



Обзор

Противогистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний: не все так просто, как кажется!

И.С. Гушчин¹, О.М. Курбачева^{1,2✉}, П.С. Осипова¹¹ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉kurbacheva@gmail.com

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, до 35% населения мира страдает аллергическими заболеваниями, и это количество растет по экспоненте. Доказано, что гистамин играет ключевую физиологическую роль в патогенезе аллергических заболеваний, воздействуя на ткани через активацию H₁-рецепторов. H₁-антагонисты (антигистаминные препараты) широко используются для лечения аллергических заболеваний, являясь одним из наиболее часто назначаемых классов лекарственных препаратов. Разработка лекарственных средств с высокой специфической активностью и низкой частотой нежелательных побочных эффектов является основной целью фармацевтических исследований, и препараты данной группы значительно эволюционировали, с тех пор как более 50 лет назад было представлено их первое поколение. В этом обзоре анализируются аспекты классификации и концепции клинического применения антигистаминных препаратов с учетом их индивидуальной специфичности.

Ключевые слова: гиперчувствительность, гистамин, антигистаминные препараты, аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница.

Для цитирования: Гушчин И.С., Курбачева О.М., Осипова П.С. Противогистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний: не все так просто, как кажется! Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 6–12. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00325

Review

Antihistamines in the treatment of allergic diseases: not as simple as it seems!

Igor S. Guschin¹, Oksana M. Kurbacheva^{1,2✉}, P.S. Osipova¹¹National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉kurbacheva@gmail.com

Abstract

According to WHO, up to 35% of the world's population suffers from allergic diseases, and this number is growing exponentially. Histamine has been proven to play a key physiological role in the pathogenesis of allergic disorders by affecting tissues through the activation of H₁-receptors. H₁-antagonists (antihistamines) are widely used to treat allergic disorders, being one of the most prescribed classes of drugs. The development of medications with high specific activity and low incidence of unwanted side effects is the main goal of pharmaceutical research, so antihistamines have evolved significantly since their first generation was introduced more than 50 years ago. This review analyzes aspects of classification and concepts of clinical use of antihistamines considering their individual specificity.

Key words: hypersensitivity, histamine, histamine antagonists, allergic rhinitis, bronchial asthma, urticarial.

For citation: Guschin I.S., Kurbacheva O.M., Osipova P.S. Antihistamines in the treatment of allergic diseases: not as simple as it seems! *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 6–12 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00325

Введение

Аллергические реакции становятся все более и более распространенной и существенной проблемой современного общества. Будучи зачастую препаратами первой линии терапии той или иной аллергической патологии, H₁-антагонисты являются одним из наиболее часто назначаемых классов лекарств. По мере накопления опыта применения разных представителей этой группы лекарств становятся очевидными несовершенства современного деления этих препаратов на поколения, расширяется спектр клинических ситуаций, в которых назначают антигистаминные средства врачи всех

специальностей. Этим объясняется актуальность рассуждений о терапевтических возможностях антигистаминных препаратов в современной клинической практике.

Гистамин и гистаминовые рецепторы

Гистамин (2-[4-имидазол]-этиламин) – это химический медиатор аллергических реакций немедленного типа, который синтезируется, в основном, тканевыми тучными клетками и циркулирующими базофилами и лейкоцитами, накапливается в гранулах в комплексе с другими биологически активными веществами и вы-

свобождается в процессе дегрануляции, запускаемой различными иммунологическими и неиммунологическими (воспалительными, токсическими, химическими, аллергическими и ятрогенными) стимулами [1]. Он обладает кратковременным действием (от 1 до 10 мин) и быстро разлагается до имидазолуксусной кислоты [2]. Гистамин образуется в организме в процессе декарбоксилирования альфа-аминокислоты гистидина, катализируемого ферментом гистидиндекарбоксилазой, в связи с чем относится к биогенным аминам. Как и любой биогенный амин, гистамин обладает высокой биологической активностью.

Впервые гистамин был синтезирован в 1907 г. (Win-daus, Vogt). Последующая серия исследований, проведенных Dale и соавт. и Popielski в 1910–1920 гг., позволила обнаружить, что он оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника и дыхательных путей, вызывает вазоконстрикцию, стимулирует сократимость миокарда [3]. Дальнейшее изучение показало, что эффекты гистамина аналогичны эффектам, наблюдаемым при анафилаксии [4].

Гистамин оказывает свое разнообразное биологическое воздействие посредством активации 4 типов мембраносвязанных рецепторов из семейства аминергических G-белковых рецепторов, связывающих его в качестве основного эндогенного лиганда: H1, H2, H3 и H4 [5]. Рецепторы представляют собой трансмембранные белки, имеющие семь α -спиральных трансмембранных доменов, внеклеточный N-конец и внутриклеточный C-конец [5].

Интенсивность экспрессии рецепторов в различных тканях организма значительно варьирует. H1-рецептор, закодированный геном HRH1 в коротком плече 3-й хромосомы (3p25.3) [6], экспрессируется во многих тканях и клетках, включая респираторный эпителий, эндотелиальные клетки, клетки печени, гладкой мускулатуры сосудов, дендритные клетки и лимфоциты [7]. На поверхности клеточной мембраны расположены активные и неактивные конформационные формы H1-рецепторов, находящиеся в равновесном состоянии. При взаимодействии гистамина с активной конформацией рецептора происходит ее стабилизация и смещение в сторону активации рецептора [8]. Внутриклеточные сигналы от рецептора H1 передаются посредством активации Ca^{2+} , циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), фосфолипазы D, фосфолипазы A2 и транскрипционного фактора NF- κ B, связывающегося с промоторами и энхансерами многих генов, которые регулируют продукцию провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул [5]. В результате активации клетки-эффектора запускаются сигнальные пути, которые обеспечивают основные функции стимуляции H1-рецепторов, среди которых: сокращение гладких мышц, повышение сосудистой проницаемости, раздражение периферических нервных волокон, снижение атриовентрикулярной проводимости, раздражение чувствительных волокон блуждающего нерва, стимуляция кашлевых рецепторов, гипотензия, гиперемия, головная боль, стимуляция тахикардии [1].

В дыхательных путях и легочной ткани присутствуют все четыре типа гистаминовых рецепторов. Для аллергической патологии наибольший интерес представляет H1-рецептор. Благодаря своему разнообразному распределению и различной эффекторной активности, H1-рецептор участвует в развитии аллергического ринита, астмы, атопического дерматита, конъюнктивита и крапивницы. Связываясь с трансмембранными доменами 3 и 5 H1-рецептора, гистамин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры респираторного тракта. Бронхоспазм, опосредуемый H1-рецепторами, является одним из наиболее детально изученных эффектов, оказываемых гистамином на дыхательную систему [9, 10].

История развития антигистаминной терапии

Обнаружение доказательств весомой роли гистамина в течении различных физиологических и патологических процессов привело к идее, что блокирование его действия может оказывать благоприятные терапевтические эффекты. Исследования по созданию противогистаминных средств начались в 1920-е годы, когда окончательно было сформулировано представление о гистамине как о важнейшем медиаторе аллергии у человека (анафилаксия, риниты, бронхиальная астма, крапивница). В 1937 г. в эксперименте на животных показано противогистаминное действие синтетических соединений (Bovet, Staub), а в 1942 г. получен первый клинически используемый противогистаминный препарат – фенбензамин (Halren). Уже в 1942–1945 гг. были синтезированы препараты, которым приписывалось блокирующее действие по отношению к гистаминовым рецепторам, такие как малеатпериламин, трипеленамин, прометазин и др. [11].

Традиционно «антигистаминными препаратами» называют препараты, избирательно препятствующие активизирующему действию гистамина на H1-рецепторы. H1-антагонисты представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь замещенного этиламина [11]. Данная структура также характерна для молекул гистамина, и именно структурная схожесть объясняет эффекторный механизм антигистаминных препаратов: при ингибировании рецептора происходит стабилизация неактивной формы H1-рецепторов препаратами, которая вызывает смещение в сторону неактивного состояния рецептора [12].

1940–1970 гг. стали эрой «классических» противогистаминных лекарственных средств I поколения. Поскольку H1-антигистаминные препараты I поколения получены из того же химического вещества, на основе которого также были разработаны холинергические мускариновые антагонисты, транквилизаторы, нейролептики и гипотензивные средства, они обладают низкой селективностью к рецепторам и часто взаимодействуют с рецепторами других биологически активных аминов, вызывая антиму斯卡риновые, антиадренергические и антисеротониновые эффекты [13]. Но, возможно, их самым большим недостатком является способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и вмиши-

ваться в гистаминергическую передачу. Гистаминергические нейроны присутствуют во всех основных отделах головного мозга, мозжечке, задней доле гипофиза и спинном мозге, где они усиливают возбуждение в циркадном цикле сна/бодрствования, усиливают обучение и память и играют важную роль в регуляции баланса жидкости и температуры тела, подавлении аппетита, контроле сердечно-сосудистой системы и опосредовании вызванного стрессом выброса адренокортикотропного гормона и β -эндорфина из гипофиза [14].

Неудивительно, что антигистаминные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер, вмешиваются во все эти процессы, вызывая вялость, сонливость, нарушение координации, головокружение. Седативное действие может проявляться даже при использовании обычных терапевтических доз препаратов [15]. Также может существовать небольшой риск развития деменции у пациентов с высокой восприимчивостью к антигистаминным препаратам I поколения. Препараты I поколения угнетают REM (rapid eye movement) фазу сна, после чего вызывают выраженный синдром отмены REM-фазы – повышение ее количества и интенсивности. В результате сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развивается тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ). При апноэ во сне повышается риск внезапной смерти [16]. Связывание антигистаминных препаратов I поколения с H₁-рецепторами быстро обратимо (4–12 ч) [17], в связи с чем возникает необходимость использования высоких доз для достижения клинического эффекта, вероятность развития побочных эффектов значительно возрастает. Также кратковременное действие антагонистов H₁-рецепторов I поколения побуждает к частому приему препарата, что влечет за собой низкий комплаенс со стороны пациента. Кроме того, к большинству этих препаратов быстро, по истечении нескольких дней, обычно около 10 суток, развивается привыкание, и они перестают оказывать эффект [18]. Тем не менее на данный момент исключительно антигистаминные препараты I поколения существуют в инъекционных формах введения, необходимых для купирования ряда экстренных состояний, когда решающим критерием выбора препарата является скорость наступления эффекта [8]. Согласно клиническим рекомендациям РФ, применение антигистаминных препаратов системного действия является частью алгоритмов купирования анафилаксии [19].

В 1977 г. было синтезировано новое соединение – терфенадин, которое в дозах, резко тормозящих кожную волдырно-гиперемическую реакцию на гистамин, не оказывало сколько-нибудь заметного седативного действия на пациента. В ближайшее после этого открытия время было получено соединение астемизол, которое оказывало выраженное антагонистическое действие по отношению к эффектам, опосредуемым через стимуляцию H₁-рецепторов, и одновременно не имело заметного центрального действия [18]. Так, в

течение нескольких лет были созданы противогистаминные лекарственные препараты II поколения – высокоспецифичные и высокоаффинные антагонисты H₁-рецепторов с высокой продолжительностью действия (до 18–24 ч) – терфенадин, астемизол, лоратадин, акривастин, эбастин [13].

Большинство H₁-антагонистов оказывают противогистаминное действие за счет накопления в крови активных метаболитов, образующихся в ходе обменных процессов в организме. С накоплением опыта применения новых препаратов было выяснено, что при нарушении метаболизма терфенадина и астемизола в организме пациента может создаваться высокая концентрация исходного вещества с последующим развитием крайне нежелательного побочного действия в виде кардиотоксического эффекта [20, 21]. Исходное вещество блокирует трансмембранные калиевые каналы, в результате оказывая стабилизирующее действие на кардиомиоциты, проявляющееся удлинением интервала QT и развитием желудочковой тахикардии («веретенообразная» желудочковая тахикардия, или синдром «пируэта») [13]. Причиной данной побочной реакции может являться единовременное применение терфенадина и астемизола с другими лекарственными средствами (макролиды – эритромицин, антимикотические препараты – кетоконазол, некоторые антидепрессанты) или пищевыми продуктами, которые ингибируют ферменты цитохрома P450, в частности CYP3A4, с помощью которого и происходит метаболизм обоих соединений в организме. Также известно, что индивидуальные особенности экспрессии CYP3A4 в желудочно-кишечном тракте отдельного организма значительно влияют на концентрацию антигистаминного препарата в плазме крови [5]. Чем выше уровень концентрации неметаболизированного препарата, тем выше риск развития патологии. Ввиду задокументированных случаев развившейся на фоне приема препаратов аритмии оба медикамента запрещены для применения регулирующими органами здравоохранения в большинстве стран [13].

В связи с вышеизложенными недостатками следующим этапом эволюции данной группы препаратов стало открытие молекул – активных стереоизомеров и метаболитов антагонистов H₁-рецепторов последнего поколения, не подвергающихся печеночному метаболизму, что не только обеспечило безопасность их применения, но и увеличило их биодоступность и ускорило время их действия [21]. Фексофенадин является рацемической смесью двух фармакологически активных изомеров активного метаболита терфенадина; благодаря отсутствию необходимости взаимодействия с системой цитохромов P450 он лишен кардиотоксических свойств. Левоцетиризин – активный левовращающий энантиомер крайне незначительно подвергающегося метаболизму цетиризина – обладает аффинностью к H₁-рецепторам вдвое большей, чем цетиризин. Дезлоратадин является активным изомером лоратадина и превосходит его по активности в 2–4 раза.

Увеличение массы тела – еще один побочный эффект, который наблюдался при применении некоторых антигистаминных препаратов II поколения. В частности, было показано, что астемизол повышает аппетит и вызывает увеличение массы тела у некоторых пациентов во время краткосрочных клинических испытаний [13].

Большинство H1-антигистаминных препаратов II поколения связываются с H1-рецепторами неконкурентно, с трудом вытесняются с рецептора; образующиеся лиганд-рецепторные комплексы диссоциируют сравнительно медленно, чем и объясняется более продолжительное действие данного типа препаратов [18]. H1-антигистаминные препараты II поколения легко всасываются в кровь, прием пищи не влияет на их абсорбцию. Они отличаются меньшей липофильностью, в связи с чем в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и практически не угнетают центральную нервную систему (не оказывают седативного эффекта). По сравнению с препаратами I поколения, они не вызывают тахифилаксии, что делает возможным их длительное применение.

Также они не только блокируют H1-рецепторы, но и влияют на процессы аллергического воспаления, снижая уровень базальной активности транскрипционного фактора NF-κB. NF-κB – наиболее быстро реагирующий фактор транскрипции, в активном состоянии связывающийся с промоторами и энхансерами многих генов, которые кодируют или регулируют продукцию более 200 генов цитокинов, хемокинов, рецепторов иммунокомпетентных клеток, молекул клеточной адгезии, факторов роста и реактантов острой фазы. Таким образом, он участвует в регуляции ответа клеток на неблагоприятные внешние воздействия, повреждение, а также в регуляции процессов воспаления и иммунных реакций. Это обеспечивает дополнительное противоаллергическое действие, которое выражается в подавлении развития поздней фазы аллергической реакции за счет снижения синтеза пептидных медиаторов [22, 23].

Эти и другие сведения, указывающие на то, что H1-антигистаминные препараты помимо собственно противоистаминного действия способны тормозить активацию клеток-мишеней аллергии, образование и секрецию проаллергических молекулярных посредников, стимулировали направленный поиск и создание полифункциональных противоаллергических средств, сочетающих противоистаминное действие с торможением функции клеток-участников аллергического воспаления, что представляет собою оригинальное перспективное направление усовершенствования противоистаминных препаратов [24–27].

Антигистаминные препараты в противоаллергической терапии

Симптомы таких заболеваний, как аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница, опосредуются тем или иным набором медиаторов аллергии,

но только гистамин через стимуляцию H1-рецепторов участвует практически во всех патофизиологических процессах упомянутых заболеваний.

Аллергический ринит – это заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность носа, выделения из носа, чиханье, зуд в полости носа. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости аллергическим ринитом [28]. Распространенность аллергического ринита в разных странах мира составляет 4–32%, в России – 10–24%. При применении ступенчатой медикаментозной терапии, согласно клиническим рекомендациям, лечение антагонистами H1-рецепторов последнего поколения необходимо инициировать уже на первой ступени терапии с целью уменьшения выраженности симптоматики заболевания. Стоит отметить, что препаратами выбора в данном случае будут являться активные метаболиты антигистаминных препаратов последнего поколения: рекомендовано назначение неседативного, высоко-селективного, быстродействующего вещества, эффективного в течение 24 ч и более, не вызывающего привыкания, с высоким уровнем безопасности, отсутствием клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами. Препарат выбора не должен являться субстратом транспортных белков и взаимодействовать с системой цитохромов P450 во избежание кардиотоксичности. Основными используемыми веществами являются дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин, эбастин, рупатадин, биластин [16].

С целью быстрого уменьшения выраженности основных симптомов может быть рекомендовано лечение интраназальными антигистаминными препаратами с целью быстрого уменьшения выраженности основных симптомов (азеластин, левокабастин) как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими классами препаратов [в сочетании с кортикостероидами местного действия – ИнГКС (флутиказон/азеластин, мометазон/азеластин, мометазон/олопатадин), антилейкотриеновыми средствами (монтелукаст/левоцетиризин), адреномиметиками (фенилэфрин/диметинден)]. Необходимо иметь в виду, что подобные комбинации сочетают в себе как положительное действие обоих классов препаратов, так и их побочные эффекты [16].

Целью терапии крапивницы является достижение полного контроля над симптомами. На данный момент, согласно клиническим рекомендациям [29], 1-й линией терапии как для острой, так и для хронической крапивницы являются системные H1-антагонисты последнего поколения. При хронической форме крапивницы рекомендуется принимать их регулярно, а не по потребности с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда. Как и в случае с аллергическим ринитом, при выборе препарата предпочтение отдается активным метаболитам антигистаминных препаратов; только по особым показаниям, таким как генерализованная крапивница со

стабильными показателями гемодинамики или возраст до 6 мес, рассматривается назначение антигистаминных средств системного действия (седативных, I поколения) парентерально в соответствии с инструкциями к препаратам: клемастин, хлопропирамин, диметинден. У пациентов с индуцируемыми формами крапивницы возможно назначение антигистаминных средств системного действия (неседативные, II поколения) в режиме предупредительного приема в связи с предполагаемым действием триггера (воздействие холодового фактора, физической нагрузки и т.д.). В случае длительного воздействия триггера прием антигистаминных средств системного действия (неседативные, II поколения) может не отличаться от такового при хронической спонтанной крапивнице. Основными используемыми в терапии препаратами являются дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин, эбастин, рупатадин, биластин.

В реальной клинической практике нашло широкое применение повышенной дозы антигистаминных средств системного действия последнего поколения взрослым пациентам с крапивницей от двукратной до четырехкратной для биластина, дезлоратадина, эбастина, фексофенадина, левоцетиризина в случае неполного эффекта от указанных в инструкции доз с целью полного или частичного устранения симптоматики заболевания. При необходимости увеличения дозы антигистаминного препарата последнего поколения рекомендовано увеличивать дозу одного, а не комбинировать разные лекарственные средства. В случае отсутствия эффекта от четырехкратно увеличенной дозы дальнейшее увеличение дозы не проводится. Тем не менее необходимо помнить, что повышение дозы системных антигистаминных средств последнего поколения не зарегистрировано, за исключением эбастина – в 2 раза с возраста 15 лет или ранее в случае, если симптомы нестерпимы для пациента; однако данной тактики лечения в связи с недостаточностью доказательной базы следует придерживаться с осторожностью.

Несмотря на то что в схему лечения бронхиальной астмы, разработанной международным сообществом Global Initiative for Asthma – GINA (Global strategy for asthma management and prevention, 2023 update) [30], не внесены антигистаминные препараты, свойства некоторых препаратов нового поколения открывают перспективу дальнейших разработок в этом направлении. К примеру, дезлоратадин является мощным антагонистом мускариновых рецепторов M1 и M3, однако его высокое сродство к мускариновому подтипу M2 может снизить его эффективность при лечении астмы [13].

Современная классификация антигистаминных препаратов: не все так просто...

В 2003 г. Европейская ассоциация аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) разделила антигистаминные препараты на седативные (I поколение) и неседативные (последнее поколение) [21]. Однако длительный опыт применения препаратов последнего поколения позволил сделать заключение о том, что та-

кую классификацию можно назвать условной. Вне зависимости от того, что эта группа препаратов обладает структурными особенностями, которые в значительной мере предотвращают их проникновение через гематоэнцефалический барьер, побочные эффекты, характерные для антигистаминных препаратов I поколения, частично проявляется и у препаратов последнего поколения, в меньшей мере – у их фармакологически активных метаболитов. В ходе клинических исследований было установлено, что цетиризин и лоратадин вызывают сонливость, меньшую, чем при применении антигистаминных препаратов I поколения, однако существенную для качества жизни пациента. Данный эффект значительно зависит от дозы применяемого препарата. По сравнению с лоратадином, цетиризин также снижал мотивацию к выполнению повседневной деятельности. По некоторым данным, лоратадин в терапевтических дозах способен вызывать изменения ЭЭГ-ритмов. В качестве противоположного примера можно привести хинуклидиновые производные: хифенадин (Фенкарол) и сехифенадин (Бикарфен; настоящее торговое название – Гистафен), полученные на основании исследований М.Э. Каминки в 1970-е годы в СССР в лаборатории академика М.Д. Машковского. Данные препараты обладают, с одной стороны, свойствами I поколения антагонистов H1-рецепторов, в частности характеризуются кратковременным эффектом, а с другой – сходны с препаратами II поколения – практически не оказывают седативного воздействия. Помимо блокады H1-рецепторов, хифенадин уменьшает содержание гистамина в тканях за счет активации диаминооксидазы, инактивирующей гистамин. Сехифенадин по своему фармакологическому действию отличается от хифенадина тем, что помимо блокады рецепторов блокирует и серотониновые рецепторы 1-го типа, в связи с чем обладает более выраженным противозудным действием [18, 31].

Заключение

H1-антигистаминные препараты являются одним из наиболее часто назначаемых классов лекарств. Выбирая H1-антигистаминный препарат, пациенты обращают внимание на такие характеристики, как эффективность, быстрое начало действия, длительная продолжительность действия и отсутствие нежелательных эффектов, главным из которых является воздействие на центральную нервную систему. Согласно большинству исследований, пероральные антигистаминные препараты последнего поколения являются предпочтительными для выбора, так как обладают незначительным седативным действием, не превышающим эффекта плацебо. Однако стоит помнить о том, что отдельные представители данной группы лекарственных средств различаются по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям и способности проникать через гематоэнцефалический барьер, что не только говорит в пользу того, что даже условно безопасные антигистаминные препараты

должны подбираться с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания и сопряженной с применением определенного препарата осторожности, но и дает возможность утверждать, что жесткое подразделение данного класса лекарственных

средств на «классические» группы можно назвать весьма условным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Шабанов Д.В., Лутковская Ю.Е. Актуальная антигистаминная терапия. Медицинский совет. 2020; (16): 26–35. Shabanov DV, Lutkovskaya YuE. Topical antihistamine therapy. Medical advice. 2020; (16): 26–35 (in Russian).
- Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. Allergol Immunopathol (Madr). 2020; 48 (6): 753–62.
- Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. Br J Pharmacol. 2006; 147: 127–35.
- Thurmond RL, Kazerouni K, Chaplan SR et al. ITCN: Mechanisms and Treatment. 2014; 1–441.
- Mandola A, Nozawa A, Eiwegger T. Histamine, histamine receptors, and anti-histamines in the context of allergic responses. LymphoSign J. 2019; 6 (4) 35–51.
- Gene Database. [Online]. Available: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HRH1>
- Thangam EB, Jemima EA, Singh H et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. Front Immunol. 2018; (9): 1–9.
- Полякова О.В., Блинкова Е.Ю., Самохвалова В.В. и др. Роль современных антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний. Лекарственный вестник. 2020; 14 (1): 3–10. Polyakova OB, Blinkova EYu, Samokhvalova VV et al. The role of modern antihistamines in the treatment of allergic diseases. Medicinal bulletin. 2020; 14 (1): 3–10 (in Russian).
- Yamauchi K, Ogasawara M. The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. Int J Mol Sci. 2019; 20 (7): 1–16.
- Kay LG, Suvarna SK, Peachell PT. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis of human lung mast cells. Eur J Pharmacol. 2018; (834): 38–44.
- Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций. Астма и аллергия. 2010; (1–2): 70–6.
- Luss LV. The choice of antihistamines in the treatment of allergic and pseudoallergic reactions. Asthma and allergies. 2010; (1–2): 70–6 (in Russian).
- Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Н.И. К вопросу о преимуществах антигистаминных препаратов первого поколения. Российский аллергологический журнал. 2009; (1): 78–82. Kurbacheva OM, Pavlova KS, Ilyina NI. On the benefits of first-generation antihistamines. Russ J Allergology. 2009; (1): 78–82 (in Russian).
- Oppenheimer JJ, Casale TB. Next generation antihistamines: Therapeutic rationale, accomplishments and advances. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11 (6): 807–17.
- Church DS, Church MK. Pharmacology of Antihistamines. World Allergy Organ J. 2011; 4 (0): S22–S27.
- Челомбитко М.А., Федоров А.В., Игнатъева О.П. и др. Роль активных форм кислорода в дегрануляции тучных клеток. Биохимия. 2017; 82 (1): 19–34. Chelombitko MA, Fedorov AV, Ignatieva OP et al. The role of reactive oxygen species in the degranulation of mast cells. Biochemistry. 2017; 82 (1): 19–34 (in Russian).
- Аллергический ринит. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. М., 2022. Allergic rhinitis. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, National Medical Association of Otorhinolaryngologists, Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2022 (in Russian).
- Курбачева О.М., Исакова И.И. Комбинированная терапия аллергического ринита – поиск оптимального решения. Русский медицинский журнал. 2020; 4 (1): 62–5. Kurbacheva OM, Isakova I. Combination therapy of allergic rhinitis – the search for an optimal solution. Russ Med J. 2020; 4 (1): 62–5 (in Russian).
- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. Gushchin IS. Allergic inflammation and its pharmacological control. M.: Pharmarus Print, 1998 (in Russian).
- Анафилактический шок (2-й пересмотр). Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». М., 2022. Anaphylactic shock (2nd revision). Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists", Moscow, 2022 (in Russian).
- Харкевич Д.А. Фармакология. М., 2010. С. 682–90. Harkevich DA. Pharmacology. Moscow, 2010. Pp. 682–90 (in Russian).
- Шартанова Н.В., Глушкова Е.Ф., Сидорович О.И. Использование антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита. Русский медицинский журнал. 2020; 4 (1): 26–30. Shartanova NV, Glushkova EF, Sidorovich OI. The use of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. Russ Med J. 2020; 4 (1): 26–30 (in Russian).
- Кунцевич Н.В. Роль нуклеарного фактора транскрипции NF-κB в развитии отторжения трансплантата. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; 12 (1): 72–7. Kuntsevich NV. The role of the nuclear transcription factor NF-κB in the development of transplant rejection. Bulletin of Transplantology and artificial organs. 2010; 12 (1): 72–7 (in Russian).
- Гущин И.С. Обратные агонисты H1-рецепторов как перспективные противоаллергические средства (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2010; 44 (1): 3–8. Gushchin IS. Reverse H1 receptor agonists as promising antiallergic agents (review). Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chem Pharma J. 2010; 44 (1): 3–8 (in Russian).
- Гущин И.С., Зебрев А.И., Читаева В.Г. и др. Полифункциональные антиаллергические соединения, сочетающие антигистаминную активность со стабилизацией тучных клеток и базофилов. Химико-фармацевтический журнал. 1987; 21 (11): 1313–18. Gushchin IS, Zebrev AI, Chitaeva VG et al. Multifunctional antiallergic compounds combining antihistamine activity with stabilization of mast cells and basophils. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chem Pharma J. 1987; 21 (11): 1313–18 (in Russian).
- Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Алексеев М.В. и др. Новая группа производных 1- и 7-[ω-(бензгидрил-1) алкил]-3-метилксантинов, обладающих противогистаминной активностью. Химико-фармацевтический журнал. 2011; 45 (1): 3–13. Glushkov RG, Yuzhakov SD, Alekseev MV et al. A new group of derivatives of 1- and 7-[ω-(benzhydryl-1) alkyl]-3-methylxanthines with antihistamine activity. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chem Pharma J. 2011; 45 (1): 3–13 (in Russian).
- Глушков Р.Г., Южаков С.Д. Опыт создания новых лекарственных средств с использованием традиционных технологий. Химико-фармацевтический журнал. 2011; 45 (9): 3–7. Glushkov RG, Yuzhakov SD. The experience of creating new medicines using traditional technologies. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chem Pharma J. 2011; 45 (9): 3–7. (in Russian).
- Гущин И.С., Крышень К.Л., Бондаренко А.Б. Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидриллиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин). Российский аллергологический журнал. 2021; 18 (2): 20–31. Gushchin IS, Kryshen KL, Bondarenko AB. Anti-inflammatory activity of the antiallergic drug 7-[4-(4-benzhydryl-piperazinyl-1)butyl]-3-methylxanthine succinate (theoritin). Russ Allergol J. 2021; 18 (2): 20–31 (in Russian).
- Хайтов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И. и др. 2019 ARIA: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в

- России. Российский аллергологический журнал. 2020; 17 (1): 7–22. Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Plyina NI et al. 2019 ARIA: algorithms for providing assistance for allergic rhinitis in Russia. Russ Allergol J. 2020; 17 (1): 7–22 (in Russian).
29. Крапивница. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России. М., 2023. Urticaria. Clinical recommendations. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2023 (in Russian).
30. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Global Initiative for Asthma. 2023.
31. Малышева М.В., Ненашева Н.М., Терехова Е.П. Антигистаминные препараты из поколения в поколение. Практическая аллергология. 2023; (2): 48–54. Malysheva MV, Nenasheva NM, Terekhova EP. Antihistamines from generation to generation. Practical Allergology. 2023; (2): 48–54 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гущин Игорь Сергеевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; доц. каф. клин. аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Осипова П.С. – ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Поступила в редакцию: 01.10.2023

Поступила после рецензирования: 13.10.2023

Принята к публикации: 19.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Igor S. Guschin – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia

Oksana M. Kurbacheva – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Head of the Asthma Department, National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Osipova P.S. – National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia

Received: 01.10.2023

Revised: 13.10.2023

Accepted: 19.10.2023