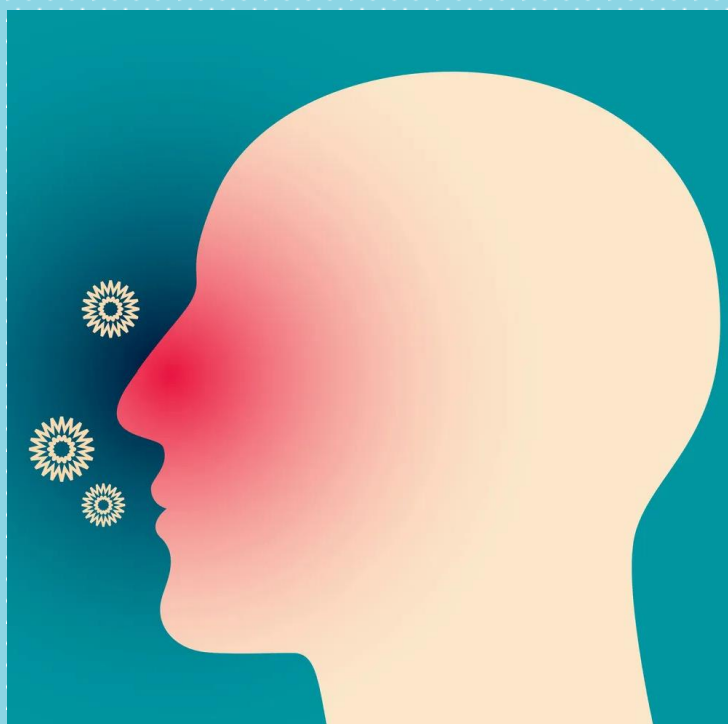




Частная фармакология блокаторов H₁-рецепторов. Практические аспекты.



Бервинов Е. А.

Частная фармакология блокаторов H₁-рецепторов. Практические аспекты.

*Специалист, Магистр фармации, Магистр качества,
стандартизации, сертификации*

Бервинов Е. А.

Одесса
2022



Частная фармакология блокаторов H_1 -рецепторов. Практические аспекты / Бервинов Е. А. – Одесса : 2022. – 48 с. : ил.

Учитывая тот факт, что аллергические заболевания всё чаще встречаются в практике фармацевта и врача, автор считает необходимым обобщить наиболее важную информацию касательно данной патологии, а также её фармакотерапии с фокусом на блокаторы H_1 -рецепторов. Эта группа препаратов является одной из основных, назначаемых специалистами здравоохранения при обращении пациентов с жалобами на те или иные проявления аллергии. Однако ввиду многообразия данных лекарственных средств, не всегда представляется возможным дифференцировать их друг от друга и назначить H_1 -блокатор на основании всеобъемлющего понимания особенностей его химического строения, фармакокинетики и фармакодинамики. Именно последнее обстоятельство побудило к созданию данного издания. Ведь, чем лучше мы осведомлены как именно и за счёт чего работает лекарство, тем правильнее можно подобрать нужный в конкретном случае и для конкретного больного препарат.

Материал подготовлен и является первым в образовательном цикле для специалистов здравоохранения

«Master's level project»

Оглавление

Предисловие.	
Этиологические и патофизиологические основы аллергии	1
Гистамин как основной медиатор аллергической реакции I типа. Роль H ₁ -рецепторов в реализации его эффектов	6
Блокаторы гистаминовых рецепторов 1 подтипа. Общие сведения, классификация	9
H ₁ -гистаминоблокаторы I генерации	12
Дифенгидрамин	13
Клемастин	14
Хлоропирамин	14
Производные хинуклидина	14
Диметинден	15
Мебгидролин	16
Кетотифен	16
Ципрогептадин	16
H ₁ -гистаминоблокаторы II генерации	17
Метаболизируемые препараты	18
Лоратадин	18
Рупатадин	19
Эбастин	20
Минимально метаболизируемые препараты. Биластин	21
Активные метаболиты	21
Фексофенадин	21
Дезлоратадин	22
Цетиризин	22
Стереоизомеры. Левоцетиризин	23
Топические антигистаминные средства	24
Азеластин	24
Олопатадин	25

Справочные материалы.

Приложение 1. Показания к применению, дозировки	26
Приложение 2. Противопоказания, особенности применения	30
Приложение 3. Нежелательные побочные реакции	35
Приложение 4. Лекарственные взаимодействия.....	39
Приложение 5. Торговые названия и производители.....	41
Список литературы	47

ПРЕДИСЛОВИЕ

Главная цель данного издания – дать фармацевту и врачу знание о клинико-фармакологических характеристиках препаратов, с помощью которого можно будет правильно выбрать наиболее эффективное и безопасное лекарственное средство при данном заболевании у конкретного больного. К сожалению, всё чаще встречаются назначения, основанные только на личном опыте специалиста или его коллег, родственников, знакомых; рекламе, в лучшем случае от медицинского представителя, а в худшем от той, что идет на ТВ или YouTube; малом клиническом опыте, который экстраполируется на всех пациентов (одному помогло, значит поможет всем). **Это непозволительно!** Авторитет и личный опыт не может повлиять на фармакодинамику или фармакокинетику; реклама дает неполную, выборочную информацию о препарате; клинический опыт никогда не бывает всеобъемлющим, а часто оказывается просто мал.

Также хочется обратить внимание, что вопросам **лечения** заболеваний посвящены специальные учебники по терапии, соответствующие стандарты, монографии, справочники практического врача, протоколы фармацевта и другие официальные руководства. Именно в этих материалах комплексно рассматривают вопросы стратегии и тактики ведения больного. А фармакология и клиническая фармакология, являются основой рациональной фармакотерапии и её неотъемлемой частью. Они несут в себе совокупность научных знаний, позволяющих оптимизировать выбор собственно лекарственных средств.

NB! Каждый практикующий врач или фармацевт сам несет ответственность за правильный диагноз, выбор оптимального метода лечения и дозировки лекарственного препарата. Поэтому стоит всегда ориентироваться на официальные инструкции к лекарственным средствам, формуляры и протоколы лечения. **Автор не несет ответственности за отрицательные последствия, возможные в результате использования материалов, содержащихся в этом издании.**

Буду чрезвычайно благодарен за отзывы, советы и замечания, которые постараюсь учесть в дальнейшем!

Bervinov_ea@ukr.net

Этиологические и патофизиологические основы аллергии.

Несмотря на то, что аллергические болезни известны человечеству более двух с половиной тысяч лет именно XXI век в наибольшей степени ознаменовал выраженный рост их распространенности среди популяции. Порядка 20-30% населения стран с развитой экономикой, при чем как взрослого, так и всё чаще детского, страдают от аллергического ринита, конъюнктивита, атопического дерматита, крапивницы, поллиноза (сенная лихорадка), бронхиальной астмы, отека Квинке, пищевой, лекарственной, инсектной (на укусы насекомых), холодовой, а также других видов аллергической патологии. Эти заболевания иногда самостоятельно, а иногда в сочетании друг с другом стали актуальной проблемой для практического здравоохранения. Они существенно снижают качество жизни больных, ухудшая физическое состояние человека, что в свою очередь негативно сказывается на эмоциональном, социальном и даже экономическом благополучии пациентов.

Высокий уровень заболеваемости аллергией является своего рода обратной стороной прогресса, платой за «блага цивилизации». В настоящее время известно свыше двадцати тысяч аллергенов, наиболее распространенными из которых являются: пыльца растений, некоторые продукты питания (цитрусовые, яйцо, клубника, ракообразные), эпидермальные аллергены (шерсть, перо, перхоть, волосы), насекомые, инфекционные агенты. Наряду с ними существует множество факторов, способствующих повышению частоты развития аллергических заболеваний. Среди их многообразия можно выделить главные:



- Ухудшение экологической ситуации. Загрязнение окружающей среды (воздуха, воды) различными химическими соединениями, так называемыми поллютантами, бытового (выхлопные газы, табачный дым) и производственного происхождения (диоксиды серы и азота);
- Использование химических веществ, потенциальных аллергенов дома и в работе (бытовая химия, лаки, краски, пестициды);
- Бесконтрольное и необоснованное применение фармакологических средств, в том числе биологически активных добавок, которые не проходят жесткий контроль качества;
- Вакцинацию;
- Наследственные факторы (передается только предрасположенность к аллергии);
- Миграцию населения в географически и климатически несвойственные ему зоны;
- Инфекционные агенты (гельминты, вирусы, бактерии, грибки) и продукты их жизнедеятельности.

Воздействие данных факторов сопровождает человека практически с рождения, год из года наращивая своё влияние. Данное обстоятельство позволяет сделать неутешительный вывод – в ближайшее время не приходится рассчитывать на снижение числа больных аллергией, более того, следует ожидать сохранения неблагоприятной тенденции к росту, утяжелению и многообразию проявлений аллергических заболеваний.

Так что же такое **аллергия**? Этот термин (от греч. *Allos* – иной, *Ergon* – действую) обозначает форму иммунного ответа организма на контакт с эндогенными или экзогенными веществами антигенной (в том числе гаптенной) природы, сопровождающуюся повреждением структуры, а также нарушением функций его собственных клеток, тканей и органов. Он был предложен в 1906 г. австрийским педиатром Клеменсом Пирке для определения состояния измененной реактивности организма, которое он наблюдал у детей с инфекционной патологией и сывороточной болезнью. При дальнейшем изучении стали предлагаться различные варианты классификации гиперчувствительности. Долгое время существовала предложенная Р. Куком классификация, основным критерием которой было время наступления ответной реакции после контакта с аллергеном: немедленного типа, обусловленную гуморальными иммунными механизмами (развивается через 20-30 минут) и замедленного типа, обусловленную клеточными иммунными механизмами (возникающую через 6-8 ч). Однако она не охватывала всех особенностей патогенеза и разнообразия проявлений аллергии, в связи с чем в 1969 г. британские иммунологи Ф. Джелл и Р. Кумбс предложили свою классификацию, которая используется по сей день. Основываясь на особенностях механизма иммунного повреждения, они выделили четыре основных типа иммунопатологических реакций:

- I. Анафилактический (реагиновый).** Связан с образованием особого типа антител (IgE), имеющих высокое сродство к определенным клеткам (базофилы, тучные клетки). Антиген, взаимодействует с фиксированными на клетках антителами, что приводит к высвобождению из них преформированных и вновь синтезирующихся медиаторов, которые вызывают отек, гиперсекрецию и другие проявления. Типичным примером этого типа повреждения являются поллиноз, аллергический ринит, крапивница.
- II. Цитотоксический (цитолитический).** Антителами являются IgG и IgM. Антигенами выступают компоненты естественных клеточных мембран, или вещества, сорбированные на клеточной поверхности, к которым образуются антитела. Сформированный на поверхности клеток комплекс антиген-антитело активирует систему комплемента, в результате чего происходит повреждение и лизис клеток.
- III. Иммунокомплексный.** Связан с образованием токсических циркулирующих иммунных комплексов АГ+АТ, при фиксации которых происходит активация системы комплемента и повреждение мишени.
- IV. Клеточно-опосредованный (замедленного типа).** В его основе лежит взаимодействие цитотоксического (сенсibilизированного) Т-лимфоцита со специфическим антигеном, что приводит к высвобождению из Т-клетки целого набора цитокинов, опосредующих проявления замедленной гиперчувствительности.

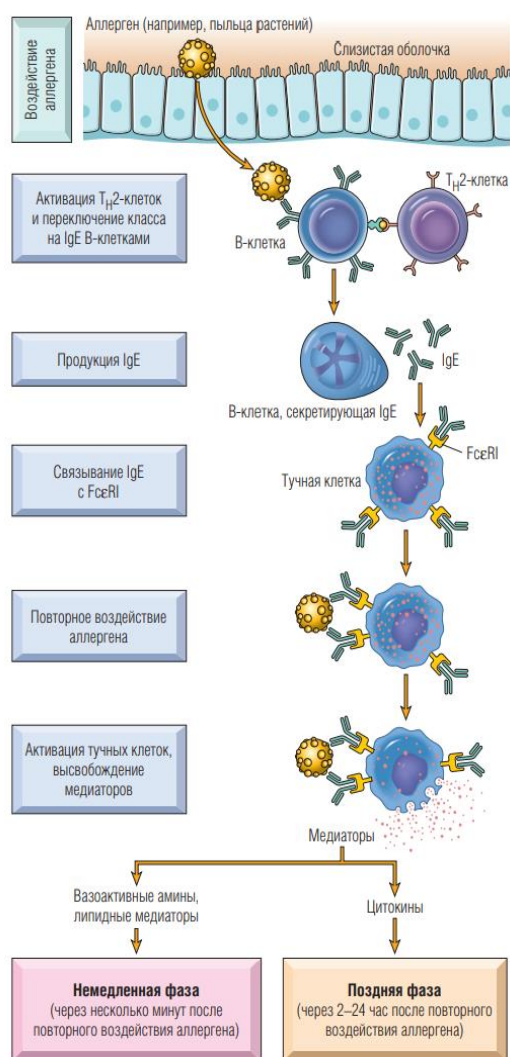


Рис. 1 Последовательность процессов при гиперчувствительности типа I. Реакцию гиперчувствительности типа I инициирует введение аллергена, стимулирующего ответ T_H2 -клеток и продукцию иммуноглобулина E (IgE) у генетически чувствительных индивидов. IgE связываются с Fc-рецепторами (FcεRI) на тучных клетках, и последующее воздействие аллергена активирует тучные клетки, которые секретируют медиаторы, ответственные за патологические проявления немедленной и поздней фаз.

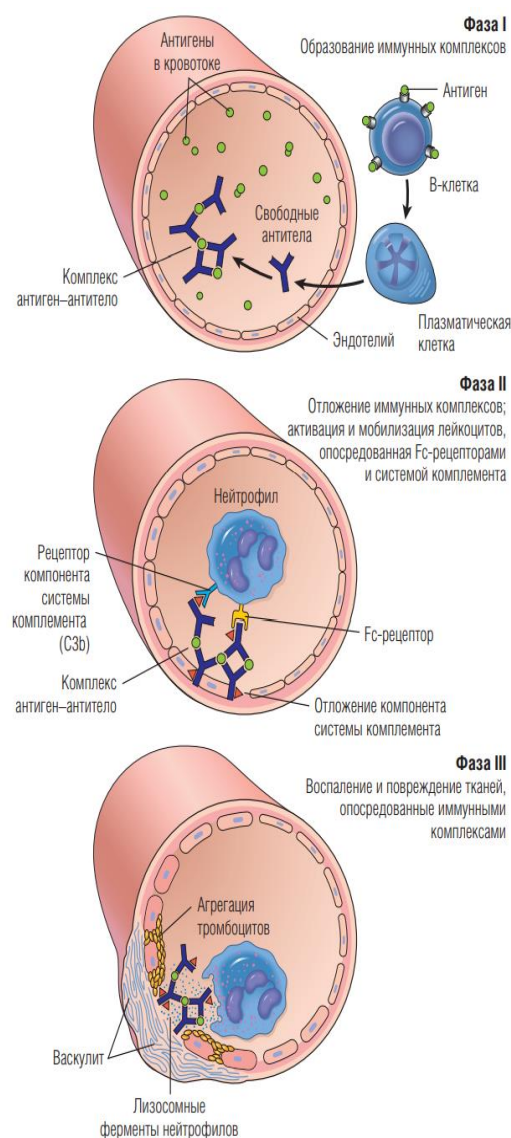


Рис. 3 Патогенез системного заболевания, опосредованного иммунными комплексами (гиперчувствительность типа III). Показаны три последовательные фазы развития болезней иммунных комплексов.

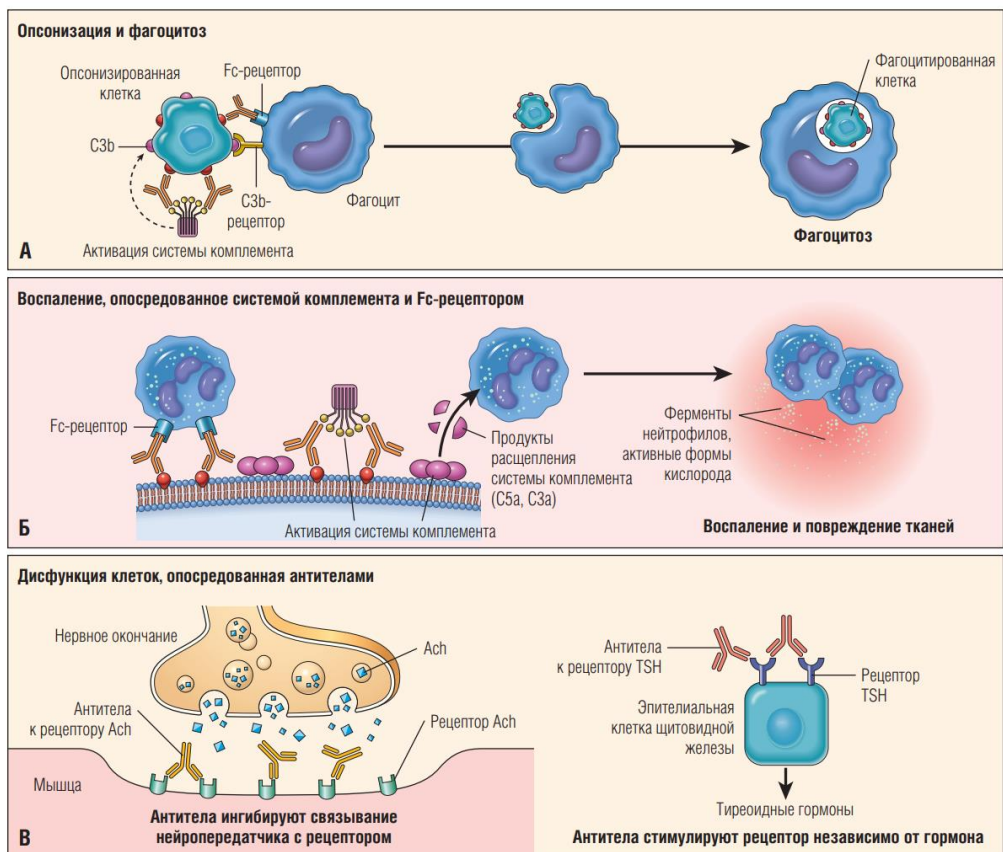


РИС. 2 Механизмы повреждений, опосредованных антителами. (А) Опсонизация клеток антителами и компонентами системы комплемента и поглощение фагоцитами. (Б) Воспаление, индуцированное связыванием антител с Fc-рецепторами и продуктами расщепления компонентов системы комплемента. В этих примерах антитела к рецептору ацетилхолина (ACh) нарушают нервно-мышечную передачу при миастении гравис, а антитела к рецептору тиреотропного гормона (TSH) активируют клетки щитовидной железы при болезни Грейвса.

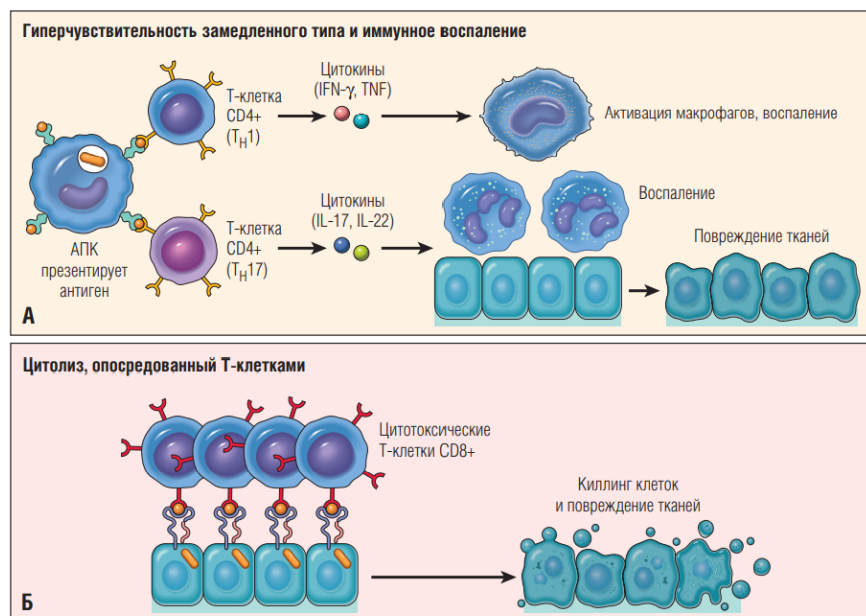


РИС. 4 Механизмы реакций гиперчувствительности типа IV, опосредованных Т-клетками. (А) В реакциях гиперчувствительности замедленного типа T_H1 -клетки $CD4+$ (а иногда Т-клетки $CD8+$, не показаны) отвечают на тканевые антигены секрецией цитокинов, которые стимулируют воспаление и активируют фагоцитоз, приводя к повреждениям тканей. T_H17 -клетки $CD4+$ способствуют воспалению, мобилизуя нейтрофилы (в меньшей степени моноциты). (Б) При некоторых заболеваниях цитотоксические Т-клетки $CD8+$ непосредственно убивают клетки тканей. IFN — интерферон; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли; АПК — антигенпрезентирующая клетка.

Основу аллергии составляет **сенсibilизация** – процесс приобретения организмом повышенной чувствительности к тому или иному аллергену, путем выработки специфических антител. Однако сама по себе сенсibilизация заболевания не вызывает, а лишь повторный контакт с аллергеном приводит к развитию аллергической реакции. Аллергия является типовым патологическим процессом, это означает, что она протекает по одинаковым механизмам. Соответственно в развитии любой аллергической реакции можно выделить три стадии:

1. **Стадия иммунных реакций (иммунологическая).** Начинается с первого контакта организма с аллергеном и заключается в образовании иммунной системой специфических антител, а также их накоплении. В результате организм становится сенсibilизированным к аллергену.
2. **Стадия биохимических реакций (патохимическая).** Развивается при повторном попадании аллергена в организм. Вследствие этого происходит образование комплексов АГ+АТ. Затем запускается каскад сложных биологических процессов, направленный на выделение медиаторов аллергии, хемотаксических факторов и цитокинов.
3. **Стадия клинических проявлений (патофизиологическая).** Представляет ответную реакцию клеток, тканей и органов на образовавшиеся медиаторы.

Из вышесказанного следует, что иммунная система, реализуя иммунный ответ посредством гуморальных и клеточных реакций старается защитить организм от чужеродных веществ дабы сохранить то, на что она запрограммирована – постоянство внутренней среды или, иными словами, гомеостаз. Однако в результате этого стремления часто стирается грань между собственно защитой и патологическим процессом, что в свою очередь доставляет немалый дискомфорт человеку.

Наиболее часто встречающейся в практике фармацевта или врача является реакция **I типа (IgE-зависимого, анафилактического, реактинового)**. Поэтому рассмотрим её подробнее. Клиническим проявлениям данной реакции предшествует период сенсibilизации, в течение которого аллергены (антигены) достигают антигенпрезентирующих клеток (дендритных, В-клеток, макрофагов), они в свою очередь активируют Т- и В-лимфоциты, последние отвечают за синтез иммуноглобулина Е. При повторном попадании аллергена в организм он связывается с IgE, который фиксируется на поверхности тучных клеток и базофилов за счёт Fc-фрагмента. Это является стимулом для секреции названными клетками преформированных (гистамин, хемотаксические факторы, химаза, триптаза, гепарин) и вновь образующихся медиаторов аллергии (лейкотриенов, простагландинов, ФАТ).

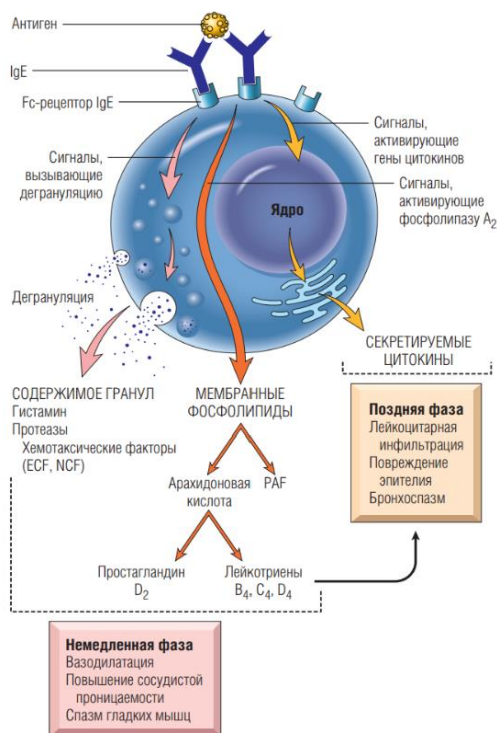


РИС. 5 Медиаторы тучных клеток. При активации тучные клетки высвобождают медиаторы различных классов, ответственные за немедленную фазу и позднюю фазу реакции. ECF и NCF не определены биохимически. ECF — эозинофильный хемотаксический фактор; Ig — иммуноглобулин; NCF — нейтрофильный хемотаксический фактор; PAF — фактор активации тромбоцитов.

Тучные клетки имеют костномозговое происхождение. Они широко распространены в тканях и вблизи кровеносных сосудов, где происходит их созревание. Базофилы во многом сходны с тучными клетками, включая присутствие Fc-рецепторов для IgE на поверхности клеток. Однако они покидают костный мозг уже зрелыми и отличаются морфологическими особенностями строения клетки. Также стоит отметить, что в норме основной локализацией базофилов является кровеносное русло, откуда при развитии патологической реакции они мигрируют в очаг аллергического воспаления.

Преформированные медиаторы уже содержатся в гранулах тучных клеток и высвобождаются первыми. Их можно подразделить на:

- **Вазоактивные амины.** Наиболее важным из которых является гистамин.
- **Ферменты.** Содержатся в матриксе гранул и включают нейтральные протеазы (химазу, триптазу), а также различные гидролазы. Данные ферменты повреждают ткани приводя к образованию кининов и активированных компонентов системы комплемента.
- **Протеогликаны.** К ним относят гепарин и хондроитин сульфат. Они нужны для «упаковки» и сохранения аминов (того же гистамина) в гранулах. Гепарин также оказывает собственное действие - ингибирует комплемент, коагуляцию, адгезию и агрегацию, снижает активность кининовой системы.

Вновь образующиеся (липидные) медиаторы синтезируются в результате последовательных реакций на мембранах тучных клеток. Эти реакции приводят к активации фосфолипазы A₂ – фермента, благодаря которому из фосфолипидов клеточных мембран образуется арахидоновая кислота. Это исходное соединение под влиянием циклооксигеназ (ЦОГ), а также 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) превращается в простагландины и лейкотриены.

- **Лейкотриены C₄ и D₄** являются наиболее сильнодействующими вазоактивными (спазмогенными) медиаторами. По показаниям повышения сосудистой проницаемости и сокращения гладких мышц бронхов они активнее гистамина. **Лейкотриен B₄** обладает выраженными хемотаксическими свойствами (усиливает процесс миграции и активации клеток иммунной системы) в отношении нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов.
- **Простагландин D₂** образуется в наибольшем количестве по сравнению с другими простаноидами синтезируемыми тучными клетками по ЦОГ-пути. Вызывает интенсивный бронхоспазм, а также повышенную секрецию слизи.
- **Фактор активации тромбоцитов (ФАТ, PAF)** образуют некоторые популяции тучных клеток. Он активирует агрегацию тромбоцитов; вызывает высвобождение гистамина и бронхоспазм; повышает сосудистую проницаемость; увеличивает вазодилатацию. Кроме того, он хемотаксичен для нейтрофилов и эозинофилов, а в больших концентрациях способен активировать клетки воспаления вызывая их дегрануляцию.

Медиаторы аллергии, влияя на соответствующие рецепторы и ферментативные системы, формируют клиническую картину аллергического заболевания, которую можно представить следующим образом. Гистамин, возбуждает H₁-гистаминовые рецепторы в коже, слизистой оболочке дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, эндотелиальных клетках сосудов, вызывая сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки, артериол, венул, особенно пред- и посткапиллярных сфинктеров. При высвобождении больших количеств гистамина возникает бронхоспазм, ограничивается возврат крови к сердцу, уменьшается сердечный выброс и минутный объем крови, усиливается трансудация жидкой части плазмы через расширенные межклеточные пространства в сосудистой стенке, сгущается кровь, уменьшается объем циркулирующей жидкости. Это приводит к понижению артериального давления и ухудшению гемоперфузии тканей. Раздражение чувствительных рецепторов кожи вызывает ощущение жжения, зуда и боли. В результате возникают типичные клинические симптомы ранней (гистаминзависимой) фазы аллергической реакции (зуд, отечность, ринорея и др.), которая развивается спустя 15-20 минут после повторного контакта с аллергеном.

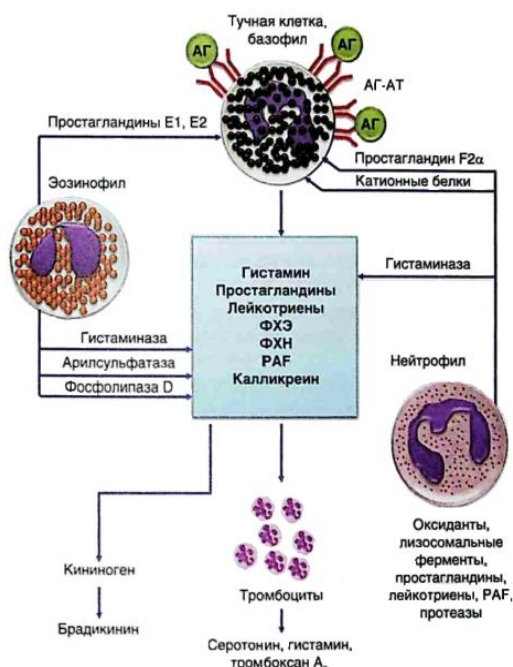


Рис. 6 Кооперация клеток-мишеней и взаимодействие медиаторов аллергических реакций I типа: АГ- антиген; АТ- антитело; ФХЭ- фактор хемотаксиса нейтрофилов; ФХЭ- фактор хемотаксиса эозинофилов; РАФ- фактор активации тромбоцитов.

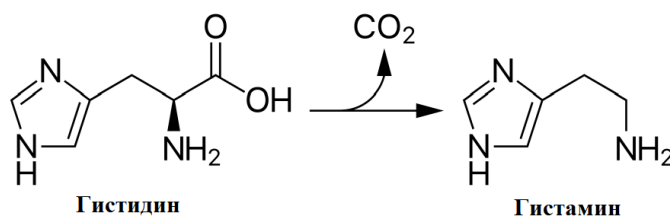
Спустя 6-8 ч. формируется поздняя (клеточная) фаза, вызванная активацией ядерного фактора транскрипции NF-kB, ответственного за продукцию хемокинов, молекул клеточной адгезии и провоспалительных цитокинов. В ней участвуют множество клеток воспаления, таких как эозинофилы, базофилы, лимфоциты и нейтрофилы. Накопление этих клеток обусловлено хемотаксисом, а прикрепление к стенке сосудов происходит благодаря повышению экспрессии адгезивных молекул - селектинов (P-, E-, L-), интегринов (β₁-, β₂-, β₃-), ICAM-1, VCAM-1 и др. Далее клетки воспаления продуцируют свои биологически активные вещества, среди которых наибольшее значение имеют вышеупомянутый фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ) и фактор некроза опухоли (ФНО, TNF), главный основной белок, катионные белки, протеолитические ферменты. Под их влиянием развивается аллергическое воспаление, происходит разрушение эпителия, гиперсекреция слизи, сокращение гладких мышц и прочие реакции. Результатом этого является развитие следующих клинических синдромов – хроническая обструкция носа, гиперреактивность бронхов, затруднение дыхания, бронхиальная астма, хроническая крапивница, атопия, зуд, шелушение кожи и другие.

Также стоит отметить, что чрезмерное высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов может быть следствием не только аллергической реакции, но и псевдоаллергической, а также возникать при различных патологических состояниях (ацидоз, гипоксия, шок, травма, инфекционные заболевания). Псевдоаллергическая реакция характеризуется высвобождением гистамина без предварительного синтеза IgE, а в результате попадания, например лекарственных средств способных увеличивать его выделение не иммунным путем.

Итак, комплексно охарактеризовав аллергию в целом, перейдем к более детальному рассмотрению гистамина и его H_1 -рецепторов, так как он отыгрывает одну из ключевых ролей в её патогенезе.

Гистамин как основной медиатор аллергической реакции I типа.

Роль H_1 -рецепторов в реализации его эффектов.



Гистамин (от греч. *Hystos* – ткань) – это гидрофильный биогенный амин, медленно синтезирующийся из аминокислоты гистидина под действием фермента гистидин-декарбоксилазы. Он депонируется в секреторных гранулах тучных клеток и базофилов в связи с отрицательно заряженными гепарином. Также образуется в нейронах ЦНС, клетках эпидермиса и слизистой оболочки желудка, где он не накапливается, а постоянно выделяется. Инактивируется в основном N-метилтрансферазой и диаминооксидазой (гистаминазой).

В организме гистамин существует в форме **таутомеров**. Это форма структурной изомерии, которая позволяет двум или более изомерам одного вещества легко переходить друг в друга, чаще всего (как и в данном случае) за счёт переноса атома водорода.

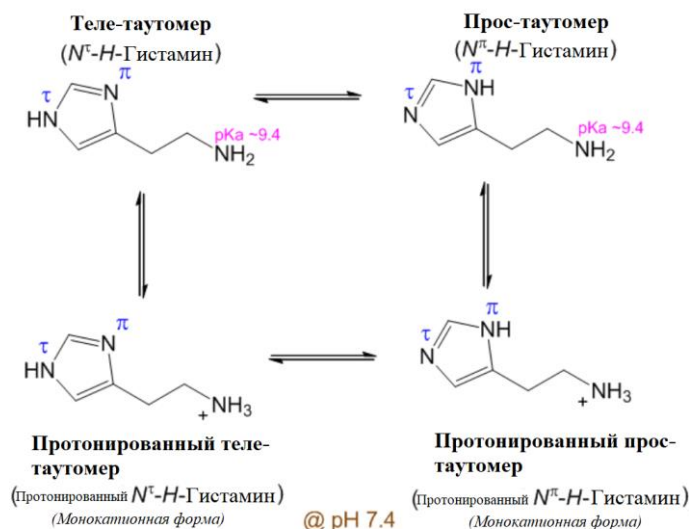


Рис. Таутомерия гистамина.

Таутомеризация гистамина является важнейшим параметром для его связывания и последующей активации H_1 -рецепторов. **Теле-таутомер** отвечает за начальное связывание с рецептором, а **прос-таутомер** критически важен для его активации.

Asp¹⁰⁷, **Lys¹⁹¹**, **Asn¹⁹⁸**, являются ключевыми аминокислотами, с которыми взаимодействует гистамин. Процесс связывания и активации H_1 -рецептора можно представить следующим образом:

- 1) Гистамин в форме теле-таутомера связывается и закрепляется на рецепторе по анионному остатку **Asp¹⁰⁷** благодаря ион-ионной связи.
- 2) Затем идет распознавание молекулы благодаря установлению водородных связей с **Lys¹⁹¹** и **Asn¹⁹⁸**.
- 3) После того, как рецептор «узнал» молекулу гистамина происходит перенос протона, способствующий образованию прос-таутомера.
- 4) Далее происходит серия переносов протонов между гистамином и рецептором с последующей стимуляцией последнего.

Фаза связывания гистамина с рецептором и его распознавание

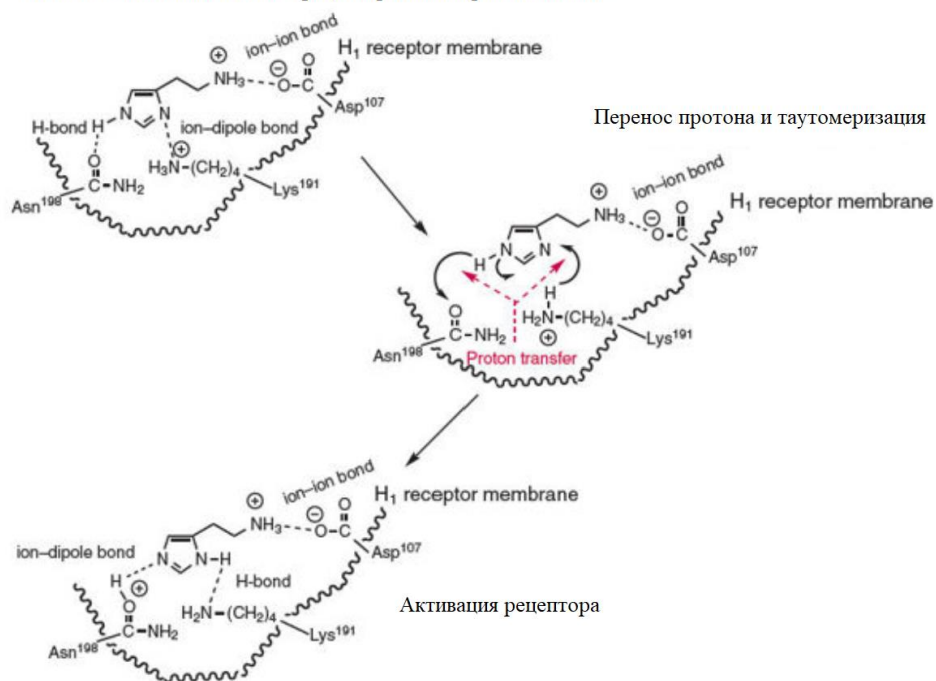


Рис. Модель активации H₁-рецептора.

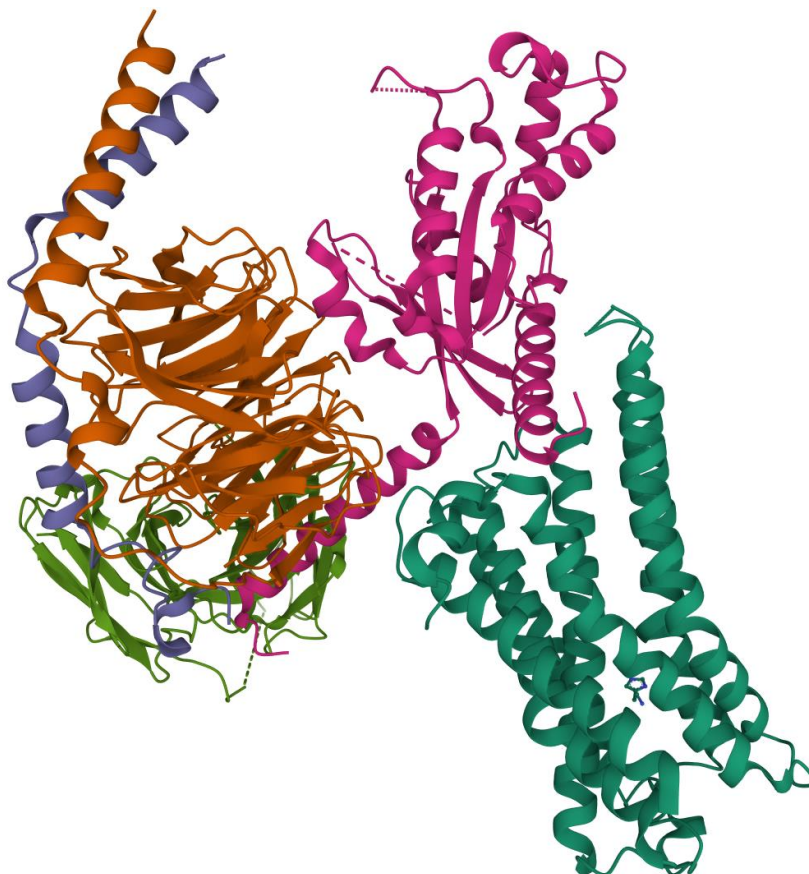


Рис. 7 Структура H₁-гистаминового рецептора (зеленый цвет справа) в комплексе с G-белками (оранжевый, розовый, фиолетовый и темно-зеленый цвета).

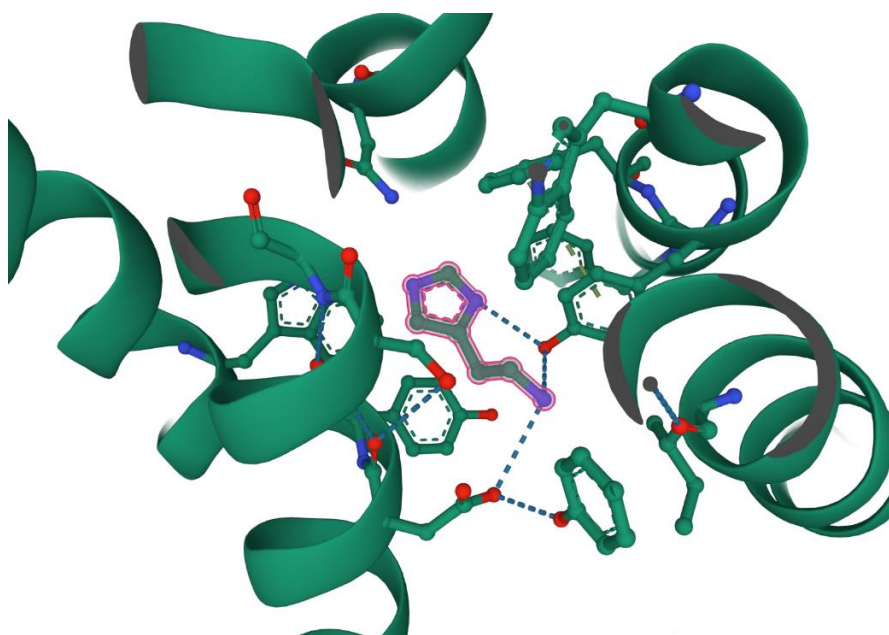


Рис. 8 Место связывания гистамина с H_1 -гистаминовым рецептором.

Гистамин активирует метаботропные рецепторы, ассоциированные с G-белками. Данные вторичные посредники определяют дальнейший эффекторный механизм и каскад реакций, развивающийся после воздействия агониста на рецептор. Активация H_1 -рецепторов при участии G_q -белка сопровождается повышением активности фосфолипазы C, вследствие чего ускоряется гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата (ФИФ₂) клеточных мембран, из которого образуются инозитол-3-фосфат (ИФ₃) и диацилглицерол (ДАГ). В гладких мышцах ИФ₃ вызывает быстрый выход Ca^{2+} из депо саркоплазматического ретикула. Ионы кальция повышают активность кальций-кальмодулинзависимой киназы легких цепей миозина, фосфорилированные легкие цепи миозина взаимодействуют с актином, образуется актомиозин, происходит сокращение.

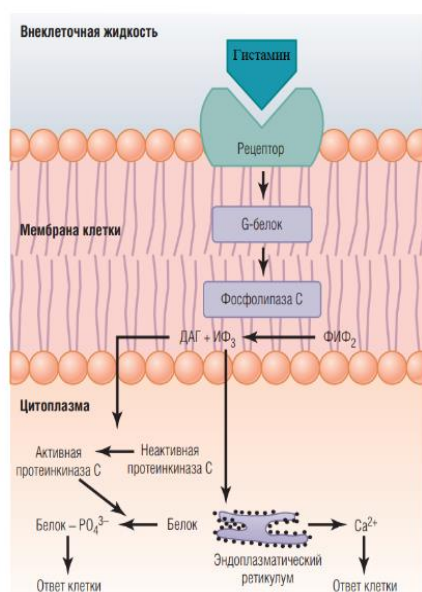


Рис. 9 Фосфолипиды мембран как вторичные посредники, обуславливающие реализацию медиаторного управления функциями клетки. ДАГ – диацилглицерол; ИФ₃ – инозитолтрифосфат.

В эндотелии сосудов под действием гистамина увеличивается количество свободных ионов кальция, активирующих фосфолипазу A_2 и совместно с ДАГ – протеинкиназу C. Фосфолипаза A_2 способствует образованию оксида азота и простаглицлина. NO поступает в гладкие мышцы, активирует цитозольную гуанилатциклазу и повышает продукцию цГМФ. Простаглицлин при участии IP-рецепторов увеличивает синтез цАМФ. Под влиянием циклических нуклеотидов сосуды быстро и кратковременно расширяются, вызывая повышение их проницаемости вследствие чего происходит выход в межклеточное пространство белков и воды. Протеинкиназа C, фосфорилируя ферменты, белки ионных каналов, транспортные системы, стимулирует рост и деление клеток, а также выделение нейромедиаторов (в том числе по сигнальному пути NF-kB).

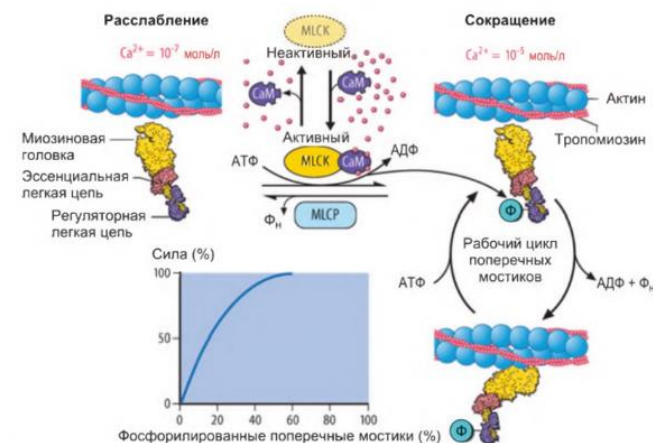
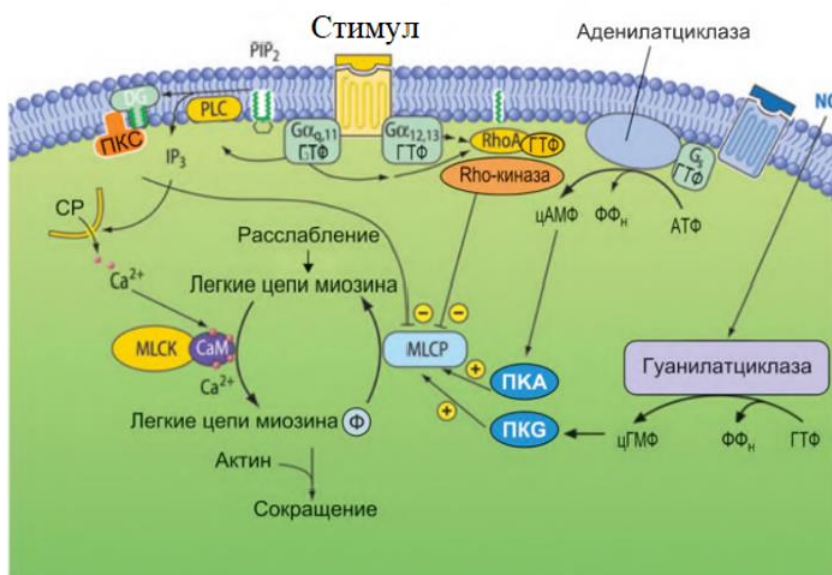


Рис. 10 Схема активации гладкой мускулатуры. При повышении цитоплазматической концентрации Ca^{2+} до 10^{-6} моль/л начинается взаимодействие ионов Ca^{2+} (обозначены красными точками) с кальмодулином (CaM). Комплекс Ca^{2+} —кальмодулин активирует киназу легких цепей миозина (MLCK), которая опосредует передачу фосфатной группы от АТФ к регуляторной легкой цепи миозина. Теперь благодаря расщеплению АТФ может совершаться рабочий цикл поперечных мостиков. Расслабление гладкой мускулатуры происходит, когда концентрация Ca^{2+} снижается, MLCK инактивируется и специфическая фосфатаза миозина (MLCP) дефосфорилирует легкие цепи миозина. Сила, развиваемая гладкими мышцами, зависит от степени фосфорилирования легких цепей.



В настоящее время в клинической практике имеется большое количество H_1 -гистаминоблокаторов для системного применения, различающихся химическими, фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами, что создает определенные трудности в подборе наиболее подходящего препарата в той или иной клинической ситуации. Вследствие этого возникает необходимость в классификации данных лекарственных средств. Существует несколько видов классификаций антигистаминных препаратов, хотя все они условны и ни одна из них не является общепринятой. Наиболее предпочтительным и информативным признано разделение на поколения в зависимости от фармакологических свойств лекарственного средства. Препараты первого поколения принято называть «условно седативными» (по доминирующему побочному эффекту), препараты второго поколения, соответственно – «условно неседативными». Некоторые авторы отдельно выделяют третье поколение – стереоизомеры и активные метаболиты препаратов второго поколения, которые подвержены выраженной биотрансформации системой цитохромов печени. Но в этом вопросе, несмотря на его кажущуюся простоту, всё не так однозначно. Фармацевтические компании при позиционировании лекарственных средств часто представляют их как нечто новое и революционное. Хотя иногда это в некоторой мере соответствует действительности (в контексте данной темы у метаболитов и стереоизомеров на самом деле есть значимые отличия от предыдущих H_1 -блокаторов), но согласно Консенсусу по антигистаминным препаратам, название «третье поколение» решено зарезервировать для обозначения антигистаминных средств, которые по химическому строению, а также ряду основных характеристик будут отличаться от известных соединений, принадлежащих к первому и второму поколениям. Именно поэтому представлена соответствующая классификация.

I поколение	II поколение		
	Метаболизируемые препараты	Минимально метаболизируемые	Активные метаболиты ¹ и стереоизомеры ²
Дифенгидрамин Клемастин Хлоропирамин Сехифенадин Хифенадин Диметинден Мебгидролин Кетотифен Ципрогептадин	Лоратадин Рупатадин Эбастин	Биластин	Фексофенадин ¹ Дезлоратадин ¹ Цетиризин ¹ Левоцетиризин ²

Принимая во внимание тот факт, что H_1 -рецептор обладает базальной (постоянной, вне зависимости от наличия или отсутствия гистамина) активностью, большинство H_1 -блокаторов действуют как обратные агонисты. Это означает, что молекула препарата связывается с H_1 -рецептором, смещая его конформационную форму в «неактивное положение».

Но стоит также отметить, что некоторые препараты действуют как классические антагонисты, связываясь как с активной (базальной, без наличия связи гистамина с рецептором), так и с неактивной конформациями, ингибируя способность гистамина достигать активного участка H_1 -рецептора.

Далее при разборе лекарственных средств в каждом препарате будут выделены определенные участки молекулы. Они являются ключевыми для проявления антигистаминной активности. В целом структуру всех АГП можно представить в виде общей формулы:

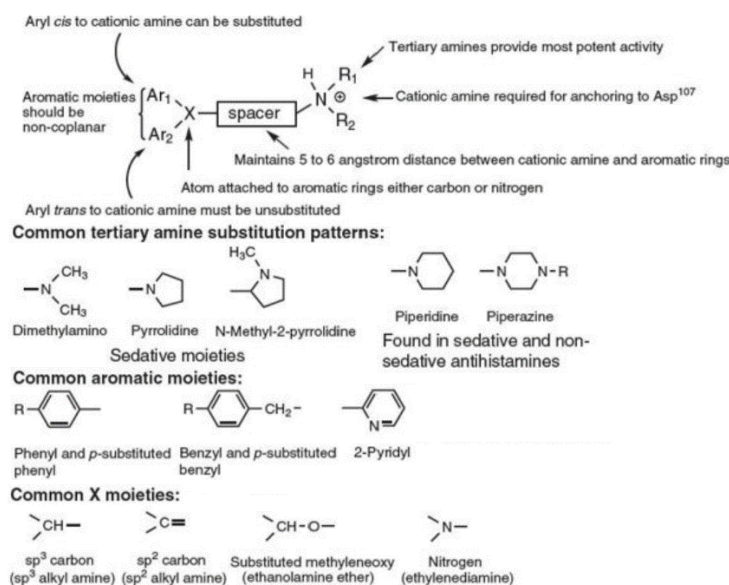


Рис. Типичная структура АГП.

Все они связываются с различными аминокислотными остатками на H_1 -рецепторе, поэтому представлено такое разнообразие химических структур. Единственный связующий остаток, общий для препаратов этой группы – Asp^{107} . Гидрофобные области рецептора Phe^{432} и Trp^{158} , также важны для фиксации и более прочного связывания с АГП, так как у многих H_1 -блокаторов в структуре имеются ароматические кольца, придающие молекуле липофильность и взаимодействующие с вышеупомянутыми остатками благодаря Ван-дер-ваальсовым связям.

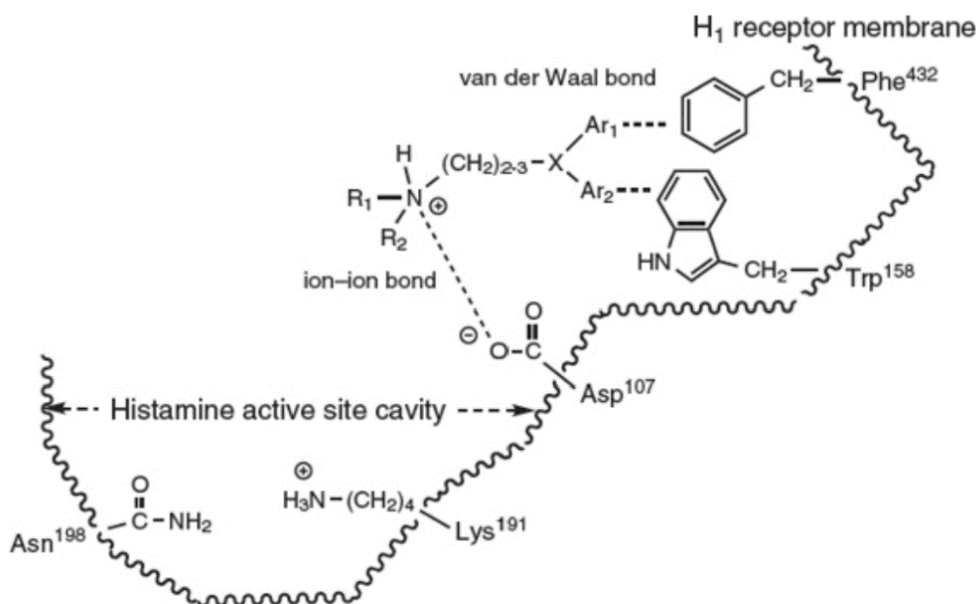


Рис. Механизм блокады H_1 -рецептора. Благодаря связыванию молекулы препарата с Asp^{107} , гистамин не может установить связь с рецептором и активировать его.

Однако, новые АГП (фексофенадин, биластин, левоцетиризин, цетиризин) имеют длинные и гибкие алифатические цепи, которые заканчиваются анионным карбоксилатом. Благодаря этому в кровеносном русле они преобладают в форме внутренних солей – **цвиттер-ионов** (молекула, несущая как отрицательный, так и положительный заряды). Из-за этой особенности они практически не проникают в ЦНС и имеют сродство к Р-гликопротеину. Также эта конформация позволяет образовывать больше ионных связей с остатками H_1 -рецептора усиливая прочность связывания и антигистаминную активность.

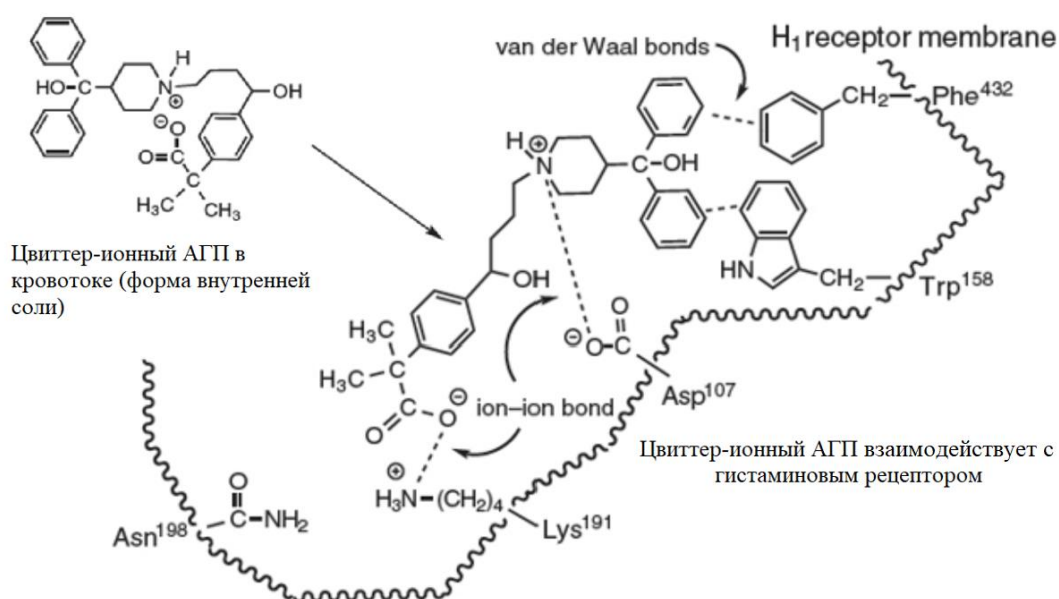


Рис. Взаимодействие «новых» АГП с H_1 -рецептором.

H₁-гистаминоблокаторы I поколения.

Препараты данного поколения в терапевтических дозах осуществляют быстрое, но не полное и обратимое связывание гистаминовых рецепторов. Именно поэтому для достижения стойкого клинко-фармакологического эффекта требуются высокие терапевтические дозы и их 2-4-кратное применение. Это в свою очередь закономерно приводит к усилению побочных эффектов и развитию тахифилаксии (привыкания) с возникающей потребностью замены препарата на другой в случае необходимости дальнейшего применения блокаторов H₁-рецепторов. Ещё одной особенностью данных лекарственных средств является их высокая липофильность благодаря чему они хорошо проникают через ГЭБ (исключение составляет мебгидролин) воздействуя не только на периферические, но и на центральные рецепторы (H_{1,2,3}-гистаминовые, 5HT-серотониновые, M-ацетилхолиновые, α-адреновые, D-дофаминовые), с чем связан широкий спектр их желательных и нежелательных эффектов. Собственно, поэтому они и получили название «седативные», хотя в ряде случаев, например при передозировке, могут возбуждать ЦНС, особенно у детей.

Несмотря на то, что данные эффекты лимитируют их использование у многих категорий пациентов, препараты I поколения еще не скоро покинут мировой фармацевтический рынок. Это обусловлено наличием у них ряда преимуществ: они относительно недорогие; их давно применяют в медицинской практике, что позволяет прогнозировать терапевтические и побочные эффекты; некоторые из них можно вводить парентерально, что очень важно в неотложных ситуациях; также данные препараты часто используются в качестве компонентов литических смесей, для потенцирования действия других лекарственных средств и получения более выраженного терапевтического эффекта; некоторые препараты разрешены к применению даже у детей 1-го года жизни; за счет седативного и противозудного эффектов их с успехом применяют при лечении зудящих дерматозов, когда мучительный кожный зуд вызывает бессонницу; влияние на другие рецепторы обеспечивает также обезболивающее, местноанестезирующее, противокашлевое, противорвотное, антисекреторное (подсушивающее) и жаропонижающее действие. Из вышесказанного можно сделать логичный вывод, что нежелательные эффекты этой группы лекарственных средств иногда можно использовать как терапевтические. Но также стоит подчеркнуть, что побочными от этого они быть не перестали, и чтобы грамотно ими пользоваться нужны четкие всеобъемлющие знания как фармакологии, так и клинической фармакологии с фармакотерапией.

К однозначно **нежелательным эффектам** H₁-гистаминоблокаторов I поколения относятся: головная боль; головокружение; нарушение координации движений; ослабление внимания; замедление реакции; ухудшение зрения; шум в ушах; тахикардия; экстрасистолия; снижение АД; тошнота, рвота; диарея или запор; абдоминальная боль; задержка мочеиспускания; усиление бронхообструкции; потенцирование действия средств угнетающих ЦНС (седативных и снотворных, а также алкоголя).

Исходя из вышеперечисленных побочных реакций можно выделить следующие **противопоказания** к применению этой группы препаратов: виды деятельности, требующие повышенного внимания и быстрой реакции; астенодепрессивный синдром; эпилепсия; одновременный прием ингибиторов МАО; закрытоугольная глаукома; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; стенозирующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; стеноз шейки мочевого пузыря; нарушения ритма сердца; некоторые варианты бронхиальной астмы; порфирия. С крайней осторожностью применяются в период беременности (большинство препаратов вовсе противопоказаны). Грудное вскармливание на время лечения прекращают.



Дифенгидрамин

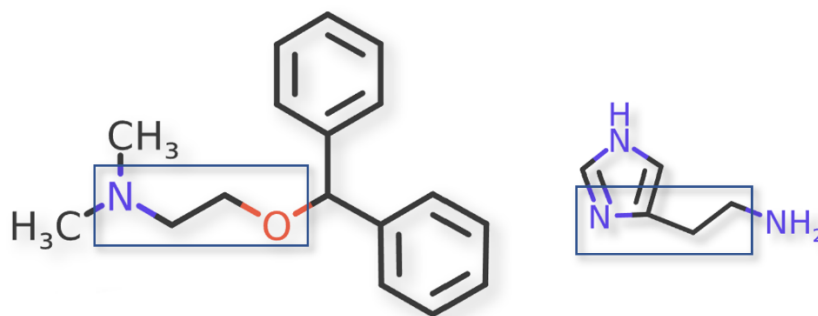
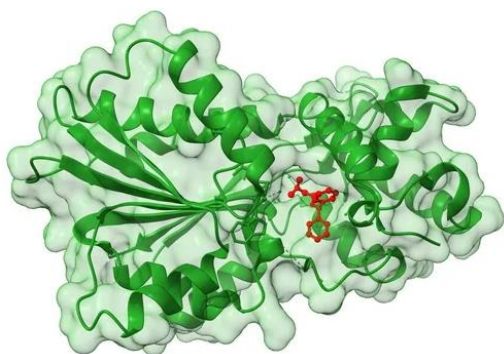


Рис. 12 Структурная формула дифенгидрамина (слева) и гистамина (справа). Данные молекулы имеют сходные химические структуры и распределение электронной плотности, благодаря чему дифенгидрамин может связываться с H_1 -рецепторами.



Дифенгидрамин является одним из первых синтезированных H_1 -блокаторов. Открыт в 1943 г. Джорджем Ривешлом (Университет Цинциннати, США). Уже в 1946 г. он стал первым рецептурным антигистаминным препаратом, одобренным FDA (Американское управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов).

Препарат, обладая высокой антигистаминной активностью эффективно снижает выраженность аллергических и псевдоаллергических реакций. Устраняя эффекты гистамина, уменьшает или предупреждает зуд, гиперемию, повышенную проницаемость капилляров, отек тканей, спазмы гладких мышц.

Из-за высокой липофильности, легко растворяется в липидах благодаря чему широко распределяется по всему телу, включая ЦНС, где воздействует на центральные H_1 -рецепторы и кашлевой центр продолговатого мозга проявляя **седативный, снотворный** (более выраженный при повторных приемах), а также **противокашлевой** эффекты. Стоит уточнить, что сон, вызываемый препаратом, не является физиологичным, поэтому использовать его как снотворное средство не целесообразно.

Подобно многим препаратам первого поколения он является мощным антихолинергическим средством (М-холиноблокатор), как центрального, так и периферического действия. Благодаря такому эффекту дифенгидрамин оказывает **гипотензивное** (блокируя холинорецепторы ганглиев снижает АД по ортостатическому типу), **противорвотное** (блокада данных рецепторов в пусковой (триггерной) зоне рвотного центра и ядрах солитарного тракта), **седативное/снотворное** (холинергические рецепторы ретикулярной формации головного мозга), **противопаркинсоническое, противоукачивающее** (наряду с блокадой H_3 -гистаминовых рецепторов) действие. Однако атропиноподобные эффекты, связанные с блокадой М-холинорецепторов, имеют и негативные последствия в виде парадоксального возбуждения ЦНС, тахикардии, различных нарушений функции зрения (вплоть до приступов глаукомы), усиления бронхообструкции (за счет повышения вязкости мокроты), нарушения мочеиспускания, сухости слизистых оболочек.

Дифенгидрамин продемонстрировал активность в качестве блокатора внутриклеточных натриевых каналов, действуя как **местный анестетик**, причем более сильный чем прокаин. У людей с локальными повреждениями мозга и эпилепсией может провоцировать эпилептический приступ.

Блокируя гистамин- и серотонинергические (ингибирует обратный захват серотонина) пути ноцицептивных (болевых) рефлексов имеет собственный **анальгетический** (обезболивающий) эффект и усиливает действие других анальгетиков. Благодаря наличию инъекционной формы входит в состав литических смесей.



Рис. Основные нежелательные побочные эффекты дифенгидрамина.

Клемастин

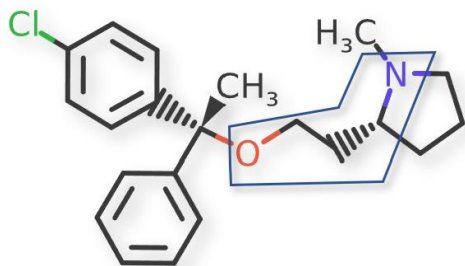


Рис. 13 Структурная формула клемастина.

Клемастин является ещё одним классическим представителем H_1 -гистаминоблокаторов первого поколения. Запатентован в 1960 г., а в медицинской практике применяется с 1967 г. Селективно ингибируя H_1 -рецепторы препятствует их активации эндогенным гистамином, тем самым предупреждая развитие и облегчая течение аллергических реакций немедленного типа. По фармакологическим свойствам близок к дифенгидрамину, но оказывает более выраженное и продолжительное действие (8-12 часов), благодаря чему имеет самую низкую дозу и кратность приема среди антигистаминных

препаратов старого поколения. Также он в меньшей степени проникает через ГЭБ (но всё-таки связывается с центральными H_1 -гистаминовыми, 5HT-серотониновыми, М-ацетилхолиновыми рецепторами), что обуславливает относительно невысокую частоту развития седативного/снотворного эффектов (8-10% случаев).

Наряду с гистаминовыми рецепторами, клемастин блокирует серотониновые и м-холинорецепторы, из-за чего оказывает выраженное противозудное, некоторое анальгезирующее, антисекреторное, противорвотное, противокашлевое и, в какой-то мере анксиолитическое действие. Нежелательные эффекты, возникающие при блокаде данных рецепторов описаны в препарате дифенгидрамин. Также стоит отметить, что тахифилаксия при приеме клемастина развивается медленно. Ещё одним достоинством данного лекарственного средства является наличие формы для парентерального применения.

Хлоропирамин

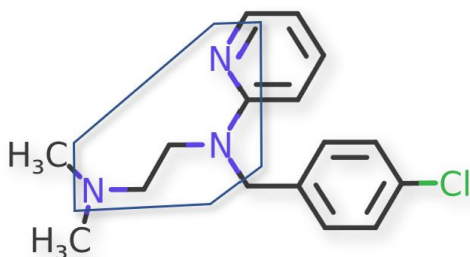


Рис. 14 Структурная формула хлоропирамина.

Хлоропирамин одно из наиболее известных и широко применяемых антигистаминных средств I поколения. Патенты на его синтез были получены в середине XX века, на рубеже 40-х и 50-х годов. Он наряду с дифенгидрамином стал одним из первых блокаторов H_1 -рецепторов, используемых в клинической практике. Обладает значительной антигистаминной активностью, периферическим и центральным (хорошо проникает через ГЭБ) антихолинергическим, а также умеренным

спазмолитическим эффектами. Благодаря этому препарат оказывает выраженное противозудное, антисекреторное и противоотечное действие, значимый седативный, умеренный снотворный, а также некоторый противорвотный эффекты. Усиливает действие анальгетиков, благодаря этому (и наличию инъекционной формы) входит в состав литических смесей. Для хлоропирамина характерно быстрое наступление эффекта, но он является кратковременным (3-6 часов), что требует более частого применения препарата, это в свою очередь может приводить к усилению побочных эффектов (сходны с таковыми у дифенгидрамина) и снижению комплаенса (приверженности больного к лечению).

Производные хинуклидина

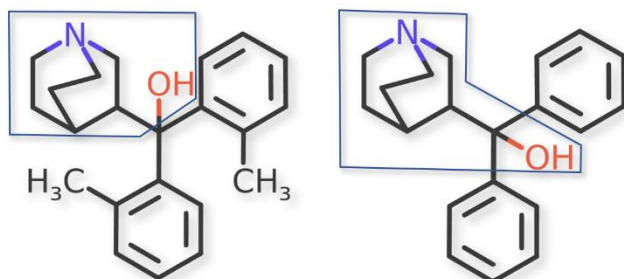


Рис. 15 Структурные формулы сехифенадина (слева) и хифенадина (справа).

другие же, к первому (ссылаясь на недостаточно выраженное влияние на аллергическое воспаление и кратность приема). Но истина, как всегда, где-то по середине, и правильной сказать, что они занимают промежуточное место между седативными и неседативными антигистаминными лекарственными средствами. Это препараты полифункционального действия, объединяющего в себе высокую избирательную активность блокировать H_1 -гистаминовые и 5HT₁-серотониновые рецепторы, в комбинации с активацией фермента диаминооксидазы, который разрушает эндогенный гистамин непосредственно в тканях, что усиливает их антигистаминный эффект.

Сехифенадин и **хифенадин** были созданы в лаборатории М.Д. Машковского (широко известного по одноименному справочнику) на рубеже 70-80-х годов XX столетия. Так сложилось, что мнения по поводу классификации данных лекарственных средств разделились. Некоторые авторы относят их к второму поколению (из-за отсутствия кардиотоксичности, наличия дополнительных свойств, минимального седативного эффекта),

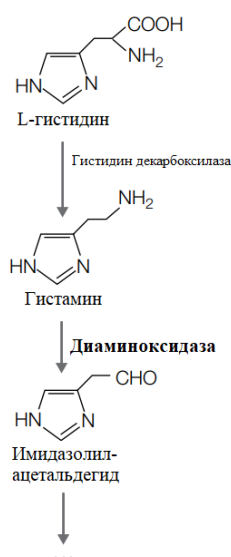


Рис. 16 Метаболизм гистамина по диаминооксидазному пути.

Диметинден

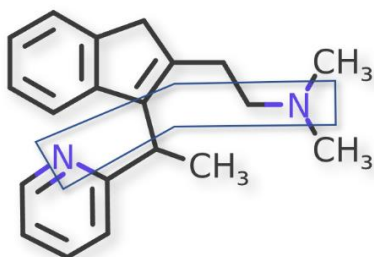


Рис. 18 Структурная формула диметиндена.

к М₁-рецепторам, расположенным в ЦНС у него незначительна (скорее всего по этой же причине у него отсутствует противорвотное действие). Из вышесказанного можно было бы заключить, что блокада мускариновых рецепторов второго подтипа должна вызывать негативные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (повышение ЧСС, усиление проводимости и сократимости), однако подтверждений наличия данных побочных эффектов при использовании терапевтических доз диметиндена в литературе мало. Данные по общей токсичности препарата также разнятся.

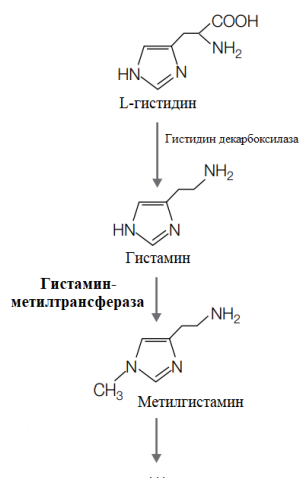


Рис. 17 Метаболизм гистамина по гистамин-метилтрансферазному пути.

Из-за низкой липофильности производные хинуклидина плохо проникают через ГЭБ, вследствие чего практически не вызывают седативного действия. Оба препарата обладают выраженным клиническим эффектом (зачастую работают даже в тех случаях, когда остальные препараты оказались не эффективными) и высоким профилем безопасности (благодаря слабому холинолитическому действию, антиаритмическим и кардиопротекторным свойствам, отсутствию влияния на уровень АД). Хотя данные лекарственные средства довольно схожи, у них всё же имеются отличия. Сехифенадин оказывает более сильное противозудное действие, а также влияет на иммунологическую реактивность организма, снижая её. Преимуществом обоих препаратов является минимальная частота развития тахифилаксии при длительном применении.

Диметинден был запатентован в 1958 г., а в медицинской практике применяется с 1960 г. Препарат представляет собой рацемическую смесь стереоизомеров, один из которых является мощным селективным антагонистом М₂-мускариновых рецепторов (с более низким аффинитетом к остальным подтипам М-ХР), а другой изомер ответственен за избирательное связывание Н₁-гистаминовых рецепторов. Хотя препарат и проникает через ГЭБ благодаря чему присутствует седативное действие, снотворный эффект выражен слабее чем у других препаратов I поколения, это, по-видимому, связано с тем, что основной локализацией М₂-рецепторов является сердце, а тропность

Ещё одной его особенностью является снижение воздействия брадикинина. Это медиатор воспаления, вызывающий расширение микрососудов, увеличение сосудистой проницаемости, раздражение ноцицепторов (болевые рецепторы), спазм гладких мышц сосудов и ЖКТ, а также дегрануляцию тучных клеток. Последнее обстоятельство находит отражение в приписывании диметиндену свойств стабилизатора тучных клеток. По-видимому, именно с дополнительным антибрадикининовым эффектом препарата связано выраженное антиаллергическое действие в целом, и сильное противозудное действие в частности. Также в низких концентрациях он оказывает стимулирующее влияние на гистамин-метилтрансферазу, что приводит к инактивации гистамина. Обладает некоторыми местноанестезирующими свойствами. При длительном приеме возможно развитие тахифилаксии.

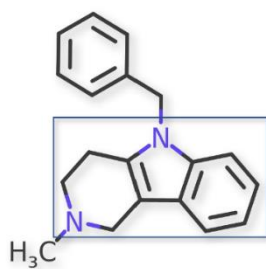


Рис. 19 Структурная формула мегбидролина.

Мегбидролин

Мегбидролин является длительно действующим (в некоторых случаях до 36 ч.) антигистаминным средством первого поколения, созданным в середине 60-х годов прошлого века. Оказывает противоаллергическое, противоэдематозное и противоотечное действие. Его отличительной особенностью является то, что он практически не проникает через ГЭБ, благодаря чему седативный/снотворный эффекты выражены незначительно и встречаются довольно редко. Обладает слабыми антихолинергическими и местноанестезирующими свойствами. За счет блокады М-холинорецепторов сердца может способствовать развитию аритмий.

Также стоит отметить, что препарат часто вызывает нежелательные побочные реакции со стороны ЖКТ. К достоинствам мегбидролина, пожалуй, можно отнести лишь низкую стоимость.

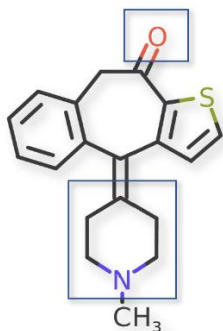


Рис. 20 Структурная формула кетотифена.

Кетотифен

Кетотифен запатентован в 1970 г. и стал применяться с 1976 г.

Препарат обладает рядом интересных особенностей, отчего разные источники относят его к различным фармакотерапевтическим группам. Но, ссылаясь на официальную инструкцию и учитывая, что данное лекарственное средство непосредственно блокирует H_1 -рецепторы (довольно сильно и длительно), а также проявляет седативное действие, провоцируя сонливость и замедление психомоторных реакций, оно отнесено к антигистаминным средствам первого поколения. Стоит отметить, что это единственный блокатор гистаминовых рецепторов, в показаниях которого числятся **профилактика** бронхоспазма и астматических приступов. Так сложилось

вследствие того, что препарат ингибирует фосфодиэстеразу и вызывает накопление цАМФ, тем самым предотвращает выброс биологически активных веществ (гистамина, простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.) тучными клетками, стабилизируя их мембраны. Благодаря такому эффекту угнетаются негативные процессы, опосредуемые данными медиаторами: гиперреактивность дыхательных путей; миграция, активация, дегрануляция эозинофилов и тромбоцитов; бронхоспазм (предотвращает его развитие, но **без расширения бронхов!**). В терапевтических дозах не оказывает значимого антихолинергического и антисеротонинового действия, проникает через ГЭБ. Но не смотря на, казалось бы, такие весомые преимущества в механизме действия, кетотифен имеет один существенный недостаток – медленное развитие терапевтического эффекта. Для его достижения требуется несколько недель, а продолжительность лечения составляет не менее 2-3 месяцев. Конечно, это в большей степени справедливо для превентивных противоастматических эффектов препарата, но принимая во внимание, тот факт, что для других целей его применяют в наше время крайне редко, данная особенность создает определенные неудобства для пациента и ведет к накоплению лекарственного средства в организме, что закономерно влечет за собой увеличение частоты развития и выраженности побочных эффектов.

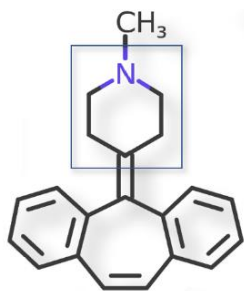


Рис. 21 Структурная формула ципрогептадина.

Ципрогептадин

Ципрогептадин был запатентован в 1959 г. и разрешен к применению с 1961 г. Взглянув на формулу препарата, можно подметить, что он имеет структурное сходство с трициклическими антидепрессантами. Возможно, этот факт и объясняет его мультирецепторное действие, благодаря которому он обладает дополнительными антихолинергическими, антисеротонинергическими и местноанестезирующими свойствами. Препарат хорошо проникает через ГЭБ, вызывая сильный седативный эффект. Холинолитическое действие проявляется в блокаде практически всех подтипов М-холинорецепторов

со всеми вытекающими из этого, как негативными, так и положительными последствиями (описаны в предыдущих препаратах). Антагонизм в отношении серотониновых рецепторов ($5HT_{1A}$ и $5HT_{2A, B, C}$) определяет широкий спектр эффектов (профилактика мигрени; лечение серотонинового синдрома; повышение аппетита; снижение влияния серотонина при карциноидных опухолях, когда имеет место его гиперпродукция), но в контексте аллергии главным является мощное противоэдематозное действие. Препарат иногда используют с целью терапии акромегалии (снижает продукцию соматотропина) и болезни Кушинга (уменьшает выработку АКТГ). Стоит отметить, что такое разнообразие рецепторов-мишеней для препарата выражается не только высокой противоаллергической активностью, но и нарастанием количества, а также выраженности нежелательных эффектов. Именно поэтому в настоящее время ципрогептадин применяется довольно редко и с осторожностью. Наряду с дифенгидраминам и кетотифеном отпускается по рецепту врача!

H₁-гистаминоблокаторы II генерации.

По мере накопления опыта использования блокаторов H₁-рецепторов первого поколения, всё более очевидным становился тот факт, что эти препараты обладают большим количеством фундаментальных недостатков, среди которых основными являются: развитие тахифилаксии; недостаточная продолжительность действия; влияние на другие виды рецепторов; нежелательное взаимодействие с одновременно принимаемыми лекарственными средствами; наличие седативного и снотворного эффектов; неудовлетворительный комплаенс. Ученые, ставя перед собой цель минимизировать или вовсе избавиться от этих недочетов приступили к созданию препаратов нового поколения. Первым лекарством, отнесенным к группе антигистаминных средств II генерации, стал терфенадин. Синтезированный в 1977 г. он озаменовал, как казалось тогда, прогресс в фармакотерапии аллергии. А открытый практически в то же время лоратадин подавал еще большие надежды на обретение статуса идеального H₁-гистаминоблокатора. Вскоре началось их клиническое применение, в ходе которого выяснилось, что большинство поставленных задач по улучшению фармакологических свойств были решены за счет:

- Увеличения селективности действия, а также аффинитета (сродства) именно к гистаминовым рецепторам первого типа;
- Снижения липофильности препаратов, благодаря чему они плохо проходят через ГЭБ создавая низкую концентрацию в ЦНС, вследствие чего практически отсутствует седативное действие (в терапевтических дозах);
- Понижения концентрации АГП II поколения в клетках и тканях организма (в т.ч. головного мозга) с помощью гликопротеина Р, который выполняет защитную функцию активного выведения и снижения проходимости ксенобиотиков (чужеродных для организма веществ, которыми, по сути, также являются лекарственные препараты) через биологические мембраны. Однако при совместном применении с ингибиторами этого фермента (например верапамилом) возможно усиление побочных эффектов.
- Неконкурентного связывания с H₁-рецепторами. При этом образуется лиганд-рецепторный комплекс, который с трудом вытесняется и диссоциирует весьма медленно, чем объясняется более продолжительное действие лекарственных средств второй генерации;
- Наличия эффекта стабилизации мембран тучных клеток, путем ингибирования активирующих потоков Ca²⁺;
- Более выраженного воздействия на процессы аллергического воспаления;
- Улучшения органолептических и некоторых фармакокинетических свойств (например, всасывание и распределение; а вот метаболизм стал их слабой стороной), что в свою очередь обеспечило быстрое начало и большую продолжительность действия.

Однако в последствии оказалось, что в ряде случаев антигистаминной активностью обладают в полной мере не сами препараты второго поколения, а их метаболиты, образуемые под влиянием специальных ферментов печени – цитохромов P₄₅₀ (CYP). Данное обстоятельство объясняло различную степень эффективности метаболизируемых лекарственных средств у разных людей, ведь существует значительная вариабельность полиморфизма этой ферментной системы. Из-за таких особенностей биотрансформации и высокой связи с белками плазмы крови препараты-пролекарства второго поколения увеличивают риск гепатотоксичности и кумуляции (накопления). Вследствие чего требуется коррекция дозы и возникают противопоказания к применению у лиц с сопутствующими заболеваниями печени и почек.

Важно также учитывать, что при их использовании происходит накопление в организме других, одновременно назначаемых лекарств, трансформирующихся CYP, что повышает риск возникновения нежелательных эффектов. Такое взаимодействие усиливает блокаду калиевых каналов проводящей системы сердца, что приводит к задержке реполяризации и удлинению интервала QT, при этом возникает риск развития фатального нарушения ритма сокращения желудочков (тахикардия типа «пируэт») и их фибрилляции. Стоит подчеркнуть, что частота таких осложнений не столь велика и зависит от дозы препарата, а также является неодинаковой для разных представителей антигистаминных средств второго поколения. Тем не менее, из-за потенциальной кардиотоксичности вышеупомянутый терфенадин в 1997 г. был запрещен в США.

Несовершенство метаболизируемых лекарственных средств продиктовало необходимость в дальнейших исследованиях их фармакологически активных метаболитов, которые показали, что сила и длительность действия последних может быть в разы выше по сравнению с исходным препаратом. Также было установлено, что метаболиты имеют все те же преимущества перед H₁-блокаторами первого поколения, но отличаются от метаболизируемых препаратов второго поколения рядом положительных свойств, среди которых можно отметить следующие:

- Не являются пролекарствами (первично активны), поэтому эффект развивается быстрее, уменьшается нагрузка на печень, а применение с другими лекарственными средствами становится более безопасным;
- У них отсутствует значимое влияние на интервал QT и минимизировано кардиотоксическое действие;
- Они обладают более выраженным воздействием на позднюю стадию аллергической реакции. Уменьшают экспрессию молекул адгезии и тормозят выделение медиаторов системного аллергического воспаления;
- Имеют меньший объем распределения, вследствие чего практически не накапливаются в тканях и внутри клеток;
- В терапевтических дозах не оказывают неблагоприятного влияния на ЦНС, а также негативного действия на когнитивные и психомоторные функции (за редкими исключениями в случае индивидуальной непереносимости).

Стоит отметить, что не смотря на те или иные положительные свойства, каждый препарат имеет как сильные, так и слабые стороны. Именно поэтому следует подходить к выбору лекарственного средства учитывая: его клинко-фармакологическую характеристику; характер патологии пациента, наличие у него сопутствующих заболеваний и непереносимости лекарств; возраст и генетические особенности больного; перечень одновременно назначаемых ЛС.

Также нужно контролировать эффективность и безопасность терапии. Хотя зачастую это субъективные ощущения пациента (помогло или не помогло; есть эффект, но развивается побочное действие) всё же необходимо уметь правильно (объективно) интерпретировать это изменение состояния больного с учетом лечебных эффектов и нежелательных реакций препаратов, на основании чего принимать решение о дальнейшем ходе лечения.

Метаболизируемые препараты

Лоратадин

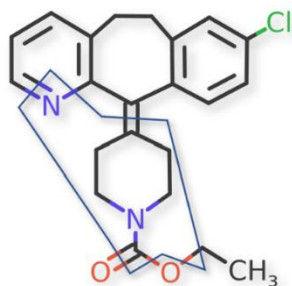


Рис. 22 Структурная формула лоратадина.

В начале 60-х годов прошлого столетия появилась идея разработки антигистаминного лекарственного средства нового поколения не имеющего седативного действия. На его создание ушло более двадцати лет и в 1980 г. был получен патент на химическое вещество **лоратадин**. Клиническое применение препарата началось в 1988 г., после того как он прошел ряд масштабных исследований. По химической структуре близок к ципрогептадину и кетотифену. Является блоком H_1 -рецепторов длительного действия (до 24 ч). Эффект развивается через 30-50 мин., достигая максимума спустя 8-12 ч. Не проникает через ГЭБ, хотя при передозировке и в случаях индивидуальной непереносимости способен оказывать седативное и антихолинергическое действие. Одновременное применение с ингибиторами системы цитохрома (эритромицин, грейпфрут) приводит к значительному повышению концентрации лоратадина в плазме крови, что в свою очередь может усилить побочное действие препарата. Однако кардиотоксичность, характерная для терфенадина и астемизола, практически не наблюдается.

Лоратадин обладает рядом уникальных особенностей, основными из которых являются: подавление релиза гистамина и лейкотриена C_4 , путем снижения трансмембранного переноса ионов Ca^{2+} (стабилизация тучных клеток и базофилов); ингибирует развитие аллергического воспаления угнетая процессы связанные с активацией фактора транскрипции NF-kB, вследствие чего снижается экспрессия, продукция, а также высвобождение цитокинов, хемокинов и различных факторов (GM-CSF, IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, RANTES, TNF- α , NO, ICAM-1, E-селектина, LFA-1, IFN- γ); высокий объем распределения (119 л/кг), благодаря которому препарат легко проникает и накапливается в тканях, клетках, грудном молоке (данная особенность в большинстве случаев не является положительной). Основной метаболит (дезлоратадин) фармакологически активен и в большей степени чем исходное соединение отвечает за клинический эффект. Тахифилаксия при использовании препарата развивается крайне редко.

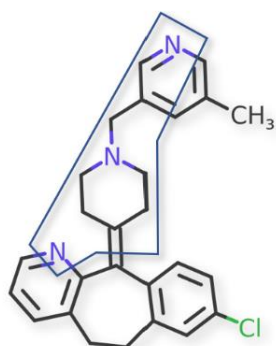
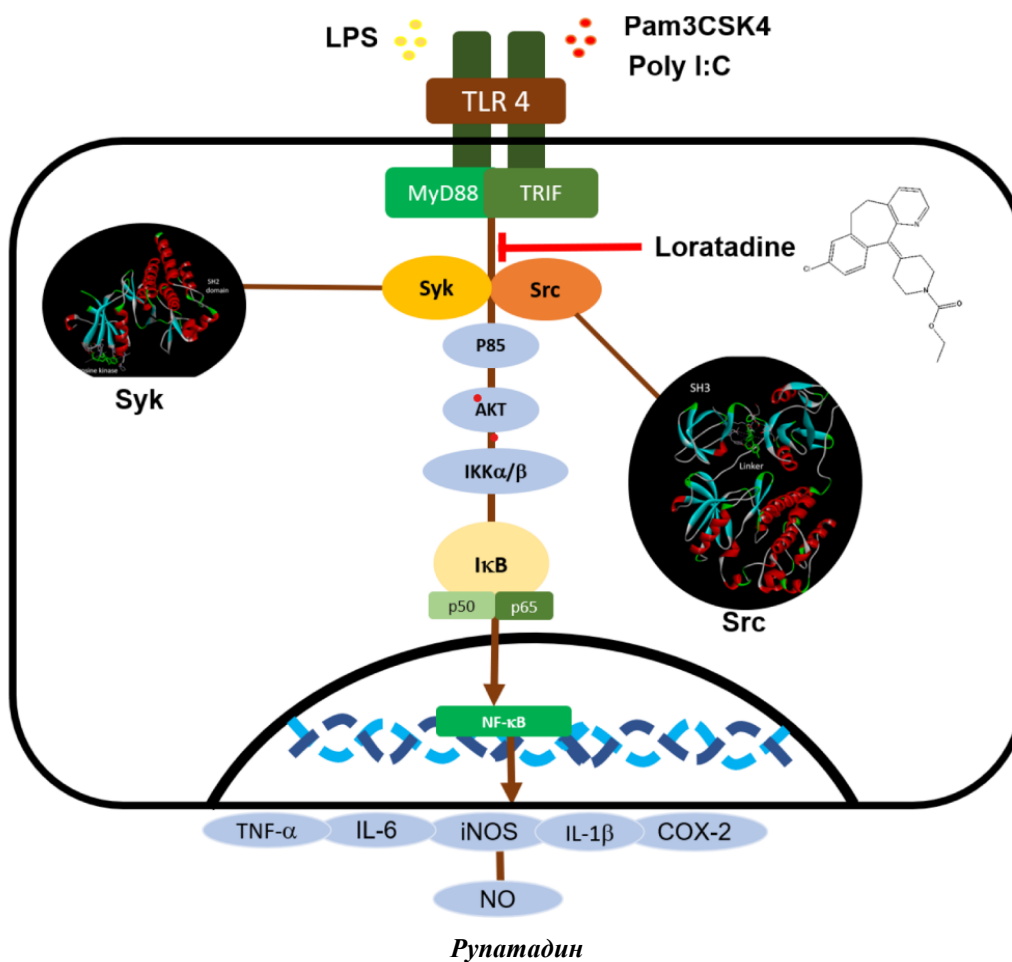
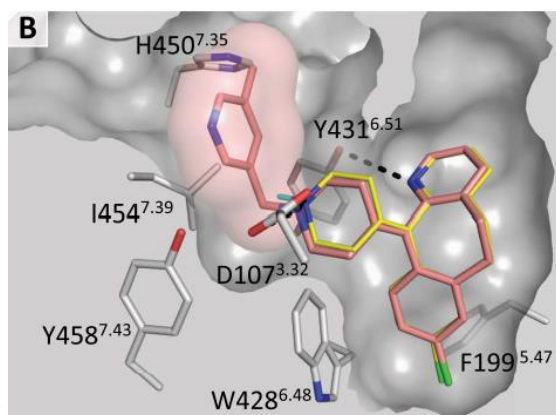


Рис. 23 Структурная формула рупатадина.



Рупатадин был введен в клиническую практику в 2003 г. Является селективным блокаторм периферических H₁-рецепторов (рис. В), обладающим дополнительными свойствами. Классифицируется как неседативный препарат второго поколения, но способен вызывать сонливость (10% случаев). Проходит метаболизм системой цитохрома печени, в результате которого образуются активные метаболиты, главный из которых дезлоратадин. Поэтому следует избегать одновременного применения с ингибиторами СYP. Данные по кардиотоксичности разнятся, но склоняются к отсутствию значимого влияния на сердечную функцию, хотя в некоторых авторитетных источниках оно было описано. Антихолинергические эффекты выражены минимально.

Отличительная особенность препарата состоит в блокаде рецепторов PAF (ФАТ) и предупреждении его эффектов (смотри «вновь синтезирующиеся медиаторы тучных клеток»). В остальном спектр действия схож с таковым у лоратадина, по-видимому, за счет подобия структурных формул препаратов. Угнетает активацию транскрипционного фактора NF-κB, тем самым подавляет хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов, а также экспрессию молекул их адгезии. Тормозит дегрануляцию тучных клеток. Всё это приводит к снижению высвобождения гистамина, лейкотриена С₄ и цитокинов (IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-α). На рынке Украины рупатадин представлен в виде раствора для перорального применения.

Эбастин

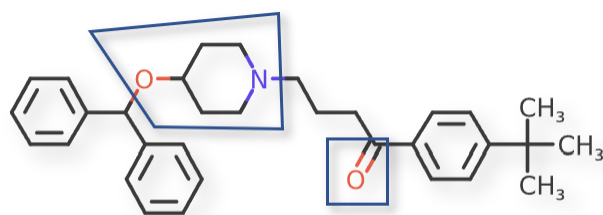


Рис. Структурная формула эбастина.

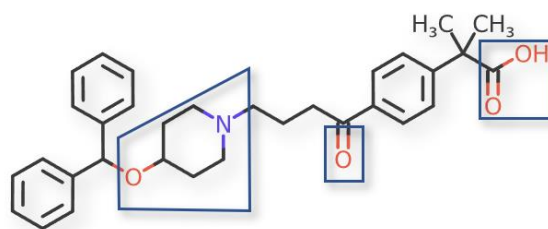
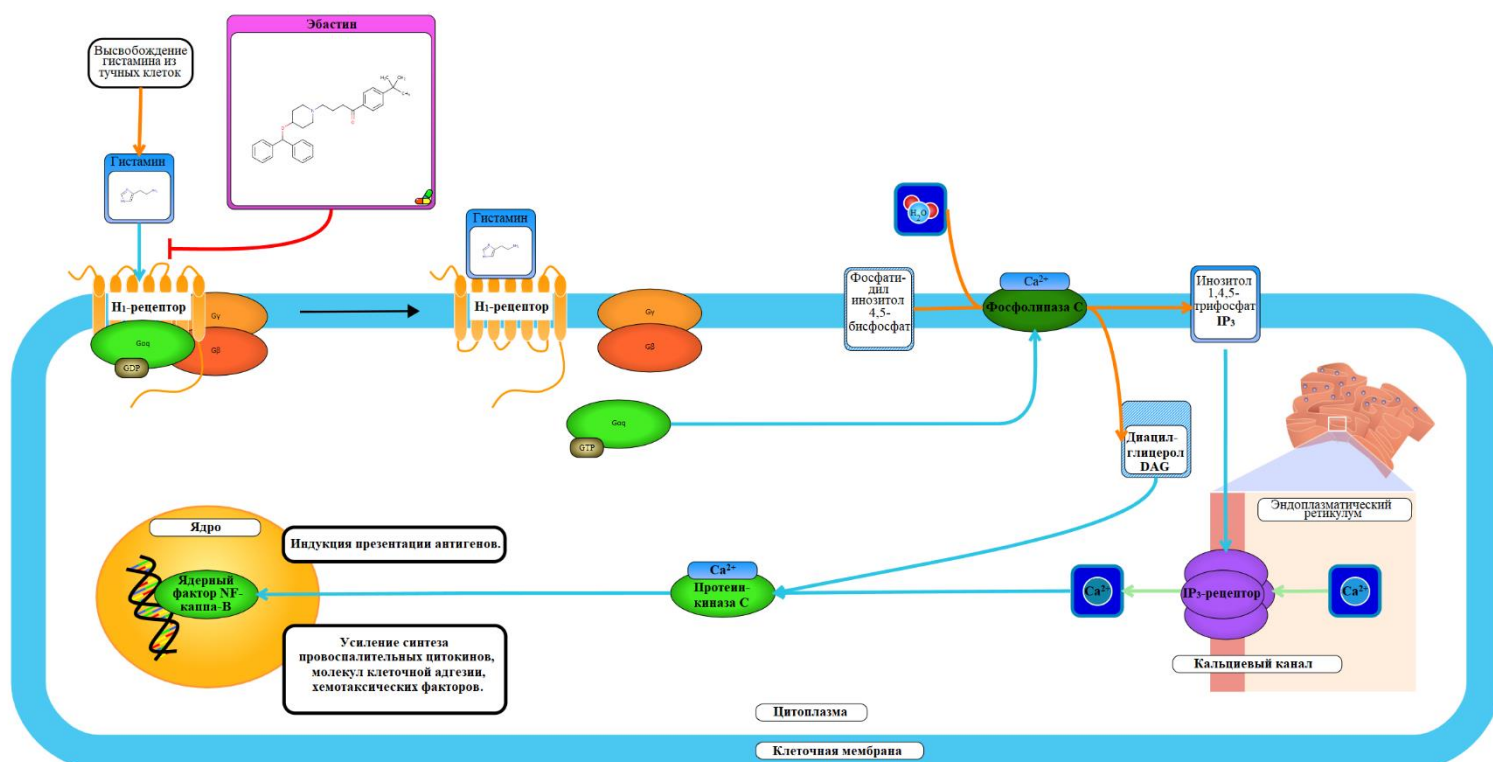


Рис. Структурная формула каребастина, активного метаболита эбастина.



Эбастин запатентован в 1983 году и используется в медицинской практике с 1990 г. Он является длительно действующим, неседативным и селективным в отношении периферических H_1 -рецепторов АГП второго поколения.

Эффект наступает спустя 1-3 часа после применения и может сохраняться более 48 часов. Такая скорость достижения терапевтического действия и его длительность обеспечивается быстрой абсорбцией в ЖКТ, а также наличием активного метаболита (**каребастин**), который образуется вследствие практически полной биотрансформации пролекарства в печени. Явление тахифилаксии для препарата не характерно. Еда повышает уровень активного метаболита в плазме крови и AUC, но не изменяет время достижения максимальной концентрации, что свидетельствует об отсутствии влияния приема пищи на клинический эффект.

Механизм противоаллергического действия сопоставим с таковым у других антигистаминных лекарственных средств второй генерации. Он угнетает сигнальный путь NF- κ B, блокирует высвобождение PGD_2 , лейкотриенов C_4/D_4 и GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора). Мало влияет на высвобождение цитокинов. У пациентов с бронхиальной астмой значительно снижает количество эозинофилов и уровень эозинофильного катионного белка, но в инструкции показания для лечения данной патологии нет.

Сам по себе эбастин практически не проявляет антихолинергическое и антисеротонинергическое действие. Значимо не удлиняет интервал QT. Но из-за недостатков, связанных с его метаболизмом системой CYP, возможно нежелательное взаимодействие с ингибиторами или индукторами этой ферментной системы, которое в свою очередь может привести к значимому удлинению этого интервала.

Стоит отметить, что несмотря на проведенные исследования, продемонстрировавшие отсутствие влияния на скорость психомоторных реакций, у людей с индивидуальной чувствительностью возможно проявление данного побочного эффекта.

Минимально метаболизируемые препараты

Биластин

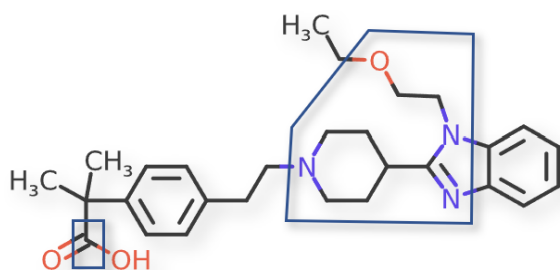
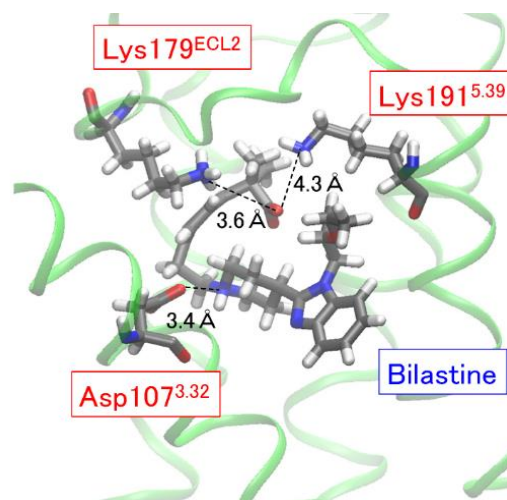
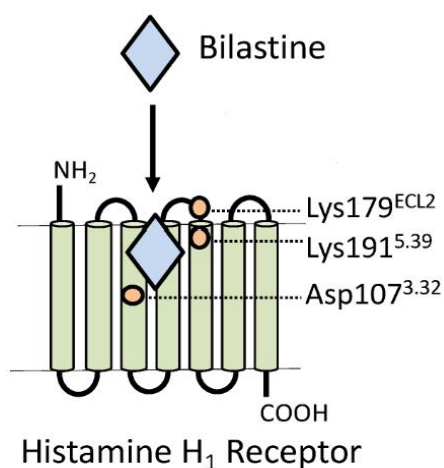


Рис. 24 Структурная формула биластина.

В настоящее время **биластин** является, пожалуй, новейшим и наиболее уникальным по химическому строению антигистаминным средством второго поколения. С 2010 г. препарат одобрен к применению в качестве селективного блокатора периферических H₁-рецепторов, обладающего минимальной аффинностью к другим типам рецепторов (не имеет клинически значимого воздействия на них).

Он отличается рядом уникальных особенностей: не влияет на систему цитохрома P₄₅₀ и практически не

метаболизируется (95% дозы выводится в неизменном виде), однако его фармакокинетика начинает варьировать при одновременном приеме с пищей и соками (биодоступность снижается на 30%), а также лекарственными средствами, конкурирующими с ним на уровне белков-переносчиков (увеличивают максимальную концентрацию биластина, повышая вероятность развития побочных эффектов); практически не проникает через ГЭБ (благодаря высокой молекулярной массе, химическому строению (биполярен), эффлюксу (выведению) Р-гликопротеином), отчего относится к неседативным препаратам; не оказывает значимого негативного действия на сердечную функцию (кроме редких индивидуальных случаев); тормозит высвобождение гистамина, IL-4, TNF-α из тучных клеток. Терапевтический эффект наблюдается спустя час после перорального приема и сохраняется в течение суток. Наряду с рупатадином отпускается по рецепту.

Активные метаболиты

Фексофенадин

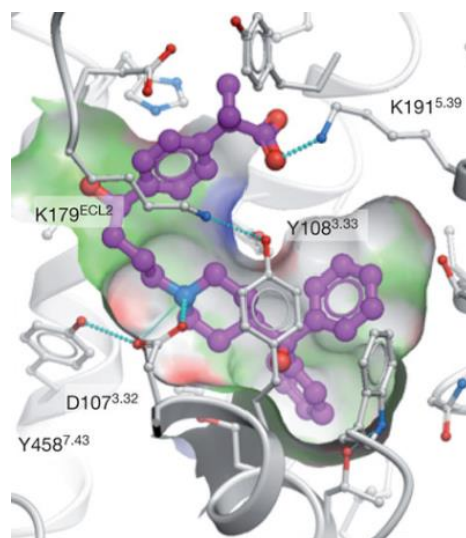
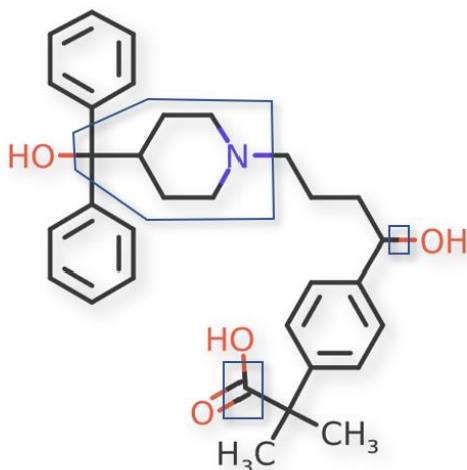


Рис. 25 Структурная формула фексофенадина.

Фексофенадин синтезирован в 1993 г. и является активным метаболитом терфенадина. Однако отличается от последнего более благоприятным профилем безопасности. За счет селективной блокады H_1 -рецепторов не воздействует на другие типы рецепторов (М-ХР, 5НТ, D, α -адреновые). С трудом проникает через ГЭБ (по тем же причинам что и биластин), поэтому не оказывает угнетающего влияния на ЦНС, следовательно сонливость и снотворный эффект для него не характерны (за исключением индивидуальных случаев). Препарат практически не подвергается метаболизму в печени (85-90% вещества выводится в исходном виде). Но стоит обратить внимание на то, что одновременное применение с ингибиторами транспортных систем (в частности Р-гликопротеина) может повышать уровень фексофенадина в плазме. Пища и соки существенно влияют на его биодоступность, а также концентрацию в крови.

Несмотря на это благодаря высокому терапевтическому индексу и низкому объему распределения он редко вызывает побочные реакции, в том числе со стороны кардиомиоцитов (практически не блокирует K^+ каналы, незначительно удлиняет интервал QT). Наряду с другими антигистаминными средствами второго поколения препятствует дегрануляции медиаторов аллергии из тучных клеток и подавляет воспалительный процесс (уменьшает выделение провоспалительных факторов, угнетает хемотаксис и адгезию клеток воспаления, ингибирует сигнальный путь NF- κ B). Терапевтический эффект развивается быстро (спустя 60 мин.) и сохраняется на протяжении 24 ч.

Дезлоратадин

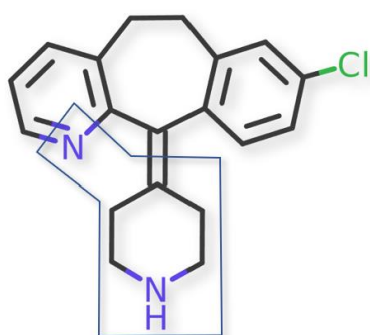
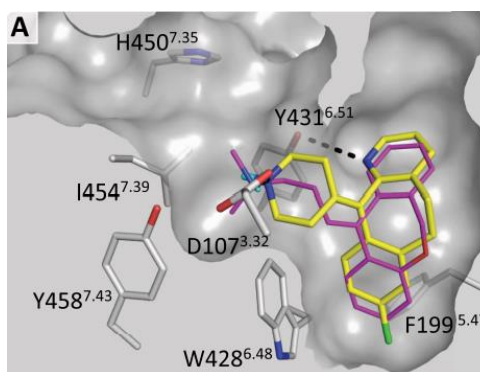


Рис. 26 Структурная формула дезлоратадина.



Дезлоратадин это активный метаболит лоратадина и рупатадина. Используется в клинической практике с 2001 г. Он относится к высокоселективным блокаторам периферических H_1 -рецепторов (рис. А, желтый цвет). При пероральном приеме эффект наступает спустя 30 минут и длится больше суток (вследствие длительного периода полувыведения, который составляет около 27 часов). Одновременный прием пищи или соков не влияет на всасывание и биодоступность препарата. В незначительной степени может ингибировать СYP, при этом не является субстратом для Р-гликопротеина. Стоит отметить, что хоть повышение концентрации дезлоратадина при лекарственном взаимодействии возможно, но из-за высокого терапевтического индекса побочные реакции развиваются на этом фоне редко. Ещё одним интересным фактом является наличие у данного лекарственного средства собственного активного метаболита - 3-гидроксидезлоратадина.

Дезлоратадин с трудом проникает через ГЭБ, поэтому редко вызывает седативный и снотворный эффекты. Однако при его применении существует риск психомоторной гиперактивности (злость, агрессия, возбуждение, кошмарные сновидения). В больших концентрациях способен оказывать антихолинергическое действие. На интервал QT и сердечную функцию клинически значимого влияния не оказывает (за исключением индивидуальных случаев). Как и другие антигистаминные препараты второго поколения, а в некоторых аспектах сильнее, подавляет аллергическое воспаление (см. лоратадин). Тормозит выделение медиаторов из тучных клеток (в т.ч. простагландина D_2).

Цетиризин

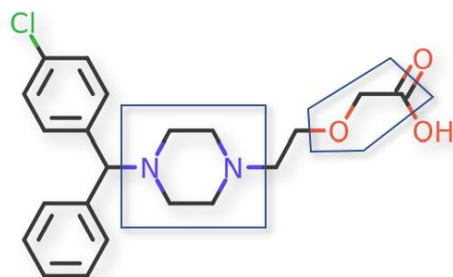
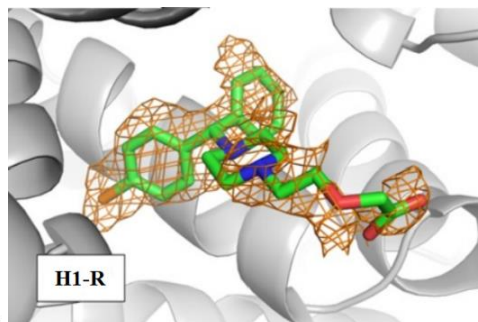


Рис. 27 Структурная формула цетиризина.



Цетиризин является активным метаболитом гидроксизина (снотворное средство). Представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров, из которых левовращающий проявляет основное антигистаминное действие. Запатентован в 1981 г., а клиническое применение началось с 1987 г. Избирательно блокирует периферические H_1 -рецепторы. Характеризуется быстрым началом действия и достижением максимальной концентрации в плазме крови (около часа). Незначительно проникает через ГЭБ вследствие особенностей химического строения молекулы и очень низкого объема распределения (0.5 л/кг), благодаря чему седативное действие наблюдается реже по сравнению с препаратами первого поколения, но чаще чем у некоторых АГП второй генерации. В терапевтических дозах не оказывает значимого влияния на другие типы рецепторов, хотя иногда антихолинергические и антисеротонинергические свойства всё же проявляются. Кардиотоксичность практически отсутствует.

Препарат не метаболизируется системой цитохромов P_{450} , но подвергается окислению и конъюгации в печени. Выводится из организма главным образом с мочой (70–85%) в неизменном виде. Продолжительность эффекта составляет не менее 24 часов. Пища не влияет на его биодоступность, однако задерживает время наступления максимальной концентрации и снижает её на 23%.

Цетиризин ингибирует аллергическое воспаление регулируя вовлечение в патологический процесс провоспалительных клеток (особенно эозинофилов), медиаторов и факторов. Подавляет сигнальный путь NF- κ B. Снижает концентрацию лейкотриенов, но не предотвращает активацию тучных клеток. Также имеются данные о тормозящем влиянии препарата на цитотоксичность тромбоцитов вызванную ФАТ.

Стереоизомеры

Левоцетиризин

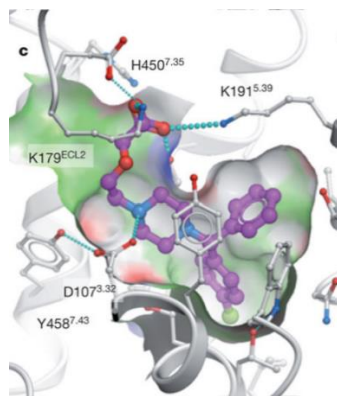
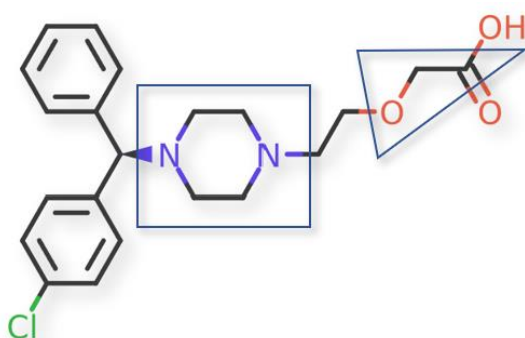


Рис. 28 Структурная формула левоцетиризина.

Левоцетиризин это более активный левовращающий энантиомер цетиризина, одобренный к применению с 2002 г. Является селективным блокатором H_1 -рецепторов, сродство к которым у него в два раза выше, чем у рацемата. Препарат быстро всасывается, причем биодоступность составляет практически 100 %, однако одновременный прием пищи уменьшает его максимальную концентрацию и время её достижения. Начало действия в некоторых случаях отмечается уже через 12 минут и может сохраняться в течение двух дней. Практически не метаболизируется системой СYP и выводится преимущественно почками в неизменном виде (85% дозы). Из-за низкого объема распределения (0.4 л/кг), а также особенностей строения слабо проникает через ГЭБ. В терапевтических дозах не оказывает значимого влияния на другие типы рецепторов и интервал QT. Однако при индивидуальной чувствительности способен вызывать сонливость, тахикардию, задержку мочи и тому подобные нежелательные явления.

Механизмы противоаллергического действия в целом схожи с таковыми у других АГП второго поколения. Левоцетиризин препятствует дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов из них, подавляет сигнальный путь NF- κ B, тормозит активацию провоспалительных клеток (эозинофилов), снижает концентрацию молекул адгезии.

Топические антигистаминные средства.

Аллергические риниты и конъюнктивиты являются одними из наиболее актуальных заболеваний аллергической природы, что обусловлено их широким распространением, а также склонностью к осложнениям и «хронизации». Данные болезни часто являются предвестниками более тяжелых патологий, например таких как бронхиальная астма. Актуальным направлением в их терапии считается применение топических (действующих местно) АГП, к которым относятся **азеластин**, используемый для лечения АР и **олопатадин**, применяемый с целью лечения АК. Эти лекарственные формы имеют ряд преимуществ перед препаратами, действующими системно, главные из которых – использование более низких доз, минимальная абсорбция в системный кровоток, максимальное действие в месте использования, удобство применения при невозможности перорального приема H₁-гистаминоблокаторов.

Азеластин

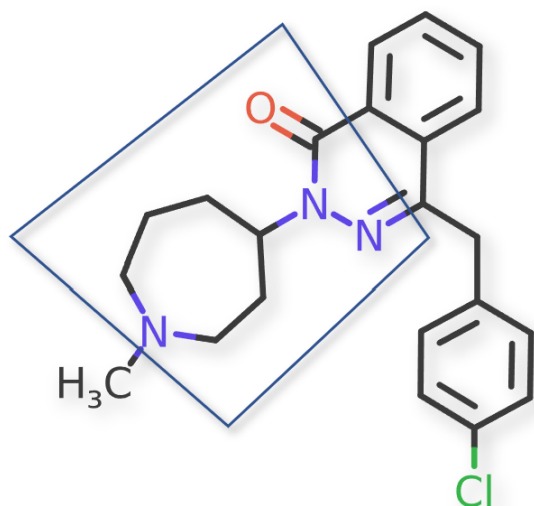


Рис. Структурная формула азеластина.

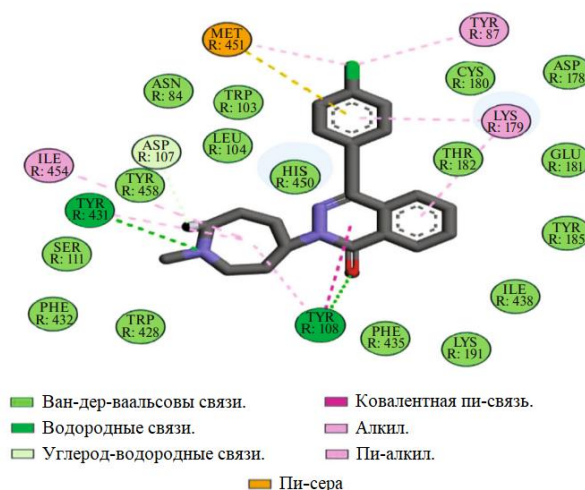


Рис. Связывание азеластина с H₁-рецептором.

Азеластин запатентован в 1971 г. и стал использоваться в медицинской практике с 1986 г. Является селективным метаболизируемым H₁-блокатором второго поколения для интраназального применения (существуют также глазные капли с данным действующим веществом, но на данный момент они отсутствуют на фармацевтическом рынке нашей Страны).

Он представляет собой рацемическую смесь из двух энантиомеров (лево- и правовращающего). Стоит отметить, что заметной разницы в фармакологической активности между энантиомерами нет. Начало действия при интраназальном применении наблюдается спустя 15 минут и достигает максимума в течение 4-6 часов. Системная биодоступность составляет около 40%, а период полувыведения – в среднем 20-22 часа. Несмотря на это эффект длится около 12 часов, из-за чего спрей необходимо использовать два раза в сутки. Препарат метаболизируется системой цитохрома P₄₅₀ до активного метаболита дезметилазеластина, концентрация которого в плазме равна 20-30% от концентрации исходного лекарственного средства. Почти не проникает через ГЭБ, но способен оказывать седативное действие. Не имеет значимого влияния на интервал QT.

Азеластин может проявлять слабую антихолинергическую и антисеротонинергическую активность. Его противоаллергическое действие помимо блокады H₁-рецепторов состоит в: стабилизации мембран тучных клеток и базофилов (предотвращает дегрануляцию медиаторов аллергии – гистамина, IL-6, триптазы, TNF-α); подавлении воспаления вызванного лейкотриенами B₄, C₄, D₄ (по некоторым источникам снижает их продукцию, высвобождение и концентрацию), а также ФАТ; угнетении экспрессии внутриклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1); уменьшении концентрации нейтрофилов и эозинофилов.

Хотя многие описанные выше эффекты были исследованы при пероральном применении препарата их вполне можно экстраполировать на интраназальное введение.

Олопатадин

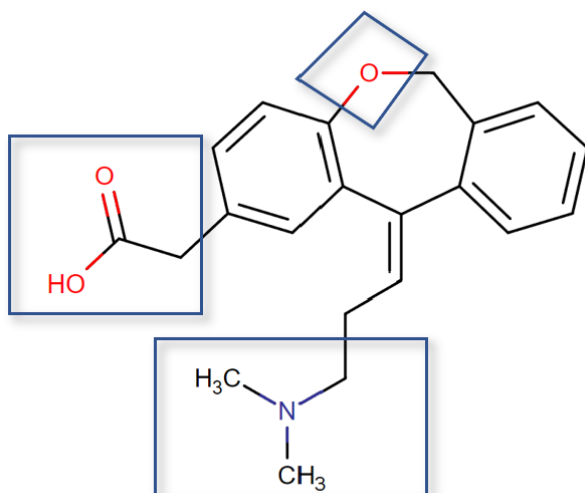


Рис. Структурная формула олопатадина.

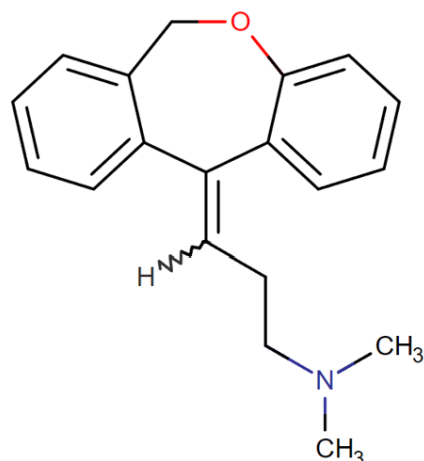


Рис. Структурная формула доксепина.

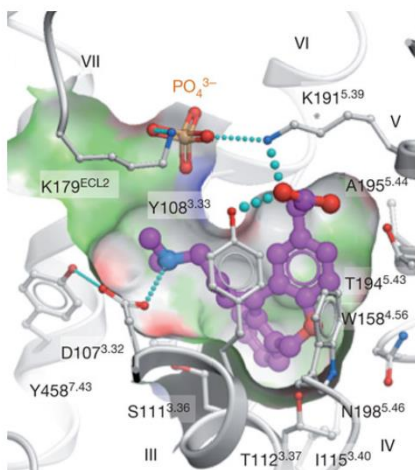


Рис. Взаимодействие олопатадина с H_1 -рецептором. Благодаря дополнительной карбоксильной группе устанавливается связь с фосфатной группой рецептора. Тем самым обеспечивается более прочное связывание препарата с H_1R .

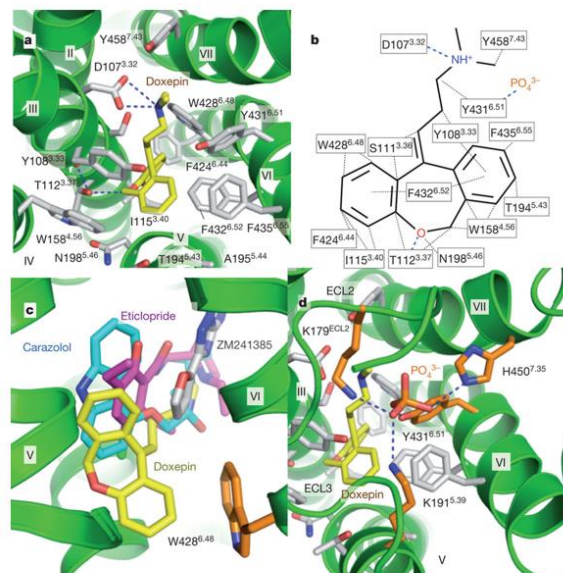


Рис. Взаимодействие доксепина с H_1 -рецептором.

Олопатадин был запатентован в 1986 г., а в медицинской практике применяется с 1997 г. Относится к селективным блокаторам H_1 -рецепторов. Является слегка модифицированным структурным аналогом Z-доксепина, психотропного средства с антидепрессивными/анксиолитическими свойствами, которое состоит из двух стереоизомеров (E:Z = 5:1) и также обладает антигистаминным эффектом. Избирательное действие в отношении гистаминовых рецепторов первого типа объясняется наличием у него уникального кармана связывания для препарата, состоящего из остатка аспартата в третьей трансмембранной спирали.

Начало действия отмечается уже спустя 3-5 минут и длится около 24 часов. Системная абсорбция олопатадина минимальна, поэтому не наблюдается влияние на интервал QT. На другие типы рецепторов клинически значимого воздействия не оказывает.

Препарат также является стабилизатором мембран тучных клеток/базофилов, тем самым предотвращая релиз гистамина и других медиаторов (триптаза, TNF- α , PGD₂, а также провоспалительных цитокинов – IL-6, IL-8) из них. Среди дополнительных свойств можно отметить следующие: снижение хемотаксиса и активации эозинофилов; ингибирование ICAM-1; угнетение секреции провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками конъюнктивы.

Отпускается по рецепту врача!

Справочные материалы

Приложение 1

<i>H₁-блокатор</i>	<i>Лекарственная форма</i>	<i>Показания</i>	<i>Дозировка (без учета особых групп пациентов!)</i>
I поколение			
Дифенгидрамин R06A A02	Таблетки по 50 мг. (ПКУ!)	Лечение АР: крапивница; сенная лихорадка; ангионевротический отек; сывороточная болезнь; контактный дерматит; мультиформная экссудативная эритема; экзема; кожный зуд; геморрагический васкулит; вазомоторный ринит; респираторный аллергоз; острый иридоциклит. Аллергические заболевания глаз (конъюнктивит). Для профилактики и лечения аллергических осложнений, с целью ослабления побочных эффектов от применения ЛС, при переливании крови или кровезаменителей. Хорея; морская и воздушная болезни; болезнь Менъера. Как успокаивающее и снотворное средство при неврозе, неврастении, бессоннице.	Взрослые: ½-1 таб. 1-3 р. в сут.; профилактика укачивания – ½-1 таб. за пол часа-час до поездки; как успокаивающее и снотворное – 1 таб. перед сном. Высшая разовая доза 2 таб. Высшая суточная доза 5 таб. Дети от 6 до 12 лет – ½ таб. на прием. Длительность курса применения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от характера заболевания.
	Ампулы по 10 мг/мл. (в/в, в/м)	Анафилактический шок; крапивница; сенная лихорадка (поллиноз); сывороточная болезнь; геморрагический васкулит; полиморфная экссудативная эритема; отек Квинке; зудящий дерматоз; зуд; аллергические заболевания глаз; АР связанные с применением ЛС; хорея; болезнь Менъера; послеоперационная рвота.	Взрослые: В/м - разовая доза 10-50 мг (1-5 мл). ВРД – 50 мг. ВСД – 150 мг. В/в - вводится в дозе 20-50 мг на 100 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида. Длительность курса лечения зависит от достигнутого эффекта и переносимости препарата.
Клемастин R06A A04	Таблетки по 1 мг.	Сенная лихорадка; аллергический ринит; крапивница (в т.ч. дермографическая); зуд; аллергические дерматозы; вспомогательное средство при острой и хронической экземе; контактный дерматит; АР на ЛС и укусы насекомых.	Взрослые и дети с 12 лет – 1 таб. 2 р. в сут. ВРД – 2 таб. ВСД (в особо тяжелых случаях) – 6 таб. Дети от 6 до 12 лет – ½-1 таб. 2 р. в сут. Длительность применения препарата без консультации с врачом не более 14 дней. Принимают перед едой.
	Ампулы по 1 мг/мл. (в/в (медленно), в/м)	Профилактика и лечение аллергических и псевдоаллергических реакций, в т.ч. на введение контрастных веществ, переливание крови, диагностическое применение гистамина. Вторичное лечение (после в/м применения адреналина в дозе 0,01 мг/кг) в случае возникновения анафилактического или анафилактоидного шока и ангионевротического отека.	Взрослые и дети с 12 лет – 2 мл 2 р. в сут. Дети от 1 до 12 лет – в/м в суточной дозе 0,025 мг/кг 2 р. в сут. Раствор можно разводить 0,9 % р-ром натрия хлорида или 5% р-ром глюкозы в соотношении 1/5. Для профилактики АР: 2 мл в/в медленно, непосредственно перед возможным развитием анафилактической реакции или реакции на гистамин. Длительность курса лечения зависит от достигнутого эффекта и переносимости препарата.

Хлоропирамин R06A C03	Таблетки по 25 мг.	Лечение АР: сезонный аллергический ринит; конъюнктивит; крапивница; дермографизм; контактный дерматит; алиментарная аллергия; АР на ЛС, укусы насекомых; зуд. Вспомогательная терапия при системных анафилактических реакциях и ангионевротическом отеке.	Взрослые – суточная доза составляет 3-4 таб. Дети: от 3 до 6 лет ½ таб. 2 р. в сут.; от 6 до 14 лет ½ таб. 2-3 р. в сут. Дозу можно повышать в зависимости от реакции пациента и развития побочных эффектов, но суточная доза для детей никогда не должна превышать 2 мг/кг. ВСД для взрослых – 100 мг. Принимается во время еды. Лечение считается завершенным после исчезновения симптомов. При развитии ПР или тахифилаксии лечение прекращают.
	Ампулы по 20 мг/мл. (в/м, в/в)	Лечение АР: сезонный аллергический ринит; конъюнктивит; крапивница; алиментарная аллергия; контактный дерматит; АР на ЛЗ и укусы насекомых. Вспомогательная терапия при системных анафилактических реакциях и ангионевротическом отеке.	Взрослые – 1-2 мл в сут. в/м. Дети (рекомендованная начальная доза): от 1 до 12 месяцев ¼ ампулы в/м; от 1 до 6 лет ½ ампулы в/м; от 6 до 14 лет ½-1 ампула в/м. Суточная доза для детей не должна превышать 2 мг/кг. Р-р для инъекций могут вводить только врач или медицинская сестра. Зачастую вводится в/м, но при анафилактическом шоке или острых (тяжелых) АР лечение рекомендуется начинать с в/в введение с дальнейшим переходом на в/м или пероральный прием. Парентеральный прием препарата осуществляется по мере необходимости.
Сехифенадин R06A X32	Таблетки по 50 мг.	Острые и хронические АР у взрослых: поллинозы; аллергический ринит; риносинусопатии (атопические и инфекционно-аллергические); АР на ЛС, пищевые продукты, бытовую химию. Аллергические и неаллергические заболевания, которые сопровождаются кожным зудом (аллергический или атопический дерматит, васкулит кожи, нейродермит, красный плоский лишай) у взрослых. Атопические и инфекционно-аллергические дерматиты у детей от 12 лет. Профилактика заболеваний аллергического характера (до сезонного обострения) и поддерживающая терапия у взрослых.	Взрослые: острые хронические АЗ – 1-2 таб. 2-3 р. в сут.; аллергические и неаллергические заболевания, сопровождающиеся кожным зудом – 1-2 таб. 2-3 р. в сут.; профилактика заболеваний аллергического характера (до сезонного обострения) и поддерживающая терапия – 1 таб. 2 р. в сут., начиная прием за две недели до ожидаемой АР. Зачастую терапевтический эффект наступает через 3 дня, а длительность курса в среднем составляет 5-15 дней и при необходимости его можно повторить. Дети от 12 лет: атопические и инфекционно-аллергические дерматиты – 1 таб. 3 р. в сут. Курс лечения 7 дней. Принимается после еды.
Хифенадин R06A X31	Таблетки по 10 мг, 25 мг, 50 мг.	Поллинозы; пищевая и медикаментозная аллергия; острая и хроническая крапивница; отек (ангионевротический) Квинке (как вспомогательное средство); сенная лихорадка; аллергическая ринопатия; дерматозы (экзема, нейродермит, кожный зуд); инфекционно-аллергические реакции с бронхоспастическим компонентом.	Взрослые: 50 мг – 3-4 раза в сут.; 25 мг – 2-4 р. в сут. При поллинозах суточная доза менее 75 мг не эффективна. ВСД – 200 мг. Курс лечения составляет 10-15 сут. Дети: от 3 до 7 лет – 10 мг 2 р. в сут. (суточная доза не должна превышать 20 мг!); от 7 до 12 лет – 10 мг 2-3 р. в сут. (суточная доза не должна превышать 50 мг!); от 12 лет – 25 мг 2-3 р. в сут. (суточная доза не должна превышать 100 мг!). Курс лечения составляет 10-15 сут. При необходимости после консультации с врачом курс можно повторять. Принимается сразу после еды.

Диметинден R06A B03	Капли оральные по 1 мг/мл. (20 кап. = 1 мл = 1 мг диметиндена)	Симптоматическое лечение АЗ: крапивница; сезонный (сенная лихорадка) и круглогодичный аллергический ринит; аллергия на ЛС и пищевые продукты; зуд различного происхождения, кроме связанного с холестазом; зуд при заболеваниях, сопровождающихся кожными высыпаниями (ветряная оспа); зуд при укусах насекомых; как вспомогательное средство при экземе и других зудящих дерматозах аллергического генеза.	Взрослые и дети от 12 лет – рекомендованная суточная доза 3-6 мг, разделенная на 3 приема (20-40 кап. 3 р. в сут.). Пациентам, склонным к сонливости, рекомендуется назначать 40 кап. перед сном и 20 кап. утром во время завтрака. Длительность приема без консультации с врачом должна составлять не более 14 сут. Дети: рекомендованная суточная доза (желательно после предварительной консультации с врачом) – 0,1 мг/кг (т.е. 2 кап. на кг) разделенная на 3 приема. Детям от 1 мес. до 1 года применяется только по назначению врача.
Мебгидролин R06A X15	Драже по 50 мг, 100 мг. Таблетки по 100 мг.	Профилактика и лечение сезонного и аллергического ринита; поллиноза; крапивницы; пищевой и медикаментозной аллергии; дерматозов, сопровождающихся кожным зудом (экзема, нейродермит).	Взрослые и дети от 12 лет – 100-200 мг 1-2 р. в сут. ВРД – 300 мг; ВСД – 600 мг. Дети: от 3 до 5 лет – 50 мг 1-2 р. в сут.; от 5 до 12 лет – 50 мг 1-3 р. в сут. Принимается после еды.
Кетотифен R06A X17	Таблетки по 1 мг.	Профилактическое лечение бронхиальной астмы, особенно атопической. Симптоматическое лечение аллергических состояний, включая аллергический ринит и конъюнктивит.	Взрослые – по 1 таб. 2 р. в сут. Если появляется седативный эффект принимают только 1 таб. вечером. При необходимости дозу можно увеличивать до 4 таб. в сут. Дети от 3 лет – по 1 таб. 2 р. в сут. Принимается во время еды.
	Сироп по 1 мг/5мл.		Дети: от 6 месяцев до 3 лет – 0,25 мл/кг 2 р. в сут.; от 3 лет – по 5 мл 2 р. в сут. Принимается во время еды.
Ципрогептадин R06A X02	Таблетки по 4 мг.	АЗ: острая и хроническая крапивница; ангионевротический отек; медикаментозная экзантема; экзема; экзематозный дерматит; контактный дерматит; нейродермит; аллергический ринит; вазомоторный ринит; сывороточная болезнь и укусы насекомых. Карциноидный синдром (симптоматическое лечение). Головная боль сосудистого генеза (мигрень и гистаминовая цефалгия). Повышение аппетита при анорексии различного генеза и истощении.	Взрослые: обычная начальная доза – 1 таб. 3 р. в сут.; хроническая крапивница – ½ таб. 3 р. в сут.; острая мигрень – 1 таб. однократно (если боль не проходит, через 30 мин. принимается еще 1 таб., но общая доза ципрогептадина, принятая в течение 6 ч. не должна превышать 2 таб.!). для поддерживающей терапии зачастую достаточно 1 таб. 3 р. в сут. ВСД для взрослых – 32 мг.
II поколение			
Метаболизируемые препараты			
Лоратадин R06A X13	Таблетки по 10 мг.	Симптоматическое лечение аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы.	Взрослые и дети от 12 лет – 1 таб. 1 р. в сут. Дети: с массой тела более 30 кг – 1 таб. 1 р. в сут.; до 30 кг – принимать препарат в виде сиропа. Принимается независимо от приема пищи.
	Сироп по 1 мг/мл.	Симптоматическое лечение аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы у взрослых и детей от 2 лет.	Взрослые и дети от 12 лет – 10 мл 1 р. в сут. Дети от 2 до 12 лет: с массой тела до 30 кг – 5 мл 1 р. в сут.; с массой более 30 кг – 10 мл 1 р. в сут. Принимается независимо от приема пищи.
Рупатадин R06A X28	Раствор оральный по 1 мг/мл.	Симптоматическое лечение аллергического ринита (включая персистирующий) и крапивницы у детей от 2 до 11 лет.	Дети от 2 до 11 лет: с массой тела от 10 до 25 кг – 2,5 мл 1 р. в сут.; с массой тела от 25 кг – 5 мл 1 р. в сут. Принимается независимо от приема пищи.
Эбастин R06A X22	Таблетки по 10 мг (диспергируется в ротовой полости).	Симптоматическое лечение аллергического ринита (сезонного и круглогодичного), связанного или несвязанного с аллергическим конъюнктивитом. Хроническая идиопатическая крапивница и аллергический дерматит.	Взрослые и дети от 12 лет – 1 таб. 1 р. в сут. В более серьезных случаях можно увеличить дозу до 2 таб. в сут. Принимается независимо от приема пищи.

Минимально метаболизируемые препараты			
Биластин R06A X29	Таблетки по 10 мг (диспергируется в ротовой полости), 20 мг.	Симптоматическое лечение аллергического риноконъюнктивита (сезонного и круглогодичного) и крапивницы. Таблетки 10 мг показаны детям от 6 до 11 лет с массой тела не менее 20 кг.	Взрослые и дети от 12 лет – 1 таб. 20 мг 1 р. в сут. Дети от 6 до 11 лет с массой тела больше 20 кг – 1 таб. 10 мг. 1 раз в сут. Принимается строго за час до или два часа после еды или приема фруктового сока!
Активные метаболиты			
Фексофенадин R06A X26	Таблетки по 120 мг.	Симптоматическое лечение аллергического ринита у взрослых и детей старше 12 лет.	Взрослые и дети от 12 лет – 1 таб. 1 р. в сут. Принимается перед едой.
	Таблетки по 180 мг.	Симптоматическое лечение хронической идиопатической крапивницы у взрослых и детей от 12 лет.	Взрослые и дети от 12 лет – 1 таб. 1 р. в сут. Принимается перед едой.
Дезлоратадин R06A X27	Таблетки по 2,5 мг (диспергируется в ротовой полости), 5 мг.	Устранение симптомов, связанных с аллергическим ринитом и крапивницей.	Взрослые и дети от 12 лет – 1 таб. (5мг) 1 р. в сут. Дети от 6 до 12 лет – 1 таб. (2,5 мг) 1 р. в сут. Принимается независимо от приема пищи.
	Сироп по 0,5 мг/мл.	Устранение симптомов, связанных с аллергическим ринитом (чихание, выделения из носа, зуд, отечность и заложенность носа); зуд и покраснение глаз; слезотечение; зуд нёба и кашель. Устранение симптомов, связанных с крапивницей (зуд и высыпания).	Взрослые и дети от 12 лет – 10 мл (5 мг) 1 р. в сут. Дети: от 6 до 11 месяцев – по 2 мл (1 мг) 1 р. в сут.; от 1 до 5 лет – 2,5 мл (1,25 мг) 1 р. в сут.; от 6 до 11 лет – 5 мл (2,5 мг) 1 р. в сут. Принимается независимо от приема пищи.
Цетиризин R06A E07	Таблетки по 10 мг.	Назальные симптомы сезонного и хронического аллергического ринита (ринорея, зуд в носу, чихание); неназальные симптомы, связанные с конъюнктивитом; зуд и крапивница различных типов, включая хроническую идиопатическую крапивницу.	Взрослые и дети от 12 лет – 1 таб. 1 р. в сут. Дети от 6 до 12 лет – ½ таб. 2 р. в сут. или 1 таб. 1 р. в сут. Принимается независимо от приема пищи.
	Капли оральные 10 мг/мл (20 кап. = 1 мл = 10 мг цетиризина)	Симптоматическая терапия назальных и глазных симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита; хронической идиопатической крапивницы.	Взрослые и дети от 12 лет – 20 кап. (10 мг) 1 р. в сут. Дети: от 2 до 6 лет – 5 кап. (2,5 мг) 2 р. в сут.; от 6 до 12 лет – 10 кап (5 мг) 2 р. в сут.
Стереизомеры			
Левосетиризин R06A E09	Таблетки по 5 мг.	Симптоматическое лечение аллергического ринита (в т.ч. круглогодичного) и крапивницы.	Взрослые и дети от 12 лет – 1 таб. 1 р. в сут. Дети от 6 до 12 лет – 1 таб. 1 р. в сут. Принимается независимо от еды.
	Капли оральные по 5 мг/мл. (20 кап. = 1 мл = 5 мг левоцетиризина)		Взрослые и дети от 12 лет – 20 кап. (5 мг) 1 р. в сут. Дети: от 2 до 6 лет – 5 кап. (1,25 мг) 2 р. в сут.; от 6 до 12 лет – 20 кап. (5 мг) 1 р. в сут. Принимается независимо от еды.
	Сироп по 2,5 мг/5 мл.		Взрослые и дети от 12 лет – 10 мл (5 мг) 1 р. в сут. Дети: от 2 до 6 лет – 2,5 мл (1,25 мг) 2 р. в сут.; от 6 до 12 лет – 10 мл (5 мг) 1 р. в сут.
Топические антигистаминные средства			
Азеластин R01A C03	Спрей дозированный назальный 1 мг/мл.	Симптоматическое лечение сезонного (в т.ч. сенной лихорадки) и круглогодичного аллергического ринита.	Взрослые и дети от 6 лет – по одной дозе в каждую ноздрю 2 р. в сут.
Олопатадин S01G X09	Капли глазные 1 мг/мл.	Лечение сезонного аллергического конъюнктивита.	Взрослые и дети от 3 лет – по одной капле в конъюнктивальный мешок пораженных глаз 2 р. в д. с интервалом 8 часов.
	Капли глазные 2 мг/мл.		Взрослые и дети от 3 лет – по одной капле 1 р. в д.

Приложение 2

<i>H₁-блокатор</i>	<i>Лекарственная форма</i>	<i>Противопоказания</i>	<i>Особенности применения</i>
I поколение			
Дифенгидрамин R06A A02	Таблетки по 50 мг. (ПКУ!)	Гиперчувствительность к компонентам препарата или другим АГП подобной химической структуры; приступ бронхиальной астмы; феохромоцитомы; эпилепсия; синдром удлиненного интервала QT; порфирия; закрытоугольная глаукома; гиперплазия предстательной железы; стенозирующая ЯБЖ и ДПК; пилородуоденальная обструкция; стеноз шейки мочевого пузыря; брадикардия; нарушения ритма сердца; дисбаланс электролитов; случаи внезапной сердечной смерти в семейном анамнезе; употребление алкоголя на фоне терапии препаратом. Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	Препарат следует применять максимально короткими курсами (не больше 7 дней) из-за риска развития зависимости и/или толерантности. На период лечения стоит воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости реакции. Также следует избегать воздействия УФ-излучения. С осторожностью используется у пожилых больных (большой риск развития головокружения, седации, гипотензии) и для терапии пациентов имеющих следующие сопутствующие заболевания: миастения; судороги; гипертиреоз; ХОБЛ; БА; повышенное ВГД; патологией ССС; обструкции желчных путей; нарушением функции почек и печени. Препарат способен вызывать заторможенность, иногда возбуждение, галлюцинации, судороги (особенно при передозировке). Дифенгидрамин увеличивает интервал QT и способствует развитию аритмий. Также может вызывать сухость глаз. Стоит избегать одновременного применения с другими АГП.
	Ампулы по 10 мг/мл. (в/в, в/м)		Не рекомендуется для п/к введения. В остальном такие же как у таблеток.
Клемастин R06A A04	Таблетки по 1 мг.	Повышенная чувствительность к клемастину или вспомогательным компонентам препарата, а также к другим АГП подобной химической структуры; порфирия. Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	На период лечения стоит воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости реакции. С осторожностью применяется при наличии следующих заболеваний в анамнезе: эпилепсия; судороги; закрытоугольная глаукома; ГПЖ с задержкой мочеиспускания и закупоркой шейки мочевого пузыря; пептическая ЯЖ при наличии стеноза; пилородуоденальный стеноз; гипертиреоз; АГ; патологии ССС. У пожилых пациентов существует большой риск развития ПР, в т.ч. парадоксального возбуждения.
	Ампулы по 1 мг/мл. (в/в (медленно), в/м)		Внутриартериальное введение препарата строго запрещено! В данной лекарственной форме препарат может проявлять более выраженный седативный эффект, особенно у детей младшего возраста. Инъекционная форма содержит в составе сорбит и этанол. В остальном такие же как у таблеток.

Хлоропирамин R06A C03	Таблетки по 25 мг.	Повышенная чувствительность к хлоропирамину или вспомогательным компонентам препарата, а также к другим АГП подобной химической структуры; острый приступ БА; закрытоугольная глаукома; ЯБЖ; острый ИМ; аритмия; одновременное применение с ингибиторами МАО; ГПЖ; задержка мочи. Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	С осторожностью используется у пожилых больных (большой риск развития головокружения, седации, гипотензии) и пациентов с патологией ССС. При нарушении функции печени требуется коррекция дозы. На период лечения стоит воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости реакции, а также приема алкоголя. Если препарат принимать поздно вечером он может усилить симптомы ГЭРБ. Длительное применение АГП может приводить к нарушению функции кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия).
	Ампулы по 20 мг/мл. (в/м, в/в)		При использовании препарата в комбинации с ототоксичными средствами симптомы ототоксичности могут быть замаскированы. В остальном такие же как у таблеток.
Сехифенадин R06A X32	Таблетки по 50 мг.	Повышенная чувствительность к сехифенадину или вспомогательным компонентам препарата, а также к другим АГП подобной химической структуры; приступ БА; одновременное применение с ингибиторами МАО. Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	С осторожностью применяется при: нарушении функции почек; тяжелой патологии ССС, ЖКТ и печени. Стоит предупредить пациента о потенциальной возможности замедления скорости реакции.
Хифенадин R06A X31	Таблетки по 10 мг, 25 мг, 50 мг.	Повышенная чувствительность к хифенадину или вспомогательным компонентам препарата, а также к другим АГП подобной химической структуры. Противопоказан в I триместре беременности и при кормлении грудью. Во II и III триместрах применение препарата не рекомендуется.	Стоит предупредить пациента о потенциальной возможности замедления скорости реакции. С осторожностью применяется при: нарушении функции почек; тяжелой патологии ССС, ЖКТ и печени.
Диметинден R06A B03	Капли оральные по 1 мг/мл. (20 кап. = 1 мл = 1 мг диметиндена)	Повышенная чувствительность к диметиндену или вспомогательным компонентам препарата; стеноз ДПК/пилоруса; Не рекомендуется применять в период беременности (только по назначению врача, после оценки соотношения польза/риск). В период кормления грудью прием препарата противопоказан.	На период лечения стоит воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости реакции. С осторожностью применяется при наличии следующих заболеваний в анамнезе: глаукома; контрактура шейки мочевого пузыря; нарушение мочеиспускания; ГПЖ; ХОБЛ; БА; эпилепсия и у пожилых больных (большой риск развития ПР), а также детей от 1 месяца до 1 года (возможно развитие ночного апноэ; парадоксальное возбуждение ЦНС).
Мебгидролин R06A X15	Драже по 50 мг, 100 мг. Таблетки по 100 мг.	Повышенная чувствительность к мебгидролину или вспомогательным компонентам препарата; ЯБЖ или ДПК в период обострения; воспалительные заболевания ЖКТ; пилоростеноз; ГПЖ; закрытоугольная глаукома; эпилепсия; нарушения сердечного ритма. Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	На период лечения стоит воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости реакции, а также приема алкоголя. У пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью следует применять с осторожностью (требуется коррекция дозы).

Кетотифен R06A X17	Таблетки по 1 мг.	Повышенная чувствительность к кетотифену или вспомогательным компонентам препарата. Одновременный прием с пероральными сахароснижающими средствами (риск развития обратной тромбоцитопении). Противопоказан в I триместре беременности и при кормлении грудью. Во II и III триместрах применение препарата не рекомендуется.	Препарат не предназначен для неотложного лечения приступа БА и острой АР. Максимальный терапевтический эффект развивается через несколько недель систематического приема. На период лечения стоит воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости реакции, а также приема алкоголя. С осторожностью применяется при наличии следующих заболеваний в анамнезе: судороги; эпилепсия; нарушение функции печени.
	Сироп по 1 мг/5мл.		Частое и длительное применение сиропа может быть вредным для зубов (кариес). С осторожностью применяют у больных с сахарным диабетом. В остальном такие же как у таблеток.
Ципрогептадин R06A X02	Таблетки по 4 мг.	Повышенная чувствительность к ципрогептадину или вспомогательным компонентам препарата и другим фенотиазинам; приступы БА; глаукома; наличие нарушения эвакуации желудочно-кишечного содержимого (стенозированная пептическая язва, пилоростеноз); состояния, сопровождающиеся задержкой мочи (ГПЖ, контрактура шейки мочевого пузыря); одновременное применение с ингибиторами МАО; пациентам старше 65 лет и ослабленным больным; новорожденным и недоношенным детям. Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	На период лечения стоит воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости реакции, а также приема алкоголя. При нарушении функции печени и почек требуется коррекция дозы. Длительное применение АГП может приводить к нарушению функции кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия).
II поколение			
Метаболизируемые препараты			
Лоратадин R06A X13	Таблетки по 10 мг.	Повышенная чувствительность к лоратадину или вспомогательным компонентам препарата. Не следует применять лоратадин во время кормления грудью.	Не влияет на скорость реакции, хотя в редких индивидуальных случаях это возможно. С осторожностью применяют у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Применение препарата во время беременности возможно, но только по назначению врача, после тщательной оценки соотношения польза/риск. Следует избегать одновременного применения с ингибиторами СYP!
	Сироп по 1 мг/мл.		С осторожностью применяют у больных с сахарным диабетом. В остальном такие же как у таблеток.
Рупатадин R06A X28	Раствор оральный по 1 мг/мл.	Повышенная чувствительность к рупатадину или вспомогательным компонентам препарата. Не рекомендуется применять в период беременности. Не следует применять рупатадин во время кормления грудью.	Не влияет на скорость реакции, хотя в редких индивидуальных случаях это возможно. Следует избегать одновременного применения с ингибиторами или индукторами СYP! Рупатадин с осторожностью назначают пациентам с удлинённым интервалом QT, гипокалиемией, аритмиями. При использовании препарата возможно повышение КФК, АСТ, АЛТ и других показателей печеночных проб. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью применяется с осторожностью. Частое и длительное применение сиропа может быть вредным для зубов.

Эбастин R06A X22	Таблетки по 10 мг (диспергируется в ротовой полости).	Повышенная чувствительность к эбастину или вспомогательным компонентам препарата. Детский возраст до 12 лет. Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	Не влияет на скорость реакции, хотя в редких индивидуальных случаях это возможно. С осторожностью назначают пациентам с удлинённым интервалом QT, гипокалиемией, аритмиями. Следует избегать одновременного применения с ингибиторами или индукторами CYP! При использовании препарата возможно повышение КФК, АСТ, АЛТ и других показателей печеночных проб. Препарат содержит аспартам, который является опасным для больных фенилкетонурией.
Минимально метаболизируемые препараты			
Биластин R06A X29	Таблетки по 10 мг (диспергируется в ротовой полости), 20 мг.	Повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата. Не рекомендуется применять в период беременности и кормления грудью.	Не влияет на скорость реакции, хотя в редких индивидуальных случаях это возможно. У пациентов с нарушениями функции почек не рекомендуется совместное применение с ингибиторами Р-гликопротеина (кетоконазол, эритромицин, дилтиазем).
Активные метаболиты			
Фексофенадин R06A X26	Таблетки по 120 мг.	Повышенная чувствительность к фексофенадину или вспомогательным компонентам препарата. Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	Не влияет на скорость реакции, хотя в редких индивидуальных случаях это возможно. С осторожностью применяется у пожилых пациентов; у больных с нарушениями функции печени и почек; при наличии патологии ССС.
	Таблетки по 180 мг.		
Дезлоратадин R06A X27	Таблетки по 2,5 мг (диспергируется в ротовой полости), 5 мг.	Повышенная чувствительность к дезлоратадину или вспомогательным компонентам препарата. Не рекомендуется применять в период беременности. На период кормления грудью использование препарата прекращают.	Не влияет на скорость реакции, хотя в редких индивидуальных случаях это возможно. С осторожностью применяют у пациентов с почечной недостаточностью и судорогами в анамнезе.
	Сироп по 0,5 мг/мл.		
Цетиризин R06A E07	Таблетки по 10 мг.	Повышенная чувствительность к цетиризину или вспомогательным компонентам препарата, а также гидроксизину и другим производным пиперазина. Тяжелое нарушение функции почек (ХПН, КК менее 10 мл/мин). Противопоказан в период кормления грудью.	Применение препарата во время беременности возможно, но только по назначению врача, после тщательной оценки соотношения польза/риск. В некоторых источниках при беременности противопоказан. На период лечения стоит с осторожностью подходить к потенциально опасным видам деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости реакции. С осторожностью применяют у пациентов с нарушением функции почек (особенно ХПН); задержкой мочи; ГПЖ; эпилепсией. Не стоит применять препарат одновременно с алкоголем. При отмене препарата иногда возникает зуд или крапивница, даже если ранее эти симптомы не наблюдались.
	Капли оральные 10 мг/мл (20 кап. = 1 мл = 10 мг цетиризина)		
Сtereoизомеры			
Левосетиризин R06A E09	Таблетки по 5 мг.	Повышенная чувствительность к левосетиризину или вспомогательным компонентам препарата, а также цетиризину, гидроксизину и другим производным пиперазина. Тяжелое нарушение функции почек (ХПН, КК менее 10 мл/мин). Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	На период лечения стоит воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания и скорости реакции. С осторожностью применяют у пациентов с нарушением функции почек (особенно ХПН); задержкой мочи; ГПЖ; эпилепсией и судорогами. Не стоит применять препарат одновременно с алкоголем. При отмене препарата иногда возникает зуд или крапивница, даже если ранее эти симптомы не наблюдались.
	Капли оральные по 5 мг/мл. (20 кап. = 1 мл = 5 мг левосетиризина)		
	Сироп по 2,5 мг/5 мл.		

<i>Топические антигистаминные средства</i>			
Азеластин R01A C03	Спрей дозированный назальный 1 мг/мл.	Повышенная чувствительность к азеластину или вспомогательным компонентам препарата. Противопоказан в период беременности и кормления грудью. Противопоказан детям до 6 лет.	При применении препарата может возникать повышенная утомляемость, слабость, головокружение, снижение скорости психомоторных реакций, поэтому на период лечения стоит воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, которые требуют повышенной концентрации внимания.
	Капли глазные 1 мг/мл. Капли глазные 2 мг/мл.	Повышенная чувствительность к олопатадину или вспомогательным компонентам препарата. Противопоказан в период беременности и кормления грудью.	Препарат содержит бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаза, кератопатию и аллергические реакции. Следует аккуратно применять пациентам с синдромом сухого глаза или поврежденной роговицей. Нужно избегать контакта препарата с мягкими контактными линзами; Олопатадин абсорбируется системно, поэтому возможен риск системных побочных реакций. Из-за кратковременного затуманивания и других нарушений зрения может влиять на способность управления автотранспортом и другими механизмами.

Приложение 3

NB! Побочные реакции на один и тот же препарат у детей могут проявляться не так как у взрослых и с другой частотой.

Н1-блокатор	Лекарственная форма	Побочные реакции					
		Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100 до < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 до < 1/100	Редко ≥ 1/10000 до < 1/1000	Очень редко < 1/10000	Частота неизвестна
I поколение							
Дифенгидрамин R06A A02	Таблетки по 50 мг. (ПКУ!)		Сухость во рту; седативное действие; слабость; сонливость; замедление скорости психомоторных реакций и внимания; головокружения; повышенная утомляемость.		Тромбоцитопения.	Повышение ВГД; судороги; контактный дерматит.	Сухость глаз; расширение зрачков; диплопия; нарушения зрения; острый лабиринтит; шум в ушах; нарушение координации движений; сухость слизистых носа и горла; заложенность носа; загушение секрета бронхов; отдышка; затрудненное дыхание; онемение слизистой рта; загушение секрета бронхов; отдышка; затрудненное дыхание; онемение слизистой рта; анорексия; тошнота; боль в эпигастрии; диарея; запор; затруднительное мочеиспускание и его задержка; беспокойность; депрессия; повышенная возбудимость; бессонница; нервозность и раздражительность; эйфория; спутанность сознания; тремор; неврит; парестезии; дискинезии; головная боль; АГ; сердцебиение; тахикардия; аритмия; экстрасистолия; цианоз кожи и слизистых; агранулоцитоз; гемолитическая анемия и желтуха; реакции гиперчувствительности; гиперемия; кожные высыпания; зуд; крапивница; подергивание мышц; ранние менструации; увеличение количества менструаций; потливость; озноб; фотосенсибилизация; горячка; гипертермический синдром.
	Ампулы по 10 мг/мл. (в/в, в/м)						
Клемастин R06A A04	Таблетки по 1 мг.		Повышенная утомляемость; седативное действие; сонливость.	Головокружение.	Головная боль; возбуждение; гастроинтестинальные расстройства (боль в эпигастрии, тошнота, сухость во рту); астеня; реакции гиперчувствительности; отдышка.	Запор; тахикардия; сердцебиение.	Анафилактический шок.
	Ампулы по 1 мг/мл. (в/в (медленно), в/м)						
Хлоропирамин R06A C03	Таблетки по 25 мг.	Разделения по частоте для препарата в инструкции не представлено. Седативный эффект; повышенная утомляемость; головокружение; атаксия; нервозность; тремор; судороги; головная боль; эйфория; энцефалопатия; нечеткое зрение; сонливость; ухудшение психомоторных функций; гипотензия; тахикардия; аритмия; боль и дискомфорт в эпигастрии; сухость во рту; тошнота; рвота; диарея; запор; анорексия; повышение аппетита; усиление симптомов ГЭРБ; лейкопения; агранулоцитоз; тромбоцитопения; гемолитическая анемия; повышение ВГД; глаукома; дизурия; задержка мочи; фоточувствительность; аллергические реакции; миопатия; гиперемия кожи; высыпания; зуд; крапивница; ангионевротический отек.					
	Ампулы по 20 мг/мл. (в/м, в/в)						

Сехифенадин R06A X32	Таблетки по 50 мг.		Сухость во рту; сонливость	Боль в эпигастрии; диспепсические явления (особенно если принимать натошак); головная боль;	Лейкопения; бессонница; возбуждение; слабый диуретический эффект; нарушения менструального цикла.	Повышение аппетита.	
Хифенадин R06A X31	Таблетки по 10 мг, 25 мг, 50 мг.	Разделения по частоте для препарата в инструкции не представлено. Головокружение; головная боль; иногда слабый седативный эффект (слабость, сонливость, замедление реакции); сухость слизистых ротовой полости; диспепсические явления (тошнота, рвота, горечь во рту); чихание; затрудненное дыхание; беспокойство; протеинурия; интерстициальный нефрит; боль в суставах; слезотечение.					
Диметинден R06A B03	Капли оральные по 1 мг/мл. (20 кап. = 1 мл = 1 мг диметиндена)	Повышенная утомляемость.	Сонливость; нервозность.		Анафилактические реакции (отек лица, фарингальный отек, высыпания); мышечные спазмы; одышка.		Возбуждение; головная боль; головокружение; расстройства со стороны ЖКТ; тошнота; сухость во рту и горле.
Мебгидролин R06A X15	Драже по 50 мг, 100 мг. Таблетки по 100 мг.	Разделения по частоте для препарата в инструкции не представлено. Раздражение слизистой ЖКТ; диспепсические явления (изжога, тошнота, боль в эпигастрии); головокружение; парестезии; повышенная утомляемость; сонливость; нечеткость зрения; замедление скорости реакций; тремор; тревожность (ночью); сухость во рту; нарушение мочеиспускания; аллергические реакции; гранулоцитопения; агранулоцитоз; иногда повышенное возбуждение; раздражительность; головная боль; зуд; высыпания; крапивница; отек Квинке.					
Кетотифен R06A X17	Таблетки по 1 мг.		Психомоторное возбуждение; раздражительность; бессонница; беспокойство; нервозность.	Цистит; головокружение; сухость во рту.	Увеличение массы тела; повышение аппетита; седативный эффект.	Тяжелые кожные реакции; мультиформная эритема; синдром Стивена-Джонсона; судороги; гепатит; повышение уровня печеночных ферментов.	Кожные высыпания; дезориентация; сонливость; боль в желудке; запор; тошнота; рвота; диспепсические расстройства; дизурия.
	Сироп по 1 мг/5мл.						
Ципрогептадин R06A X02	Таблетки по 4 мг.	Разделения по частоте для препарата в инструкции не представлено. Артериальная гипотензия; тахикардия; экстрасистолия; гемолитическая анемия; лейкопения; агранулоцитоз; тромбоцитопения; вялость; сонливость; седация; головокружение; шум в ушах; спутанность сознания; нарушение координации; атаксия; нарушение аккомодации (мидриаз); диплопия; галлюцинации; возбуждение; тремор; колющая боль и онемение в конечностях; раздраженность; бессонница; парестезии; невриты; судороги; головная боль; слабость; агрессивное поведение; эйфория; истерия; озноб; потеря сознания; эритема; пурпура; крапивница; отек Квинке; анафилактический шок; гипергидроз; розеола; фоточувствительность; кожные высыпания; образование густого бронхиального секрета; одышка; застой слизи в носу; носовые кровотечения; сухость слизистых; тошнота; рвота; дискомфорт в эпигастрии; диарея; запор; холестаз; гепатит; желтуха; частые позывы к мочеиспусканию; затрудненное мочеиспускание; задержка мочи; ранние менструации; анорексия или повышенный аппетит; увеличение массы тела; лабиринтит; вертиго; печеночная недостаточность; повышенная потливость.					
II поколение							
Метаболизируемые препараты							
Лоратадин R06A X13	Таблетки по 10 мг.					Тошнота; рвота; сухость во рту; гастрит; усиление аппетита; патологические изменения функции печени; головокружение; сонливость; головная боль; бессонница; судороги; тахикардия; пальпитация; анафилаксия; ангиоэдема; высыпания; аллопеция; утомляемость.	Увеличение массы тела.
	Сироп по 1 мг/мл.						
Рупатадин R06A X28	Раствор оральный по 1 мг/мл.		Сонливость; головная боль.	Эозинофилия; нейтропения; головокружение; тошнота; экзема; ночная потливость; грипп; назофарингит; инфекции верхних ДП; утомляемость.			

Эбастин R06A X22	Таблетки по 10 мг (диспергируется в ротовой полости).		Сонливость; головная боль; сухость во рту.	Носовое кровотечение; ринит; фарингит.	Реакции гиперчувствительности (анафилаксия, ангионевротический отек); нервозность; бессонница; головокружение; гипестезия (расстройство ощущений); дисгевзия; тошнота; рвота; диспепсия; абдоминальная боль; гепатит; холестаз; повышение уровня печеночных ферментов; крапивница; астения; отек.	Тахикардия; синусит; экзантема; экзема; дерматит; высыпания; нарушения менструального цикла; дисменорея.	Усиление аппетита; увеличение массы тела.
Минимально метаболизируемые препараты							
Биластин R06A X29	Таблетки по 10 мг (диспергируется в ротовой полости), 20 мг.		Сонливость; головная боль; ринит; аллергический конъюнктивит; боль в животе.	Герпес ротовой полости; повышение аппетита; тревожность; бессонница; головокружение; тиннитус (звон в ушах); вертиго; блокада правой ножки пучка Гиса; синусовая аритмия; удлинение интервала QT; прочие нарушения ЭКГ; отдышка; сухость и неприятные ощущения в носу; боль и дискомфорт в животе; тошнота; диарея; сухость во рту; диспепсия; гастрит; зуд; утомляемость; жажда; горячка; астения; повышение уровня ГГТ, АЛТ, АСТ, креатинина, триглицеридов; увеличение массы тела; потеря сознания; раздражение глаз; отек губ.			Усиленное сердцебиение; тахикардия; реакции гиперчувствительности (анафилаксия, ангиоотек; отдышка; высыпания; местный отек; эритема); рвота.
Активные метаболиты							
Фексофенадин R06A X26	Таблетки по 120 мг. Таблетки по 180 мг.	Разделения по частоте для препарата в инструкции не представлено. Головная боль; сонливость; головокружение; тошнота; диарея; спазмы в эпигастрии; повышенная утомляемость; реакции гиперчувствительности (отек Квинке, отдышка, покраснение лица и системные анафилактические реакции); диспноэ; приливы; бессонница; повышенная раздраженность; нарушения сна; необычные сновидения; тахикардия; усиленное сердцебиение; высыпания; экзантема; крапивница; зуд.					
Дезлоратадин R06A X27	Таблетки по 2,5 мг (диспергируется в ротовой полости), 5 мг. Сироп по 0,5 мг/мл.		Головная боль; сухость во рту; повышенная утомляемость;			Галлюцинации; головокружение; сонливость; бессонница; психомоторная гиперреактивность; судороги; тахикардия; боль в животе; тошнота; рвота; диспепсия; диарея; повышение уровня ферментов печени и билирубина; гепатит; фоточувствительность; реакции гиперчувствительности (отек Квинке, отдышка, зуд и т.п.).	Удлинение интервала QT; суправентрикулярная тахикардия; желтуха; астения; повышение аппетита; увеличение веса; аномальное поведение; агрессия; повышение температуры; миалгия;

Приложение 4

<i>H₁-блокатор</i>	<i>Лекарственные взаимодействия</i>
I поколение	
Дифенгидрамин R06A A02	Усиливает действие этанола, местных анестетиков и средств, угнетающих ЦНС (нейролептики, транквилизаторы, снотворные, анальгетики, наркотические и средства для наркоза); ингибиторы MAO усиливают антихолинергическую активность дифенгидрамина (повышение АД, влияние на ЦНС и дыхательную систему); следует избегать одновременного приема ЛС, удлиняющих интервал QT (антиаритмики Ia и III классов); усиливает действие антимускариновых (M-холиноблокаторов) средств (атропин, ТЦА); антагонист психостимуляторов; снижает эффективность апоморфина, как рвотного средства при отравлениях; применение препарата вместе с гипотензивными ЛС может усилить чувство повышенной усталости; дифенгидрамин является ингибитором цитохрома P ₄₅₀ CYP2D6, поэтому есть возможность взаимодействия с ЛС, метаболизируемыми этим ферментом (метопролол, венлафаксин); при взаимодействии с аналептиками возможно развитие судорог.
Клемастин R06A A04	Потенцирует седативное действие ЛС, угнетающих ЦНС и алкоголя; может усиливать действие антихолинергических средств.
Хлоропирамин R06A C03	Ингибиторы MAO усиливают антихолинергическую активность хлоропирамина; потенцирует седативное действие ЛС, угнетающих ЦНС и алкоголя; нежелательно использовать препарат в комбинации с ототоксичными средствами; АГП способны предотвращать кожные реакции при тестировании аллергии.
Сехифенадин R06A X32	Лечение препаратом можно объединять с другими средствами для местного применения (мази, компрессы, глазные и капли в нос); не усиливает угнетающее действие снотворных средств и препаратов, содержащих этанол на ЦНС (кроме индивидуальных случаев); применение препарата противопоказано при одновременном приеме ингибиторов MAO.
Хифенадин R06A X31	Не усиливает угнетающее действие снотворных средств и препаратов, содержащих этанол на ЦНС (кроме индивидуальных случаев); имеет слабые M-холиноблокирующие свойства, но при сниженной моторике ЖКТ всасывание медленно абсорбируемых ЛС может усиливаться (например, кумаринов).
Диметинден R06A B03	Усиливает действие этанола, депрессантов ЦНС (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, снотворные, анальгетики, наркотические и средства для наркоза), других АГП, противорвотных средств, что может приводить к нежелательным последствиям и угрозе жизни; ТЦА и антихолинергические средства могут усилить антимускариновый эффект препарата (риск усиления глаукомы и задержки мочеиспускания).
Мебгидролин R06A X15	Потенцирует седативное действие ЛС, угнетающих ЦНС и алкоголя.
Кетотифен R06A X17	При одновременном применении кетотифена и пероральных противодиабетических средств существует риск развития обратимой тромбоцитопении; при одновременном использовании с антихолинергическими средствами повышается риск возникновения ПР, таких как задержка мочи, запор, сухость во рту; может потенцировать действие депрессантов ЦНС; не следует употреблять этанол при лечении кетотифеном.
Ципрогептадин R06A X02	Следует осторожно применять препарат в комбинации с анальгетиками и снотворными средствами; усиливает действие этанола и депрессантов ЦНС; при одновременном применении ципрогептадина с СИОЗС, эффективность последних снижается; кофеин уменьшает угнетающее действие препарата; одновременное применение с ингибиторами MAO противопоказано; ципрогептадин может стать причиной ложноположительного теста на наличие ТЦА.
II поколение	
<i>Метаболизируемые препараты</i>	
Лоратадин R06A X13	Возможно потенциальное взаимодействие при одновременном использовании ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6, что приводит к повышению уровня лоратадина в крови, а следовательно, усилению ПР; не усиливает угнетающего действия алкоголя.
Рупатадин R06A X28	Следует избегать одновременного приема с мощными ингибиторами CYP3A4 (грейпфрутовый сок, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин и др.); стоит проявлять осторожность при одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4 (некоторые статины, эритромицин, флуконазол, дилтиазем); нельзя исключать нежелательные взаимодействия с депрессантами ЦНС и алкоголем.
Эбастин R06A X22	Следует избегать одновременного приема с мощными ингибиторами или индукторами системы цитохрома P ₄₅₀ ; при одновременном применении с рифампицином наблюдается снижение концентрации эбастина.
<i>Минимально метаболизируемые препараты</i>	
Биластин R06A X29	Следует избегать одновременного приема с ингибиторами P-гликопротеина.
<i>Активные метаболиты</i>	
Фексофенадин R06A X26	Не биотрансформируется в печени, поэтому не взаимодействует с препаратами, биотрансформирующимися CYP; однако с осторожностью следует применять фексофенадин с ингибиторами P-гликопротеина.
Дезлоратадин R06A X27	Не угнетает CYP3A4 или CYP2D6; не является ни субстратом, ни ингибитором P-гликопротеина.

Цетиризин R06A E07	При совместном применении с теофиллином уменьшается клиренс цетиризина, что может привести к накоплению и передозировке; в терапевтических дозах не усиливает действие седативных средств (но такой комбинации все же следует избегать); алкоголь и/ли депрессанты ЦНС при одновременном приеме с цетиризином могут вызвать дополнительное ухудшение внимания и нарушение трудоспособности.
<i>Стереоизомеры</i>	
Левоецетиризин R06A E09	В терапевтических дозах не усиливает действие седативных средств (но такой комбинации все же следует избегать); алкоголь и/ли депрессанты ЦНС при одновременном приеме с левоцетиризином могут вызвать дополнительное ухудшение внимания и нарушение трудоспособности.
<i>Топические антигистаминные средства</i>	
Азеластин R01A C03	Взаимодействия с другими препаратами не выявлено.
Олопатадин S01G X09	Исследование взаимодействия с другими препаратами не проводилось.

Приложение 5

NB! В таблице представлены препараты, доступные на фармацевтическом рынке Украины в момент написания данного материала.

<i>Международное непатентованное название</i>	<i>Торговые названия</i>	<i>Лекарственная форма</i>
I поколение		
Дифенгидрамин R06A A02	Димедрол-Дарница Украина	Таблетки по 50 мг. (ПКУ!)
		Ампулы по 10 мг/мл. (в/в, в/м)
	Димедрол-Здоровье народу Украина	Ампулы по 10 мг/мл. (в/в, в/м)
	Димедрол-Галичфарм Украина	Ампулы по 10 мг/мл. (в/в, в/м)
	Псило-бальзам СТАДА Арцнаймиттель АГ, Германия	Гель по 10 мг/г.
	Дермадрин Фармацеутише фабрик Монтавит ГмбХ, Австрия	Мазь 20 мг/г.
Клемастин R06A A04	Тавегил Таблетки - SmithKline Beecham S.A, Испания Ампулы - Takeda Austria GmbH, Австрия	Таблетки по 1 мг.
		Ампулы по 1 мг/мл. (в/в (медленно), в/м)
Хлоропирамин R06A C03	Супрастин ЕГИС, Венгрия	Таблетки по 25 мг.
		Ампулы по 20 мг/мл. (в/м, в/в)
	Супростилин Украина	Таблетки по 25 мг.
	Хлоропирамина-гидрохлорид ИЗ ГНЦЛС Украина	Ампулы по 20 мг/мл. (в/м, в/в)
Сехифенадин R06A X32	Гистафен JSC «Olainfarm», Латвия	Таблетки по 50 мг.
Хифенадин R06A X31	Фенкарол JSC «Olainfarm», Латвия	Таблетки по 10 мг, 25 мг, 50 мг.
Диметинден R06A B03	Фенистил GSK Consumer Healthcare SARL, Швейцария	Капли оральные по 1 мг/мл.
		Гель 1мг/г.
		Эмульсия 1мг/г.
	Фенокит Сперко, Украина	Капли оральные по 1 мг/мл.

	<i>Эдермик</i> Фармак, Украина	Капли оральные по 1 мг/мл.
		Гель 1мг/г.
	<i>Диметинден-Здоровье</i> Украина	Капли оральные по 1 мг/мл.
Мебгидролин R06A X15	<i>Диазолин-Дарница</i> Украина	Таблетки по 100 мг.
	<i>Диазолин-Фармак</i> Украина	Драже по 50 мг, 100 мг.
		Таблетки по 50 мг, 100 мг.
	<i>Диазолин-СБ-Фарма</i> Украина	Драже по 50 мг.
	<i>Диазолин для детей ИЗ ГНЦЛС</i> Украина	Гранулы для оральной суспензии 0,6 г/100 мл.
Кетотифен R06A X17	<i>Кетотифен-Софарма</i> Болгария	Таблетки по 1 мг.
	<i>Кетотифен-Борицаговский ХФЗ</i> Украина	Сироп по 1 мг/5мл.
	<i>Кетотифен-Лекхим</i> Украина	Таблетки по 1 мг.
	<i>Кетотифен-ГНЦЛС</i> Украина	Таблетки по 1 мг.
		Глазные капли 0,25 мг/мл.
Ципрогептадин R06A X02	<i>Перитол</i> ЕГИС, Венгрия	Таблетки по 4 мг.
II поколение		
<i>Метаболизируемые препараты</i>		
Лоратадин R06A X13	<i>Кларитин</i> Байер	Таблетки по 10 мг.
	Таблетки – Байер Биттерфельд ГмбХ, Германия Сироп – Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия	Сироп по 1 мг/мл.
	<i>Лорано</i> Салютас Фарма ГмбХ, Германия Лек С.А., Польша	Таблетки по 10 мг.
	<i>Лоратадин-Дарница</i> Украина	Таблетки по 10 мг.
	<i>Лоратадин-Артериум</i> Украина	Таблетки по 10 мг.
	<i>Лоратадин-Лекхим</i> Технолог, Украина	Таблетки по 10 мг.

	<i>Лоратадин-Фармак</i> Украина	Таблетки по 10 мг.
	<i>Лоратадин-Астрафарм</i> Украина	Таблетки по 10 мг.
	<i>Лоратадин-Здоровье</i> Украина	Таблетки по 10 мг.
	<i>Лоратадин-Стома</i> Украина	Сироп по 1 мг/мл.
	<i>Лоратадин-"ДКП "Фармацевтическая фабрика"</i> Украина	Таблетки по 10 мг.
Рупатадин R06A X28	Блис Фармак, Украина	Раствор оральный по 1 мг/мл.
Эбастин R06A X22	Эспа-бастин Фарма Вернигероде ГмбХ, Германия Адванс Фарма ГмбХ, Германия По заказу Еспарма ГмбХ, Германия	Таблетки по 10 мг (диспергируется в ротовой полости).
Минимально метаболизируемые препараты		
Биластин R06A X29	Никсар Берлин Хеми Менарини-Фон Хейден ГмбХ, Германия Менарини Мануфактуринг Логистикс энд Сервисес С.р.Л., Италия Менарини Интернешонал Оперейшонс С.А., Люксембург	Таблетки по 10 мг (диспергируется в ротовой полости), 20 мг.
Активные метаболиты		
Фексофенадин R06A X26	Аллегра SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, Франция По заказу Опелла Хелскеа, Украина	Таблетки по 120 мг.
		Таблетки по 180 мг.
	Тигофаст Фламинго Фармасьютикалс Лтд., Индия	Таблетки по 120 мг.
		Таблетки по 180 мг.
Дезлоратадин R06A X27	Эриус Байер Таблетки - Bayer Bitterfeld GmbH., Германия Сироп - Schering-Plough Labo NV., Бельгия	Таблетки по 5 мг.
		Сироп по 0,5 мг/мл.
	Хитакса Дженефарм СА, Греция Адамед Фарма, Польша	Таблетки по 2,5 мг (диспергируется в ротовой полости).
		Таблетки по 5 мг (диспергируется в ротовой полости).

	Эридез Таблетки – Дарница, Украина Дисперг. Таблетки - Дженефарм СА, Греция По заказу Дарница, Украина	Таблетки по 5 мг.
		Таблетки по 5 мг (диспергируется в ротовой полости).
	Дезрадин KRKA, Словения	Таблетки по 5 мг.
	Аллергозан Софарма, Болгария	Таблетки по 5 мг.
	Дезлоратадин-Тева Балканфарма-Троян АТ, Болгария	Таблетки по 5 мг.
	Дезлоратадин-Лекхим Технолог, Украина	Таблетки по 5 мг.
		Сироп по 0,5 мг/мл.
	Эдем Фармак, Украина	Таблетки по 5 мг.
		Сироп по 0,5 мг/мл.
	Элизиум Таблетки - Актавис Лтд., Мальта Сироп – Сперко Украина По заказу Сперко, Украина	Таблетки по 5 мг.
		Сироп по 0,5 мг/мл.
	Эслотин World Medicine Ilac San. Ve Tic. A.S., Турция	Таблетки по 5 мг.
		Таблетки по 5 мг.
	Алердез Борщаговский ХФЗ, Украина	Сироп по 0,5 мг/мл.
		Таблетки по 5 мг.
	Астрия Астрафарм, Украина	Таблетки по 5 мг.
	Элегиус Тернофарм, Украина	Сироп по 0,5 мг/мл.
	Лордес Нобель Илач Санаи Ве Тиджарет А.Ш., Турция	Таблетки по 5 мг.
		Сироп по 0,5 мг/мл.
Цетиризин R06A E07	Цетрин Д-р Реддис Лабораторис, Индия	Таблетки по 10 мг.
	Зодак Таблетки – Зентива, Чехия Капли - Ей. Наттерманн енд Сайи, Германия По заказу Опелла Хелскеа, Украина	Таблетки по 10 мг.
		Капли оральные по 10 мг/мл (20 кап. = 1 мл = 10 мг цетиризина).
	Ролиноз ABC Farmaceutici S.p.A., Италия По заказу Ротафарм Лтд., Великобритания	Таблетки по 10 мг.
		Капли оральные по 10 мг/мл (20 кап. = 1 мл = 10 мг цетиризина).

	Цетиризин-Астрафарм Астрафарм, Украина	Таблетки по 10 мг.
	Алертек Польфарма, Польша	Таблетки по 10 мг.
	Амертил Биофарм Лтд., Польша	Таблетки по 10 мг.
Стереоизомеры		
Левоцетиризин R06A E09	Алерзин ЕГИС, Венгрия	Таблетки по 5 мг.
	L-цет Таблетки - Kusum Healthcare Pvt Ltd, Индия Сироп – Кусум Фарм, Украина	Капли оральные по 5 мг/мл.
	Цетрилев Нео Hetero Labs Limited, Индия По заказу Euro Lifecare	Таблетки по 5 мг.
	Цетримак Маклеодс Фармасьютикалс Лтд, Индия	Таблетки по 5 мг.
	Эргоцетал КВЗ, Украина	Таблетки по 5 мг.
	Цетло Evertogen Life Sciences Limited, Индия	Таблетки по 5 мг.
	Сезония Астрафарм, Украина	Таблетки по 5 мг.
	Левосетил World Medicine Ilac San. Ve Tic. A.S., Турция	Таблетки по 5 мг.
	Левзирин Hetero Labs Limited, Индия По заказу Мега Лайфсайенсиз, Австралия	Капли оральные по 5 мг/мл.
	Лазин Hetero Labs Limited, Индия	Таблетки по 5 мг.
	Контрахист Аллерджи Адамед Фарма, Польша	Таблетки по 5 мг.
	Зилола Гедеон Рихтер, Польша	Таблетки по 5 мг.
	Гленцет Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Индия	Таблетки по 5 мг.

	<i>Алерон</i> Емкур Фармасьютикалс Лтд., Индия По заказу Тева, Израиль	Таблетки по 5 мг.
	<i>L-май</i> Сперко, Украина	Капли оральные по 5 мг/мл.
	<i>Аллерголик</i> Технолог, Украина	Таблетки по 5 мг.
		Капли оральные по 5 мг/мл.
<i>Топические антигистаминные средства</i>		
Азеластин R01A C03	<i>Аллергодил</i> MEDA Pharmaceuticals, Германия	Спрей дозированный назальный 1 мг/мл.
	<i>Санорин-Аллерго</i> SAG Manufacturing, S.L.U., Galenicum Health, S.L., Xantis Pharma division, Испания	Спрей дозированный назальный 1 мг/мл.
Олопатадин S01G X09	<i>Опатанол</i> Alcon, Novartis Pharma division, Бельгия	Капли глазные 1 мг/мл.
	<i>Визаллергол</i> Sentiss Pharma, Индия	Капли глазные 2 мг/мл.
	<i>Паллада</i> World Medicine Ophthalmics Limited, Турция	Капли глазные 1 мг/мл.

Список литературы и источники

- Физиология человека с основами патофизиологии [Электронный ресурс]: в 2 т. Т. 1, 2 / под ред. Р.Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна; пер. с нем. под ред. М.А. Каменской и др. Эл. изд. — М.: Лаборатория знаний, 2019 г.
- Медицинская физиология по Гайтону и Холлу [Электронный ресурс] / Дж.Э. Холл / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобринна, М.М. Галагудзы, А.Е. Умрюхина. 2-е изд., испр. и доп. — М.: Логосфера, 2018 г.
- Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Дранник Г.Н. — 4-е изд., доп. — К., 2010 г.
- Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія. — 3-тє вид., оновл. та допов. / Широбоков В.П. (за ред.) — В., 2021 р.
- Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган. В 3 т. Том 1: главы 1–10. — М.: Логосфера, 2014 г.
- Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 г. — Т.1.
- Патофизиология: курс лекций: учеб. пособие / под ред. Г.В. Порядина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 г.
- Essentials of Foye's Principles of Medicinal Chemistry / Thomas L. Lemke et al. First edition. — P.: Wolters Kluwer, 2017 y.
- Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / Laurence Brunton, Bjorn Knollmann, Randa Hilal-Dandan. 13th edition. — NY.: McGraw-Hill Education, 2017 y.
- Rang and Dale's Pharmacology / James Ritter, Rod Flower, Graeme Henderson et al. Ninth edition. — A.: Elsevier, 2018 y.
- Principles of pharmacology. The pathophysiological basis of drug therapy / David E. Golan et al. Fourth edition. — P.: Wolters Kluwer Health, 2017 y.
- Basic & Clinical Pharmacology / Bertram G. Katzung. 14th edition. — NY.: McGraw-Hill Education, 2018 y.
- Brody's Human Pharmacology: Mechanism-Based Therapeutics / Lynn Wecker et al. Sixth edition. — A.: Elsevier, 2018 y.
- Brenner and Stevens Pharmacology / Craig W. Stevens. Sixth edition. — A.: Elsevier, 2022 y.
- BNF 82 (British National Formulary) September 2021: 82: September 2021 - March 2022 / Joint Formulary Committee. — L.: Pharmaceutical Press, 2021 y.
- Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 4-те — В.: Нова Книга, 2017 р.
- Фармакология: учебник / А.И. Венгеровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 г.
- Фармакология: учебник / Д.А. Харкевич. — 13-е изд., перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 г.
- Фармакология и фармакотерапия: Пособие для врачей / В.П. Вдовиченко. — М.: Донарит, 2014 г.
- Фармацевтична опіка. Вибрані питання: навчальний посібник / О.С. Хухліна, Є.П. Ткач, О.А. Подплетня та ін. — Вид. 2, допов. та випр. — В.: Нова Книга, 2014 р.
- Антигистаминные препараты в общеклинической практике: Вопросы и ответы. В помощь практическому врачу / Л.В. Лусс, Н.И. Ильина. — 2017 г.
- Клінічна фармакологія: підручник / Кол. авторів; за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. — К.: Медицина, 2008 р.
- Клінічна фармакологія: навчальний посібник / Є.І. Шоріков, Г.І. Шумко, О.С. Хухліна та ін. — В.: Нова Книга, 2019 р.
- Настольная книга врача по клинической фармакологии: руководство для врачей / Михайлов И.Б. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2021 г.
- Клиническая фармакология: учебник / В.Г. Кукуес и др.; под ред. В.Г. Кукуеса, Д.А. Сычева. — 6-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.
- Лекарственные средства в практике врача / В.Ю. Мартов, А.Н. О कोरोков. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Мед. лит., 2010 г.
- Лекарственные средства / Машковский М.Д. — 16-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая Волна, 2012 г.

<https://go.drugbank.com/>
<https://drugs.ncats.io/>
<https://www.rcsb.org/>
<https://www.researchgate.net/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
<https://onlinelibrary.wiley.com/>
<https://link.springer.com/>
<https://www.nature.com/>
<https://en.wikipedia.org/>
<https://uk.wikipedia.org/>
<https://addictionresource.com/>
<https://compendium.com.ua/>
<https://www.umj.com.ua/>
<https://health-ua.com/>
<https://www.apteka.ua/>
<https://www.youtube.com/c/SciDrugs>
<https://www.twirpx.com/>

Для заметок

