Время достижения C_{\max} (ч)	$T_{1/2}$ (ч)
Диметинден	70	90	2, 7–12	6–11
Лоратадин	–	95–97	1	3–20 8,8–92 — активный метаболит
Биластин	61	84–90	–	14,5 ч
Рупатадин	–	98,5–99	–	5,9 ч
Цетиризин	–	93	1	7–10
Левосетиризин	100	90	0,9	7–10
Фексофенадин	33	60–70	1–3	11–15
Дезлоратадин	–	83–87	2–6	20–30

Прием пищи практически не влияет на фармакологические свойства лоратадина, однако скорость его всасывания несколько снижается. Прием эбастина вместе с жирной пищей ускоряет его абсорбцию, не изменяя времени достижения максимальной концентрации метаболита.

АГП 2-го поколения и их фармакологически активные метаболиты не проникают через ГЭБ, метаболизируются в печени гидролизом (лоратадин), гидроксигированием (диметинден), деалкилированием (до 10–14 % — левоцетиризин). Подвергаются метаболизму в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений лоратадина, эбастина, рупатадина. Лоратадин практически полностью метаболизируется в печени под влиянием изофермента CYP3A4. В группе АГП 2-го поколения, метаболизирующихся в печени, существуют отличия, связанные с особенностью их метаболизма, которые могут зависеть от вариабельности экспрессии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450 печени. Вариабельность эффектов может быть обусловлена генетическими факторами; заболеваниями органов гепатобилиарной системы; одновременным приемом ряда ЛП и продуктов питания. Одновременное назначение этих средств с АГП 2-го поколения приводит к увеличению концентрации их в крови и ведет к возможному развитию кардиотоксического эффекта. Наименьший объем распределения имеют левоцетиризин и цетиризин (0,4–0,5 л/кг). Объем распределения фексофенадина составляет 5,4–5,8 л/кг, а дезлоратадина — 49 л/кг.

Активные метаболиты — цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин — крайне незначительно метаболизируются в печени. Фексофенадин не подвергается метаболизму в печени.

АГП 2-го поколения и их активные метаболиты выводятся почками и через кишечник, за исключением цетиризина и его активного метаболита, которые преимущественно элиминируются почками. Увеличение $T_{1/2}$ цетиризина отмечают у пациентов с хроническими заболеваниями почек, у лиц пожилого возраста, в то время как у детей в возрасте от 2 до 15 лет его $T_{1/2}$ снижен.

Нежелательные эффекты возникают значительно реже по сравнению с АГП 1-го поколения. Они не вызывают сухости слизистой оболочки дыхательных путей; седативный эффект развивается редко и только у лиц с высокой индивидуальной чувствительностью к ЛП.

В терапевтических дозах эти ЛП обладают хорошим профилем безопасности. Однако при хронических заболеваниях печени, одновременном применении макролидов, противогрибковых (производных имидазола), других ЛП и пищевых компонентов, тормозящих оксигеназную активность CYP3A4 системы цитохрома P450, а также при превышении терапевтической дозы в 2–4 раза происходит накопление неметаболизированных исходных форм, что приводит к нарушению сердечного ритма (удлинение интервала QT на ЭКГ, АВ-блокаде). Однако это не относится к активным метаболитам АГП 2-го поколения. Редко могут возникать аллергические реакции, жажда, лихорадка, фотосенсибилизация, повышенная потливость.

Взаимодействие с другими ЛП. Ингибиторы CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, флуконазол, дилтиазем, ингибиторы протеазы ВИЧ, кларитромицин) и CYP2D повышают концентрацию лоратадина, рупатадина, биластина, эбастина и фексофенадина в крови. Прием алюминий- или магнийсодержащих антацидов приводит к снижению биодоступности. Миелотоксические ЛП усиливают гематотоксичность цетиризина.

Применение АГП 2-го поколения и их фармакологически активных метаболитов в период беременности и кормления грудью возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. С осторожностью АГП 2-го поколения применяют при печеночной или почечной недостаточности. Ряд препаратов имеют возрастные ограничения.

Особенности применения отдельных препаратов

Диметинден (Dimetindene). Диметинден представляет собой рацемическую смесь, в которую входит R-диметинден, обладающий большей H_1 -антигистаминовой активностью. При низких концентрациях стимулирует гистамин метилтрансферазу, приводя к деактивации гистамина. Является стабилизатором тучных клеток, антагонистом брадикинина, серотонина и ацетилхолина. Обладает местноанестезирующей активностью. Быстро всасывается из ЖКТ, хорошо проникает в ткани. Его биодоступность составляет

70 %, связывание с белками крови — 90 %, C_{\max} — 2,7–12 ч, $T_{1/2}$ — 6–11 ч. Метаболизируется в печени, выводится с желчью и мочой. Проникает через ГЭБ, снижает быстроту психомоторных реакций, возможен седативный эффект (у детей до 1 года эпизоды ночного апноэ). Возможен антихолинергический эффект. С осторожностью назначают пациентам с закрытоугольной глаукомой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, ХОБЛ. Назначается детям от 1 мес. до 1 года в разовой дозе по 3–10 капель; от 1 года до 3 лет — по 10–15 капель; от 3 до 12 лет — по 15–20 капель 3 раза в сутки; взрослым и детям от 12 лет — 1 капсула 1–2 раза в сутки.

Формы выпуска: капли для приема внутрь 0,1 % во флаконе по 20 мл; капсулы 0,004 г.

Лоратадин (Loratadine). Интенсивно биотрансформируется в печени под влиянием изофермента CYP3A4. В течение 24 ч 27 % общей дозы выводится с мочой в виде метаболитов. Через 10 сут экскретируется в равной степени с мочой и фекалиями. Лоратадин имеет высокую степень (97–99 %), а его активный метаболит — умеренную степень (73–76 %) связывания с белками плазмы, C_{\max} — 1 ч, $T_{1/2}$ — 3–20 ч, активного метаболита — 92 ч, в среднем — 28 ч. Лоратадин метаболизируется в дезлоратадин посредством системы цитохрома P450 3A4 и, в меньшей степени, системы цитохрома P450 2D6. Легко проникает в грудное молоко в концентрации, эквивалентной уровню в плазме. При печеночной или почечной недостаточности уменьшают начальную дозу у взрослых до 5 мг 1 раз в сутки или 10 мг через день. Категория действия на плод по FDA — В. Назначается внутрь детям от 2 до 12 лет с массой тела менее 30 кг по 0,005 г, с массой тела более 30 кг и старше 12 лет — по 0,01 г 1 раз в сутки.

Формы выпуска: сироп 5 мг / 5 мл во флаконах по 60; 100; 120 мл; таблетки 0,01 г.

Биластин (Bilastine). После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность при приеме внутрь составляет 61 %, одновременный прием пищи снижает ее на 30 %. Связывание с белками плазмы крови — 84–90 %. Возможно незначительное проникновение через ГЭБ. Биластин незначительно метаболизируется в печени. После однократного применения до 95 % от принятой дозы выводится в неизменном виде почками (28,3 %) и с желчью (66,5 %), $T_{1/2}$ — 14,5 ч. Клинически значимого удлинения интервала QT, других нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы в клинических исследованиях биластина выявлено не было. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, беременности, в период грудного вскармливания; у детей до 12 лет.

У пациентов с почечной недостаточностью при одновременном применении ингибиторов белка-переносчика органических анионов OATP1A2 и P-гликопротеида (кетоконазол, эритромицин, дилтиазем, циклоспорин,

ритонавир) возможно увеличение AUC и C_{\max} . Индукторы Р-гликопротеида (грейпфрутовый и другие фруктовые соки, рифампицин) снижают биодоступность биластина.

Назначается внутрь подросткам от 12 лет и взрослым по 1 таблетке (20 мг) 1 раз в сутки за один час или через два часа после приема пищи.

Форма выпуска: таблетки 0,02 г.

Рупатадин (Rupatadin). После приема внутрь ЛП быстро всасывается, фармакокинетика имеет линейный характер. Средний период полувыведения — 5,9 ч. Связывается с белками плазмы на 98,5–99 %. Прием пищи увеличивает максимальную концентрацию в крови на 1 ч и не влияет на C_{\max} . Рупатадин почти полностью метаболизируется в печени, с участием преимущественно цитохрома P450 CYP3A4. Основные активные метаболиты: дезлоратадин (27 %) и другие гидроксильированные производные (48 %). В доклинических исследованиях показано, что рупатадин выделяется с молоком животных. Может вызывать тахикардию. Препарат в форме таблеток не назначают детям до 12 лет, во время беременности и в период грудного вскармливания. С осторожностью назначают пациентам 65 лет и старше. Обладает антагонистической активностью к рецепторам фактора активации тромбоцитов.

Необходимо избегать совместного применения с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ, кларитромицин, нефазодон, грейпфрутовый сок) и следует принимать с осторожностью с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, флуконазол, дилтиазем). Назначают ЛП с осторожностью пациентам с удлинённым интервалом QT, нескорректированной гипокалиемией, брадикардией, острой ишемией миокарда.

Назначается внутрь подросткам от 12 лет и взрослым по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки.

Форма выпуска: таблетки 0,01 г.

Цетиризин (Cetirizine). Быстро всасывается из ЖКТ не менее 70 %, пища уменьшает скорость всасывания. Длительность действия — более 24 ч, у новорожденных и детей до 2 лет — около 12 ч, у пожилых людей — удлиняется. Его связывание с белками крови составляет 93 %, C_{\max} — 1 ч, $T_{1/2}$ — 7–10 ч. Минимально метаболизируется в печени (неактивный метаболит). Преимущественно выводится с мочой. Проникает в грудное молоко. При снижении клиренса креатинина ниже 30 мл/мин $T_{1/2}$ увеличивается в 3 раза. При приеме цетиризина у 7–20 % больных возможно развитие седативного эффекта. Нельзя применять при клиренсе креатинина ниже 10 мл/мин. Категория действия на плод по FDA — В. Назначается внутрь детям в возрасте от 6 мес. до 1 года по 0,0025 г 1 раз в сутки, в 1–2 года — по 0,0025 г 2 раза в сутки, детям 2–6 лет — по 0,0025 г 2 раза в сутки или 0,005 г 1 раз в сутки,

детям 6–12 лет — по 0,005 г 2 раза в сутки или 0,01 г 1 раз в сутки, детям с 12 лет и взрослым — по 0,01 г 1 раз в сутки.

Формы выпуска: капсулы 0,05 и 0,01 г; таблетки 0,01 г; капли 0,01 г в 1 мл по 20 мл.

Левоцетиризин (Levocetirizine). Активный левовращающий изомер цетиризина, который в два раза превышает аффинность последнего к H_1 -рецепторам. Абсорбируется из ЖКТ до 100 %, пища уменьшает скорость абсорбции. Его биодоступность составляет более 99 %, связывание с белками крови — 90 %, C_{\max} — 0,9 ч, $T_{1/2}$ — 7–10 ч. Начинает действовать через 15 мин после приема. Постоянный уровень концентрации достигается через 2 сут. Объем распределения низкий. Метаболизируется в печени (менее 14 %) без участия системы цитохромов. Не обладает кардиотоксическим действием. Преимущественно выводится почками, проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. На фоне приема левоцетиризина снижается экспрессия молекул адгезии, уменьшается миграция эозинофилов и базофилов в органы-мишени, увеличивается количество регуляторных Т-клеток (CD 4 +). Назначается внутрь детям в возрасте от 2 до 6 лет по 0,00125 г 2 раза в сутки, старше 6 лет и взрослым — по 0,005 г 1 раз в сутки.

Формы выпуска: таблетки 0,005 г; капли во флаконах 0,005 г в 1 мл по 20 мл.

Фексофенадин (Fexofenadine). Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Его биодоступность составляет 33 %, связывание с белками крови — 60–70 %, C_{\max} — 1–3 ч, $T_{1/2}$ — 11–15 ч. Не проникает через ГЭБ, секретируется в грудное молоко. Слабо (5 %) метаболизируется в печени, выводится с фекалиями (80 %) и мочой (11 %). На фоне нарушения функции почек и проведения гемодиализа максимальная концентрация повышается и $T_{1/2}$ удлинится. Не вызывает изменений функции кальциевых и калиевых каналов кардиомиоцитов, интервала QT. Противовоспалительное действие связано с подавлением эозинофилиндуцированного высвобождения медиаторов воспаления и IgE-обусловленной активацией базофилов. Категория действия на плод по FDA — C. Назначается внутрь детям 6–12 лет по 0,06 г в 1 или 2 приема, детям старше 12 лет и взрослым — по 0,12–0,18 г в 1 прием.

Форма выпуска: таблетки 0,030; 0,120; 0,180 г.

Дезлоратадин (Desloratadine). Является метаболитом лоратадина. После приема внутрь через 30 мин определяется в плазме крови. Его связывание с белками крови составляет 83–87 %, C_{\max} — 2–6 ч, $T_{1/2}$ — 20–30 ч. Дезлоратадин не подавляет систему цитохрома P450. Метаболизируется путем гидроксирования и глюкуронирования. Не проходит через ГЭБ, проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Выводится с мочой и фекалиями. Подавляет выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, 6, 8, 13), хемотаксис и адгезию эозинофилов; IgE-зависимое выделение

простагландина D2, гистамина и лейкотриена C4; образование супероксидного аниона полиморфноядерными нейтрофильными гранулоцитами; экспрессию P-селектина и других молекул адгезии. Категория действия на плод по FDA — C. Назначается внутрь 1 раз в сутки детям в возрасте 6 мес. — 5 лет по 0,00125 г, 6–11 лет — по 0,0025 г, старше 12 лет и взрослые — по 0,005 г.

Формы выпуска: таблетки 0,05 г; сироп 0,005 г в 1 мл.

Среди АГП 2-го поколения есть ряд ЛП для **местного применения**: диметинден (гель для наружного применения, спрей назальный), олопатадин (капли глазные), левокабастин (спрей назальный), азеластин (спрей назальный).

Диметинден. При местном применении **в виде геля** обладает способностью стабилизировать мембраны тучных клеток и местноанестезирующей активностью. Применяется для облегчения зуда при укусах насекомых и заболеваниях кожи. Следует избегать применения на больших участках кожи.

Диметинден **в виде спрея назального** применяется для краткосрочного симптоматического лечения заложенности носа и зуда; в качестве вспомогательного лечения при остром среднем отите; для подготовки к хирургическим вмешательствам в области носа и устранению отека слизистой оболочки носа и придаточных пазух после хирургических вмешательств у детей от 6 лет и взрослым.

Формы выпуска: гель для наружного применения 1 мг/г в тубах 30 г; спрей назальный (0,25 мг/2,5 мг — Dimetindene/Phenylephrine (диметиндена/фенилэфрина))/мл во флаконах 10 мл.

Азеластин. Азеластин является селективным H₁-гистаминоблокатором, оказывает антигистаминное, противоаллергическое и мембраностабилизирующее действие, препятствует высвобождению из них биологически активных веществ. При местном применении системное действие незначительное. При интраназальном введении уменьшает зуд и заложенность носа, чиханье и ринорею.

Ослабление симптомов аллергического ринита отмечается через 15 мин после применения препарата и продолжается до 12 ч и более. Биодоступность после интраназального применения — около 40 %. C_{max} в крови после интраназального применения достигается через 2–3 ч. При применении интраназально в суточной дозе 0,56 мг азеластина гидрохлорида (одно впрыскивание в каждый носовой ход дважды в день) его средняя равновесная концентрация в плазме крови через 2 ч после приема составляет 0,65 нг/мл. Связь с белками крови — 80–90 %. Метаболизируется в печени путем окисления с участием системы цитохрома P450 с образованием активного метаболита дезметилазеластина. Выводится в основном почками в виде неактивных метаболитов. T_{1/2} — около 20 ч, его активного метаболита дезметилазеластина — около

45 ч. Клинически значимое воздействие на интервал QT отсутствует даже при длительном применении высоких доз азеластина

Применяется для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита и риноконъюнктивита; симптомов вазомоторного ринита (заложенность носа, ринорея, чиханье, постназальный синдром).

Противопоказан при гиперчувствительности, детям до 6 лет (при аллергическом рините и риноконъюнктивите), до 12 лет (при вазомоторном рините), в период беременности и грудного вскармливания.

Формы выпуска: спрей назальный 140 мкг/доза во флаконах 10 мл.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задание 1. Выписать рецепт по установленной форме и указать показания к применению выписанных лекарственных форм:

1. Дифенгидрамин для парентерального и перорального назначения.
2. Хлоропирамин для парентерального и перорального назначения.
3. Клемастин для парентерального и перорального назначения.
4. Дезлоратадин в таблетках и каплях.
5. Демитинден для приема внутрь.
6. Левоцетиризин в таблетках.
7. Цетиризин в таблетках и каплях.
8. Лоратадин в таблетках.
9. Хифенадин в таблетках.

Задание 2. Выписать рецепт по установленной форме:

1. АГП в комплексной терапии ангионевротического отека.
2. АГП с антисеротониновым эффектом для лечения зудящего дерматоза.
3. АГП, не проникающий через ГЭБ, пациенту с почечной недостаточностью.
4. АГП пациенту с круглогодичным аллергическим ринитом, принимающему флуконазол по поводу сопутствующего заболевания.
5. АГП пациенту с нарушением функции почек и печени для лечения аллергического дерматита.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Основные физиологические функции гистамина:

- а) участвует в регуляции как специфического, так и неспецифического иммунного ответа;
- б) способен ингибировать продукцию Th-лимфоцитами IL-1, IL-2, IFN γ , TNF α ;
- в) участвует в гематопоезе, эмбриональном развитии;
- г) участвует в регуляции циркадного цикла сна/бодрствования;
- д) участвует в контроле температуры тела, контроле деятельности сердечно-сосудистой системы.

2. Укажите основные эффекты гистамина:

- а) вызывает сокращение гладких мышц бронхов;
- б) вызывает бронходилатацию;
- в) усиливает секрецию слизистых желез носа;
- г) уменьшает секрецию мокроты в бронхиальном дереве;
- д) расширение сосудов.

3. Выберите верные утверждения:

- а) иммунологическую стадию аллергического воспаления подавляют: глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, НПВС;
- б) патохимическую стадию аллергического воспаления подавляют: глюкокортикоиды, АГП;
- в) патофизиологическую стадию аллергического воспаления подавляют: препараты, блокирующие дегрануляцию тучных клеток;
- г) АГП эффективны для подавления всех стадий аллергического воспаления;
- д) АГП эффективны для подавления патофизиологической стадии аллергического воспаления.

4. Выберите верные утверждения:

- а) выделяют 3 поколения АГП;
- б) к АГП 1-го поколения относят: диметинден, клемастин, эбастин, азеластин, дифенгидрамин, рупатадин, биластин;
- в) к АГП 1-го поколения относят: клемастин, дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, сехифенадин;
- г) к АГП 2-го поколения относят: диметинден, азеластин, левокабастин, олопатадин, рупатадин, биластин;
- д) к активным метаболитам 2-го поколения АГП относят: дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин.

5. Укажите основные показания для применения АГП 1-го поколения:

- а) энтеральное применение для купирования острых аллергических реакций;
- б) для лечения зудящих дерматозов;
- в) для длительного лечения аллергического ринита;
- г) для премедикации перед диагностическими и хирургическими вмешательствами;
- д) для профилактики укачивания.

6. Выберите верные утверждения об АГП 1-го поколения:

- а) АГП 1-го поколения липофильны;
- б) пища не влияет на их скорость всасывания и биодоступность;
- в) хорошо проникают через ГЭБ и блокируют от 50 до 90 % H_1 -рецепторов головного мозга;
- г) продолжительность противоаллергического эффекта составляет от 1,5 до 6 ч;
- д) метаболизируются в печени, ингибируют микросомальные ферменты печени.

7. Выберите верные утверждения об АГП 1-го поколения:

- а) понижение общего периферического сопротивления вследствие блокады α -адренорецепторов;
- б) сухость слизистых оболочек полости рта, носа, глотки, сгущение и затруднение отделения бронхиального секрета, задержка мочеиспускания, ухудшение зрения; повышение внутриглазного давления, расширение зрачков как результат блокады холинорецепторов;
- в) удлинение интервала QT и развитие желудочковой аритмии;
- г) местноанестезирующее, противорвотное действие;
- д) аллергические реакции, фотосенсибилизация.

8. Выберите верные утверждения об АГП 1-го поколения:

- а) барбитураты ускоряют элиминацию АГП 1-го поколения и повышают их активность;
- б) могут снизить клиническую эффективность глюкокортикоидов, антикоагулянтов и НПВС;
- в) ингибиторы MAO усиливают антихолинэргическое и угнетающее ЦНС действие;
- г) повышают концентрацию в плазме бета-адреноблокаторов (возможны выраженное снижение АД, аритмии, необратимая ретинопатия, поздняя дискинезия);
- д) ингибиторы MAO могут одновременно назначаться с АГП 1-го поколения.

9. Противопоказаниями к применению АГП 1-го поколения являются:

- а) закрытоугольная глаукома;
- б) бронхиальная астма;
- в) эпилепсия;
- г) гипертрофия предстательной железы;
- д) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения).

10. Выберите верные утверждения об АГП 1-го поколения:

- а) биодоступность дифенгидрамина составляет 50 %, связывание с белками крови — 98–99 %; парентерально назначается в разовых дозах по 1 мл;
- б) клемастин метаболизируется в печени, в результате энтерогепатической циркуляции его выведение из плазмы двухфазное — до 50 ч;
- в) хифенадин по противогистаминной активности и длительности действия превосходит дифенгидрамин;
- г) прометазин обладает выраженным гипотензивным и жаропонижающим действием, снижает порог судорожной готовности;
- д) доксиламин применяется для длительной терапии аллергического дерматита.

11. Выберите верные утверждения об АГП 2-го поколения:

- а) не вызывают тахифилаксию;
- б) основное отличие от АГП 1-го поколения: не обладают седативной активностью;
- в) основное отличие от АГП 1-го поколения: не обладают седативной активностью, имеют дополнительное противовоспалительное, противоаллергическое действие;
- г) назначаются 1–2 раза в день;
- д) противовоспалительные эффекты проявляются в течение 1-го мес. приема.

12. Выберите верные утверждения об АГП 2-го поколения:

- а) не проникают через ГЭБ;
- б) не метаболизируются в печени с участием цитохрома Р450;
- в) выводятся почками и через кишечник;
- г) не вызывают сухости слизистых;
- д) не имеют значимых взаимодействий с другими ЛП.

13. Выберите верные утверждения о лоратадине:

- а) метаболизируется с образованием активного метаболита посредством системы цитохрома P450;
- б) выводится через почки и через кишечник в течение более чем 10 дней, преимущественно в виде конъюгированных метаболитов;
- в) детям в возрасте от 2 до 12 лет с массой тела более 30 кг назначается 5 мг 2 раза в сутки;
- г) не проникает через ГЭБ и не оказывает воздействия на ЦНС;
- д) обладает значимой селективностью по отношению к H₂-гистаминовым рецепторам.

14. Выберите верные утверждения о лоратадине:

- а) детям в возрасте от 2 до 12 лет с массой тела более 30 кг назначается 10 мг 1 раз в сутки;
- б) не назначается детям до 3 лет;
- в) проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает слабое антихолинергическое, седативное действие;
- г) не усиливает действия алкоголя на ЦНС;
- д) при приеме лоратадина с кетоконазолом и эритромицином, другими ингибиторами изофермента CYP3A4 и CYP2D6 отмечается повышение концентрации лоратадина в плазме и увеличение риска побочных эффектов.

15. Выберите верные утверждения о цетиризине:

- а) относится к группе антагонистов гистамина и блокирует H₂-гистаминовые рецепторы;
- б) является метаболитом гидроксизина, относится к группе конкурентных антагонистов гистамина и блокирует H₁-гистаминовые рецепторы;
- в) прием пищи не влияет на полноту абсорбции цетиризина, но приводит к уменьшению ее скорости;
- г) прием пищи уменьшает абсорбцию цетиризина, приводит к уменьшению его концентрации в плазме крови;
- д) метаболизируется с образованием активного метаболита посредством системы цитохрома P450.

16. Выберите верные утверждения о цетиризине:

- а) не подвергается экстенсивному первичному метаболизму;
- б) более чем на 90 % связывается с белками плазмы крови;
- в) T_{1/2} составляет примерно 10 ч;
- г) T_{1/2} составляет примерно 20 ч;
- д) выводится преимущественно с мочой в неизменном виде.

17. Выберите верные утверждения о цетиризине:

- а) выводится преимущественно через ЖКТ;
- б) снижение клиренса препарата у пациентов связано с уменьшением функции почек;
- в) снижение клиренса препарата у пациентов связано с нарушением функции печени;
- г) является селективным блокатором периферических H₁-рецепторов и практически не оказывает антихолинергическое действие;
- д) является неселективным блокатором периферических H₁-рецепторов, может оказывать антихолинергическое действие.

18. Выберите верные утверждения о биластине:

- а) биодоступность при приеме внутрь составляет 60 %;
- б) биодоступность при приеме внутрь составляет 90 %;
- в) одновременный прием пищи снижает биодоступность на 30 %;
- г) одновременный прием пищи повышает биодоступность на 30 %;
- д) метаболизируется незначительно, после приема внутрь до 95 % принятой дозы выводится преимущественно с желчью.

Ответы: 1 — а, б, в, г, д; 2 — а, в, д; 3 — д; 4 — в, г, д; 5 — б, г, д; 6 — а, в, г; 7 — а, б, в, г, д; 8 — б, в, г; 9 — а, б, в, г, д; 10 — б, в, г; 11 — а, в, д; 12 — а, г; 13 — а, б, г; 14 — а, г; 15 — б, в; 16 — а, б, д; 17 — б, в, г; 18 — а, в, г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Косарев, В. В.* Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия : учеб. пособие / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. – М. : Вузовский учебник : Инфра-М, 2022. – 11236 с.
2. *Клиническая фармакология и фармакотерапия* : учеб. / под ред. В. Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 880 с.
3. *Гавриленко, Л. Н.* Клиническая фармакология. Формулярные лекарственные средства : учеб. пособие / Л. Н. Гавриленко. – Минск : Новое знание, 2023. – 526 с.
4. *Аллергический ринит* : клинические рекомендации : утверждены М-вом здравоохранения Российской Федерации 2024-2025-2026 от 11 июля 2024 г. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/non-nocere/2023/4/1265864282023041044> (дата обращения: 09.09.2025).
5. *Данилычева, И. В.* Анализ изменений в новой редакции европейских клинических рекомендаций по крапивнице пересмотра 2020 года / И. В. Данилычева, А. Е. Шульженко // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 142–151.
6. *Реестр лекарственных средств Республики Беларусь* / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – URL: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results (дата обращения: 09.09.2025).

Дополнительная

7. *Балаболкин, И. И.* Лекарственная аллергия у детей : руководство для врачей / И. И. Балаболкин, Т. И. Елисеева, В. А. Булгакова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 160 с.
8. *Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств* : учеб.-метод. пособие / М. К. Кевра [и др.]. – Минск : БГМУ, 2020. – 95 с.
9. *Клиническая фармакология и фармакотерапия* : учеб. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева, Е. В. Ших. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 877 с.
10. *Мачарадзе, Д. Ш.* Пищевая аллергия у детей и взрослых. Клиника, диагностика, лечение / Д. Ш. Мачарадзе. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 392 с.
11. *Аллергология и клиническая иммунология* / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 336 с.
12. *Клиническая аллергология. Руководство для практикующих врачей* / под ред. Н. М. Ненашевой, Б. А. Черняка. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2022. – 920 с.
13. *Альбанова, В. И.* Атопический дерматит : учеб. пособие для врачей / В. И. Альбанова, С. Ю. Петрова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 168 с.
14. *Харкевич, Д. А.* Фармакология : учеб. / Д. А. Харкевич. – 13-е изд., перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 752 с.

Нормативные документы

15. *Оказание экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам детского возраста : клинический протокол : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 17 авг. 2023 г. № 118.* – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-ob-sledovaniya-i-lecheniya/anestziologiya-reanimatologiya.php> (дата обращения: 09.09.2025).

16. *Интенсивная* терапия критических для жизни состояний (взрослое население) : клинический протокол : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13 июня 2023 г. № 100. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/anezestziologiya-reanimatologiya.php> (дата обращения: 09.09.2025).

17. *Диагностики* и лечения больных с аллергическими заболеваниями : клинический протокол : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19 мая 2005 г. № 274. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/allergologiya-immunologiya.php> (дата обращения: 09.09.2025).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы	3
Введение	5
Антигистаминные лекарственные препараты.....	9
Клинико-фармакологическая характеристика антигистаминных препаратов 1-го поколения.....	11
Клинико-фармакологическая характеристика антигистаминных лекарственных препаратов 2-го поколения и их активных метаболитов	18
Задания для самостоятельной работы.....	26
Самоконтроль усвоения темы.....	27
Список использованной литературы.....	32

Учебное издание

Скельян Елена Николаевна
Василевский Игорь Вениаминович

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ АНТИГИСТАМИННЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. С. Романова
Корректор Н. С. Кудрявцева
Компьютерная вёрстка М. Г. Лободы

Подписано в печать 21.01.26. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,69. Тираж 30 экз. Заказ 41.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.