



# Антигистаминные препараты: что известно о них сегодня

Е.С. Снарская, д.м.н., проф., Е.М. Анпилогова, Я.Н. Медведева

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Снарская, snarskaya-dok@mail.ru

Для цитирования: Снарская Е.С., Анпилогова Е.М., Медведева Я.Н. Антигистаминные препараты: что известно о них сегодня // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 11. С. 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-11-24-29

*Рассмотрены фармакокинетика и механизмы действия антигистаминных препаратов второго поколения, в частности таких как Цетрин и Аллервэй. Даны рекомендации по выбору антигистаминного средства в зависимости от вида аллергодерматоза.*

**Ключевые слова:** антигистаминные препараты, аллергодерматозы, зуд, цетиризин, левоцетиризин

**А**нтигистаминные препараты – основные средства терапии не только распространенных аллергодерматозов, но и большинства острых воспалительных процессов, в которых принимает участие гистамин. Гистамин является важнейшим медиатором ряда молекулярных реакций «антиген – антитело» как немедленного, так и замедленного типа.

Эффект препаратов данной группы реализуется за счет конкурентного блокирования рецептора гистамина 1-го типа (H1). Это приводит к купированию опосредованных гистамином патологических реакций – зуда, отека, гиперемии (табл. 1) [1].

На сегодняшний день на фармацевтический рынок выведено более 150 антигистаминных препаратов.

В России ежегодно приобретается более 55 млн упаковок таких средств.

В большинстве случаев выбор антигистаминных препаратов осуществляется эмпирически. Кроме того, возникают трудности с определением оптимальной дозы и длительности лечения. Необоснованность выбора антигистаминного препарата, длительности и кратности его применения, неоправданная замена в начале лечения свидетельствуют о том, что специалисты в большей степени основываются на личных предпочтениях, чем на результатах контролируемых исследований и рекомендациях, закрепленных в соответствующих согласительных документах [2]. Поэтому нередки ситуации, когда тот или иной препарат не оказывает должного клинического эффекта и вызывает гиперергические реакции. Необходимо отметить, что вариабельность ответа на лекарственный препарат связана с активностью ферментов метаболизма в печени. Ситуация усугубляется,

если пациент принимает несколько препаратов одновременно (полипрагмазия). Альтернативой может стать препарат, который не метаболизируется в печени.

## Виды антигистаминных препаратов

Согласно классификации, предложенной экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, антигистаминные средства подразделяют на первого (седативные) и второго (неседативные) поколения (табл. 2) [3].

Необходимо отметить, что для антигистаминных препаратов первого поколения характерна высокая липофильность, которая обеспечивает проникновение через гемато-энцефалический барьер. Кроме того, они обладают коротким периодом и низкой избирательностью действия. Так, препараты первого поколения блокируют не только H1-рецепторы, но и M-холинорецепторы, α-адренорецепторы, серотониновые и брадикининовые рецепторы. Поэтому они противопоказаны пациентам с глаукомой, бронхиальной астмой, болезнями сердечно-сосудистой системы [4]. В 1977 г. появилось новое поколение гистаминоблокаторов, которые отличаются высокой селективностью именно с H1-рецепторами. Эта группа препаратов получила



название «антагонисты H1-гистаминоблокаторов второго (или последнего) поколения». В отличие от препаратов первого поколения у них отсутствуют седативный и холинолитический эффекты [5]. К особенностям антигистаминных препаратов второго поколения относятся:

- высокая специфичность и высокое сродство с H1-рецепторами;
- отсутствие влияния на холиновые и серотониновые рецепторы;
- противовоспалительное действие;
- быстрое наступление клинического эффекта и более длительное действие (до 24 часов);
- невозможность прохождения через гемато-энцефалический барьер, отсутствие адсорбции при приеме с пищей;
- минимальный седативный эффект при использовании терапевтических доз;
- отсутствие тахифилаксии при длительном применении.

В то же время антигистаминные препараты второго поколения различаются по фармакокинетике. В частности, их подразделяют на метаболизируемые препараты и активные метаболиты (табл. 2). Метаболизируемые препараты оказывают терапевтический эффект только после метаболизма в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений. В отличие от них антигистаминные препараты, уже являющиеся активными метаболитами, поступают в организм в виде активного вещества. В результате время достижения терапевтического эффекта сокращается в два раза (до 30 минут) [6].

Следует также отметить, что необходимость метаболической активации в печени сопряжена с опасностью возникновения лекарственного взаимодействия, а также несвоевременным наступлением терапевтического эффекта. Кроме того, одновременное применение двух и более метаболизируемых антигистаминных препаратов мо-

Таблица 1. Роль разных медиаторов в развитии аллергии

Медиаторы	Патофизиологический эффект	Клинические симптомы
Гистамин	Ирритация сенсорных нервов Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Кожный зуд Гиперемия Волдыри
Простагландины	Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдыри
Лейкотриены (D4, C4, E4)	Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдыри
Брадикинин	Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдыри
Фактор активации тромбоцитов	Вазодилатация Повышение сосудистой проницаемости	Гиперемия Волдыри
Нейропептиды	Вазодилатация	Гиперемия

Таблица 2. Классификация антигистаминных препаратов в таблетированной форме

Первое поколение (седативные)	Второе поколение (неседативные)	
	неактивные метаболиты	активные метаболиты
Хлоропирамин (Супрастин) Клемастин (Тавегил) Диметинден (Фенистил) Дифенгидрамин (Димедрол)	Лоратадин (Кларитин) Эбастин (Кестин)	Цетиризин (Цетрин, Зиртек) Левоцетиризин (Аллервэй, Ксизал) Дезлоратадин (Эриус) Фексофенадин (Аллегра)

жет изменить концентрации каждого из них. Важно подчеркнуть, что многие лекарственные средства и пищевые продукты метаболизируются в печени с участием системы цитохрома P450 (грейпфрутовый сок, макролиды, противогрибковые препараты и т.д.). В этом случае одновременный прием метаболизируемых препаратов может способствовать повышению концентрации неметаболизированного компонента в сыворотке крови и, как следствие, развитию кардиотоксического эффекта.

При использовании активных метаболитов антигистаминных средств второго поколения данного феномена не наблюдается [7]. Кроме того, современные обратные агонисты H1-рецепторов обладают противовоспалительным эффектом за счет подавления поздней фазы аллергической реакции. Это предотвращает переход аллергического заболевания в хроническую форму.

### Критерии выбора оптимального препарата

При назначении антигистаминного препарата необходимо принять во внимание, что различия в фармакодинамике коррелируют с кинетикой связывания с H1-рецепторами. Так, препаратам с высокой степенью аффинности с H1-рецепторами свойственно более продолжительное взаимодействие с данными рецепторами, что обеспечивает и более длительное подавление нежелательных кожных реакций [8].

Наиболее оптимальными являются антигистаминные средства, не метаболизируемые в печени. Их пиковая концентрация достигается в кратчайшие сроки, а эффективность не зависит от сопутствующей терапии.

При выборе средства важно оценить выраженность его антигистаминной активности [9]. Установлено, что одна доза цетиризина на протяжении 24 часов более активно, чем одна доза пре-



паратов сравнения, устраняет волдыри и гиперемию, вызванные гистамином (рис. 1). Кроме того, надо учесть скорость купирования зуда [10]. Так, при крапивнице левоцетиризин снижает зуд в большей степени, чем дезлоратадин (рис. 2).

**Фармакологически активные метаболиты ранее созданных антагонистов H1-рецепторов**

Усовершенствование антигистаминных препаратов связано с синтезированием новых средств на основе фармакологически активных метаболитов ранее созданных антагонистов H1-рецепторов. Так, в 1987 г. на основе метаболита антагониста H1-рецептора первого поколения гидроксизина был синтезирован цетиризин [11]. Благодаря наличию гидроксильной группы способность данной молекулы проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать воздействие на гистаминовые рецепторы резко снижается.

Цетиризин (Цетрин) является первым высокоизбирательным блокатором H1-рецепторов. В ряде работ доказана способность цетиризина тормозить персистирующее воспаление в тканях и изменять профиль продуцируемых цитокинов. В отличие от других препаратов, применяемых при кожных проявлениях аллергии, цетиризин блокирует не только H1-рецепторы, но и реакцию кожи на фактор активации тромбоцитов [8]. Быстрое наступление клинического эффекта после приема цетиризина обусловлено подавлением функции эозинофилов, отсроченным выбросом гистамина и простагландина D2.

В 2005 г. на фармацевтическом рынке России появился левовращающийся энантиомер цетиризина, ингибитор периферических H1-гистаминовых рецепторов – левоцетиризин. *Левоцетиризин (препарат Аллервэй)* характеризуется наименьшим объемом рас-

пределения. Вследствие меньшего пассажа через гемато-энцефалический барьер и низкого связывания с мозговыми рецепторами обеспечивается высокая безопасность терапии [12]. Аллервэй не проникает внутрь клетки – обнаруживается только на клеточной мембране, что является его неоспоримым преимуществом. Кроме того, по параметрам фармакокинетики левоцетиризин (Аллервэй) превосходит другие блокаторы гистамина. Доказаны его высокая биодоступность, быстрая абсорбция (пик концентрации в плазме – от 30 минут до одного часа), низкий объем распределения (0,4 л/кг), наименьший метаболизм (как минимум 86% выводится в неизменном виде), отсутствие взаимодействия с системой CYP450, совместимость с другими лекарственными препаратами, а также возможность применения у пациентов с патологией печени [12].

Левоцетиризин (Аллервэй) помимо противозудного и противоаллергического обладает выраженным противовоспалительным действием. Он создает высокие концентрации в коже и практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, при этом оказывает еще меньший седативный эффект, чем цетиризин [3].

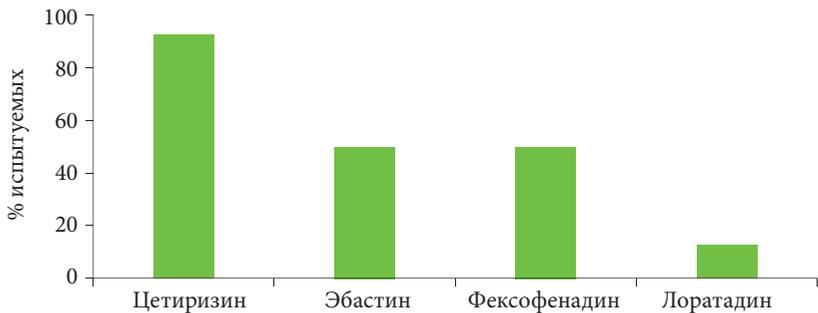


Рис. 1. Способность одной дозы на протяжении 24 часов подавлять вызванные введением гистамина волдыри и гиперемию у здоровых добровольцев

**Цетрин или Аллервэй**

В настоящее время цетиризин (Цетрин) признан золотым стандартом лечения аллергодерматозов. Это обусловлено не только большой доказательной базой, собранной в отношении препарата, но и многолетним опытом применения. Согласно данным проведенных исследований, у пациентов с атопическим дерматитом, токсикодермией, хронической экземой на фоне терапии Цетрином в дозе 10 мг/сут уже на третий день наблюдалось максимальное снижение зуда, что достигалось за счет высокой степени накопления действующего вещества в коже и его тропности, на десятый день – купирование клинических проявлений воспаления, таких

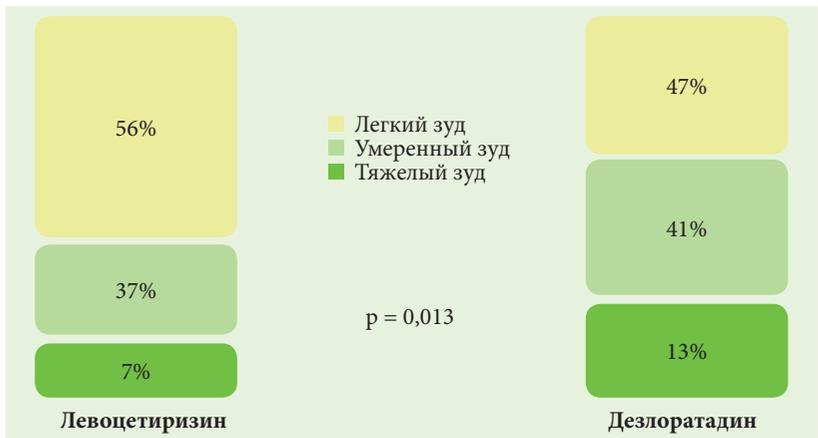


Рис. 2. Оценка снижения зуда после одной недели терапии препаратами левоцетиризина и дезлоратадина

# ЦЕТРИН®

## НЕТ МЕСТА АЛЛЕРГИИ!

Dr.Reddy's 



- Препарат выбора при различных видах аллергии
- Действует уже через 20 минут\*
- Точно в эпицентре аллергии

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Цетрин

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ





Таблица 3. Сравнение антигистаминных препаратов Цетрин и Аллервэй

Показатель	Цетрин	Аллервэй
Характеристика	Золотой стандарт лечения аллергодерматозов, надежный и доступный антигистаминный препарат, эффективный при различных симптомах аллергии	Инновационный антигистаминный препарат с быстрым началом действия, без седативного эффекта
Действующее вещество, доза, режим применения	Цетиризин, 10 мг, один раз в сутки	Левосетиризин, 5 мг, один раз в сутки
Начало терапевтического эффекта	20 минут	12 минут
Длительность эффекта	Более 24 часов	Более 24 часов
Выраженность седативного эффекта	8%	3%
Привыкание	Отсутствует	Отсутствует

как эритема, инфильтрация [13, 14]. Цетиризин способен предотвратить хронизацию аллергического процесса. Однако это требует более интенсивного лечения. Благодаря указанным свойствам Цетрин получил статус препарата выбора у пациентов с аллергическим контактным дерматитом, экземой и токсикодермией.

Антигистаминная активность левоцетиризина (Аллервэй) заключается в избирательном подавлении патофизиологических механизмов и клинических проявлений. Речь, в частности, идет о выбросе цитокинов, хемотаксисе лейкоцитов, зуде [15, 16]. Избирательная активность левоцетиризина в отношении H1-рецепторов в два раза выше, чем у цетиризина. Этим обусловлено его минимальное антихолинергическое и антисеротониновое действие. Аллервэй – инновационный препарат по доступной цене для лечения аллергии. Данное лекарственное средство отвечает всем требованиям, предъявляемым к антигис-

таминным препаратам последнего поколения. Действие Аллервэй начинается менее чем через 12 минут и не зависит от времени суток, а также от приема пищи.

Для устранения любых проявлений аллергии достаточно одной таблетки (5 мг) Аллервэй в день. Препарат одобрен для длительного применения, что обусловлено как низкой фармакологической нагрузкой (терапевтическая доза 5 мг), так и отсутствием эффекта накопления.

Седативный эффект на фоне Аллервэй практически отсутствует. Такая терапия не препятствует физической и умственной деятельности, вождению автомобиля, ведению привычного образа жизни. Показаниями для применения Аллервэй служат:

- аллергический ринит, включая круглогодичный и сезонный, и аллергический конъюнктивит (симптомы – зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы);

- поллиноз;
- крапивница;
- аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями.

Выраженное противовоспалительное действие Аллервэй позволяет снизить стероидную нагрузку при остром воспалительном процессе у пациентов с atopическим дерматитом. В данной популяции Аллервэй также может применяться длительно.

Сравнительная характеристика Цетрина и Аллервэй представлена в табл. 3.

Учитывая универсальность действия и проверенную временем эффективность Цетрина, терапию аллергодерматозов следует начинать именно с данного препарата. При риске развития нежелательных явлений, наличии большого количества сопутствующих заболеваний, необходимости снизить фармакологическую нагрузку, исключить седативный эффект целесообразно назначить Аллервэй.

У пациентов с atopическим дерматитом для снижения стероидной нагрузки терапию следует начинать с Аллервэй.

### Опыт применения

Эффективность Цетрина и Аллервэй подтверждена результатами нашей клинической практики.

*Клинический случай 1.* Пациентка П., 17 лет, с диагнозом «атопический дерматит в стадии обострения». В комплексную терапию был включен препарат Аллервэй в дозе 5 мг/сут. Его применяли в тече-

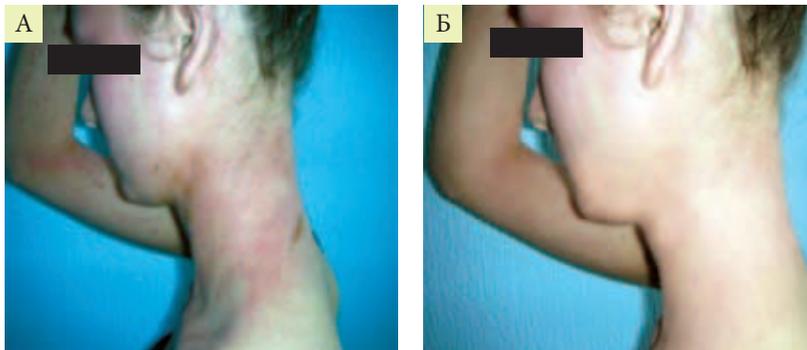


Рис. 3. Пациентка П. до лечения (А) и после (Б)



ние двух недель. Результат терапии представлен на рис. 3.

*Клинический случай 2.* Пациентка Д., 54 года, с диагнозом «аллергический контактный дерматит». В комплексную терапию был включен препарат Цетрин 10 мг/сут в течение десяти дней. На рисунке 4 представлено состояние кожных покровов до и после лечения.



Рис. 4. Пациентка Д. до лечения (А) и после (Б)

### Заключение

Активные метаболиты антигистаминных препаратов второго поколения обладают более высоким профилем безопасности, а их про-

тивоаллергический эффект более предсказуем. Преимуществом данных лекарственных средств является возможность совместного приема с препаратами

и продуктами, подвергающимися метаболизму в печени [6], а также отсутствие кардиотоксического эффекта и дополнительной нагрузки на печень [7]. ●

### Литература

1. Левин Я.И., Ковров Г.В. Антигистаминные препараты и седация // Аллергология. 2002. № 3. С. 38–41.
2. Леонова М.В., Дворников А.С., Скрипкина П.А. и др. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы. Обзор современных рекомендаций // Медицинский совет. 2016. № 19. С. 48–57.
3. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // РМЖ. 2001. Т. 9. № 21. С. 945–950.
4. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // Allergy. 2014. Vol. 69. № 7. P. 868–887.
5. Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis // Allergy. 2001. Vol. 56. Suppl. 65. P. 14–20.
6. Uesawa Y., Hishinuma S., Shoji M. Molecular determinants responsible for sedative and non-sedative properties of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonists // J. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 124. № 2. P. 160–168.
7. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of antihistamines // World Allergy Organ. J. 2011. Vol. 4. № 3. Suppl. P. S22–27.
8. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol. 33. № 9. P. 1305–1324.
9. Grant J.A., Danielson L., Rihoux J.P., DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects // Allergy. 1999. Vol. 54. № 7. P. 700–707.
10. Potter P.C., Kapp A., Maurer M. et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients // Allergy. 2009. Vol. 64. № 4. P. 596–604.
11. Гуцин И.С. Цетиризин – эталон H<sub>1</sub>-антигистаминного средства // Препараты та технології. 2009. № 5 (61). С. 60–70 // www.health-medix.com/articles/mistetzvo/2009-08-01/60-70.pdf.
12. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticarial // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 3. P. 676–682.
13. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Опыт использования цетиризина при атопическом дерматите // Российский аллергологический журнал. 2007. № 5. С. 59–62.
14. Гуцин И.С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина // Российский аллергологический журнал. 2006. № 4. С. 33–44.
15. Gillard M., Benedetti M.S., Chatelain P., Baltes E. Histamine H<sub>1</sub> receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H<sub>1</sub>-antihistamines // Inflamm. Res. 2005. Vol. 54. № 9. P. 367–369.
16. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H<sub>1</sub>-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // Clin. Exp. Allergy. 2002. Vol. 32. № 4. P. 489–498.

### Antihistamines: What is Known of Them Today

E.S. Snarskaya, DM, PhD, Prof., E.M. Anpilogova, Ya.N. Medvedeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elena Sergeevna Snarskaya, snarskaya-dok@mail.ru

The main pharmacokinetic features of 2<sup>nd</sup> generation antihistamines and innovative mechanism of action of its modern drugs Cetrin and Allerway are presented. Recommendations on antihistamines choice depending on type of allergodermatosis are given.

**Key words:** antihistamines, allergodermatoses, itch, cetirizine, levocetirizine