

## АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ ПОКОЛЕНИЯ В ПОКОЛЕНИЕ

М.В. Малышева, Н.М. Ненашева

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

### Адрес для переписки:

Малышева Мария Валерьевна, mw8787@mail.ru

### Ключевые слова:

гистамин, гистаминовые рецепторы, седативные и неседативные антигистаминные препараты, хифенадин

### Резюме

Гистамин – одна из самых важных и хорошо изученных молекул в организме человека. Он оказывает влияние почти на каждую систему органов через четыре различных подтипа рецепторов. Антигистаминные препараты (АГП) на сегодняшний день являются самой востребованной группой препаратов для лечения аллергических заболеваний. Традиционно выделяют две группы АГП: первое поколение – «старые», седативные и второе поколение – «новые», неседативные препараты. Однако это деление довольно условно, и некоторые препараты имеют характеристики тех и других. В частности, хифенадин, исторически отнесенный к первому поколению, имеет характеристики препарата второго поколения. В статье рассмотрены исторические моменты создания АГП, характеристики их групп, особое место хифенадина, а также критерии выбора препарата и их обоснование.

### Для цитирования:

Малышева М.В., Ненашева Н.М. Антигистаминные препараты из поколения в поколение. Практическая аллергология. 2023; 2: ##.  
DOI

## ANTIHISTAMINES FROM GENERATION TO GENERATION

M.V. Malysheva, N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

### For correspondence:

Mariia V. Malysheva, mw8787@mail.ru

### Key words:

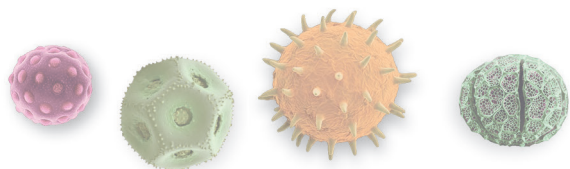
histamine, histamine receptors, sedative and non-sedative antihistamines, quifenadine

### Summary

Histamine is one of the most important and well-studied molecules in the human body. It influences almost every organ system through four different receptor subtypes. Antihistamine drugs are by far the most sought-after class of drugs for the treatment of allergic diseases. Traditionally, 2 groups of antihistamines are distinguished: 1st generation – “old”, sedative drugs and 2nd generation – “new”, non-sedative drugs. However, this division is rather arbitrary, and some drugs have characteristics of both. In particular, quifenadine, historically classified as a 1st generation drug, has characteristics of a 2nd generation drug. The article discusses the historical moments of the creation of antihypertensive drugs, the characteristics of their groups, the special place of quifenadine, as well as the criteria for choosing the drug and their rationale.

### For citation:

Malysheva M.V., Nenasheva N.M. Antihistamines from generation to generation. Practical Allergology. 2023; 2: ##.  
DOI



## Введение

Сегодня жизнь пациента с аллергией нельзя представить без применения антигистаминных препаратов (АГП). Кроме того, среди лиц, не подверженных аллергическим заболеваниям, едва ли найдется тот, кто никогда не принимал АГП. Разве есть хоть один человек в мире, который ни разу не испытывал кожный зуд, например, после укуса комара? Гистаминозависимый зуд – это зуд, вызванный действием гистамина. Он действует на сенсорный нейрон, который воспринимает боль и зуд, стимул передается в головной мозг, вызывая высвобождение нейромедиаторов [1].

В аптечке любой семьи практически всегда присутствуют АГП в различных вариантах: в виде гелей, капель, сиропов, таблеток и даже ампул. В настоящее время существует достаточный выбор АГП. Но как определить, какой из них будет наиболее эффективным и безопасным при назначении конкретному пациенту?

## Гистамин и гистаминовые рецепторы

Гистамин был впервые синтезирован немецкими химиками Виндаусом и Войтом в 1907 г., а в 1910 г. сэр Генри Дейл, работая с Джорджем Баргером и сэром Патриком Лэйдлоу, обнаружил биологическую активность гистамина [2], за что в 1936 г. получил Нобелевскую премию. В 1937 г. итальянским фармакологом Дэниэлом Боветом были разработаны АГП, которые не только были эффективны при аллергических заболеваниях, но и стали прототипом антипсихотических препаратов и антидепрессантов. В 1957 г. Бовет был удостоен Нобелевской премии за свои фармакологические достижения [3]. Только в 1942 г. первые АГП были использованы у людей: вначале фенбензамин, вскоре после него – мепирамин. В 1948 г. Фолков, Хегер и Халсон первыми предположили, что существует более одного типа гистаминовых рецепторов. Используя фармакологические модели, они смогли предсказать, что некоторые эффекты, вероятно, связаны с существованием второго рецептора, после чего и была принята номенклатура гистаминовых рецепторов. В 1983 г. Шварц и его коллеги пришли к гипотезе о существовании третьего рецептора. Было разработано несколько препаратов, нацеленных на третий рецептор гистамина, однако на сегодняшний день зарегистрирован лишь один препарат для лечения нарколепсии (2016 г.). Открытие гистаминовых рецепторов четвертого типа произошло лишь в 2000 г. одновременно несколькими группами ученых по всему миру [2]. Продолжаются исследования подтипов рецепторов, а также их эволюционного происхождения [4].

Гистамин является одной из самых важных и хорошо изученных молекул в организме человека. Он оказывает влияние почти на каждую систему орга-

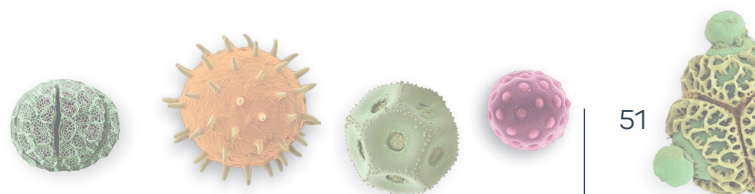
Гистаминовые рецепторы

Рецептор	Экспрессия в различных типах клеток	Функция
H1P	Нейроны, эндотелиальные клетки, мозговой слой надпочечников, мышечные клетки, гепатоциты, хондроциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, дендритные клетки, Т- и В-клетки	Активация лимфоцитов Th1 и снижение гуморального иммунитета, сокращение гладких мышц дыхательных путей, увеличение проницаемости сосудов
H2P	Париетальные клетки слизистой оболочки желудка, мышечные, эпителиальные, нейрональные, гепатоциты и иммунные клетки	Антагонисты некоторых эффектов, опосредованных H1P, способствуют расслаблению гладкомышечных клеток, вызывая вазодилатацию. Активация секреции HCl. Ингибирование стимуляции CXCL10, ИЛ-12 и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, которая, вероятно, связана с поляризацией Th2
H3P	Идентифицированы в центральной и периферической нервной системе и пресинаптических рецепторах	Контроль высвобождения гистамина и других нейротрансмиттеров
H4P	Преимущественно экспрессируются в кишечнике, селезенке, тимусе, костном мозге, периферических гемопоэтических клетках, клетках врожденного и адаптивного иммунитета	Активация вызывает хемотаксис тучных клеток и эозинофилов, накопление воспалительных клеток и контроль секреции цитокинов. Повышенная секреция ИЛ-31 Th2-клетками

Примечание. ИЛ – интерлейкин; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа.

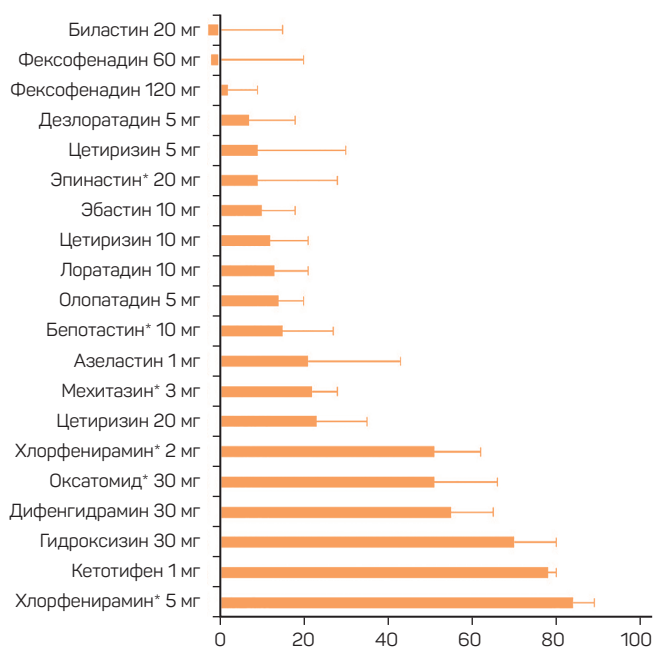
нов через четыре различных подтипа рецепторов, связанных с белком G, которые были названы в хронологическом порядке их открытия [5]: рецептор H1 (H1P), H2 (H2P), H3 (H3P) и H4 (H4P) (таблица) [1, 6, 7]. Так, в желудке гистамин регулирует секрецию кислоты, в центральной нервной системе (ЦНС) участвует как нейромедиатор, в сердечно-сосудистой системе влияет на сердечный выброс и сосудистую проницаемость, и, конечно же, широко известна роль гистамина в развитии аллергии и анафилаксии [2]. Таким образом, гистамин является мощным воспалительным медиатором, способствующим сосудистым и тканевым изменениям и обладающим высокой хемотрактантной активностью.

Учитывая широкий спектр действия гистамина, блокаторы гистаминовых рецепторов нашли применение в лечении не только аллергических заболеваний. При язвенной болезни и гастроэзофагеальном рефлюксе применяются блокаторы H2P, в нескольких исследованиях показана польза применения блокатора H2P фамотидина у пациентов с COVID-19 [6, 8]; некоторые препараты – блокаторы H1P–H4P могут быть перспективны в лечении мигрени и даже ее профилактике (недостаточно данных, проводятся дальнейшие исследования) [9]. В ряде исследований продемонстрировано, что АГП могут снижать риск некоторых типов рака (необходимы дополнительные исследования) [10, 11]. Одобрен первый препарат – блокатор H3P для лечения нарколепсии [5], продолжаются ис-



следования препаратов – блокаторов H<sub>1</sub>R для лечения atopического дерматита, вестибулопатии и других патологических состояний. В одном из исследований показано, что антагонисты H<sub>1</sub>R могут уменьшать повреждение печени у пациентов после тяжелых ожогов [12].

Выбор лекарственного препарата основывается на его эффективности и безопасности. Немаловажный аспект – влияние на работоспособность. Снижение работоспособности обусловлено седативным эффектом АГП. Действие АГП классифицируется как седативное, если занятость H<sub>1</sub>-рецептора в головном мозге составляет 50% или более, умеренно седативное – 50–20% и неседативное – 20% и менее (рисунок) [3, 13]. Однако в реальной клинической практике немало случаев, свидетельствующих, что занятость H<sub>1</sub>R головного мозга не обязательно коррелирует с седацией. Это может быть связано с индивидуальной способностью каждого пациента метаболизировать тот или иной препарат и разной фармакокинетикой лекарственных средств [13]. Конечно, при подборе того или иного препарата необходимо применять персонализированный подход к каждому пациенту и принимать во внимание его индивидуальные особенности, сопутствующие заболевания, влияние на работоспособность и, конечно же, профессию. Безусловно, пациентам, профессиональная деятельность которых требует высокой сосредоточенности и быстрого реагирования, седативные АГП принимать не следует. Так, водителям и пилотам допустимо назначать только неседативные АГП [14, 15].



Примечание. Условия в каждом тестировании необязательно идентичны.

\* Препарат не зарегистрирован в РФ.

Занятость гистаминовых рецепторов (%) в головном мозге

### Седативные антигистаминные препараты, или препараты первого поколения

Самый известный АГП первого поколения – дифенгидрамин (широко известный под торговым названием Димедрол) – доступен с 1946 г. Этот препарат был введен в практику до принятия современных стандартов регистрации и, таким образом, не отвечает сегодняшним требованиям безопасности и эффективности. Вскоре после регистрации первых АГП в 1940-х годах стали поступать сообщения о возможных серьезных побочных эффектах, связанных с их использованием, что обуславливалось плохой селективностью рецепторов и неспецифическим связыванием мускариновых, серотониновых и α-адренергических рецепторов, а также калиевых ионных каналов, что может приводить к потенциально опасным для жизни побочным эффектам. Способность АГП первого поколения легко проникать через гематоэнцефалический барьер может приводить к подавлению ЦНС и даже токсичности [16]. Благодаря сильным успокоительным свойствам седативные АГП обычно используются в качестве вспомогательных снотворных средств. Однако седативный эффект обуславливает «неестественный» сон, изменение циркадного цикла «сон – бодрствование». Высвобождение гистамина в течение дня вызывает возбуждение, а его сниженная выработка ночью приводит к пассивному снижению реакции возбуждения. Сон становится прерывистым, нарушаются сердечный ритм и дыхание во сне (апноэ). Пациенты отмечают дневную сонливость, снижение работоспособности. Хорошо известно, что прием АГП первого поколения в дозах, обычно рекомендуемых для лечения аллергических расстройств, часто приводит к сонливости, усталости и нарушению концентрации внимания и памяти. Сообщалось, что частота субъективно отмечаемой сонливости варьирует от 40 до 80%. Кроме того, остаточные явления, подобные похмелью, сохраняются и на следующее утро [17, 18].

Помимо седативного действия, АГП первого («старого») поколения характеризуются кратковременным эффектом, что требует приема препарата три раза в день. На фоне их приема быстро развивается тахифилаксия, т.е. снижение терапевтического эффекта, они также характеризуются низкой селективностью к H<sub>1</sub>-рецепторам, что обуславливает множество побочных эффектов: сухость слизистых, тахикардию, повышение вязкости мокроты, запор, тошноту и др. [7]. У пожилых людей прием АГП первого поколения может приводить к когнитивным нарушениям, падениям, спутанности сознания. В связи с этим Американское гериатрическое общество классифицирует их как «потенциально неподходящие» для применения у пожилых пациентов [19]. Седативные АГП также не рекомендуются детям [20].

Однако, несмотря на значимые недостатки, только АГП первого поколения доступны для парентерального введения и по сей день назначаются пациентам с анафилаксией/анафилактическим шоком при наличии проявлений со стороны кожи и слизистых для уменьшения проницаемости капилляров, отека тканей, зуда и гиперемии [21]. Они также применяются при генерализованной крапивнице со стабильными показателями гемодинамики. Возможно назначение АГП системного действия – парентерально в соответствии с инструкцией (клемастин, хлоропирамин, диметинден) [22].

Кроме того, ряд АГП первого поколения обладают противорвотным и противотревожным действием. Например, гидроксизин может применяться в комплексной терапии тревожных расстройств, а также для купирования обострений алкогольной болезни [23].

Неблагоприятный профиль безопасности и эффективности седативных блокаторов Н1Р привел к созданию нового класса АГП.

### **Неседативные антигистаминные препараты, или препараты второго поколения**

Первым высокоизбирательным блокатором Н1Р, синтезированным на основе метаболита гидроксизина, стал цетиризин, получивший одобрение в 1987 г. [2]. Антигистаминные препараты второго поколения демонстрируют высокую селективность к Н1-рецепторам, низкую проницаемость через гематоэнцефалический барьер и большую продолжительность действия [24], что является их значимым преимуществом.

Цетиризин по сей день широко используется при различных аллергических заболеваниях, с ним проведено самое большое количество клинических исследований [18]. Более чем 30-летний опыт его применения показывает, что цетиризин по-прежнему является препаратом выбора у взрослых и детей, а также у беременных и кормящих [20].

Сегодня помимо цетиризина у врача и пациента существует широкий выбор АГП второго поколения: лоратадин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, рупатадин, эбастин, биластин. Некоторые авторы выделяют дезлоратадин в третье поколение АГП [25], однако такое разделение не является признанным.

Все АГП второго поколения объединяют быстрое начало действия (как правило, в течение 30 минут при пероральном приеме), длительность эффекта, который сохраняется в течение суток и даже дольше, а также высокий профиль безопасности [26]. Можно также отметить разнообразие форм препаратов нового поколения: таблетки, назальные и глазные капли (азеластин, левокабастин, олопатадин) как в моно-, так и в комбинациях с антилейкотриеновым препаратом (монтелукаст), с интраназальными глюкокортикостероидами, сиропы и капли для перорального приема, что делает их приме-

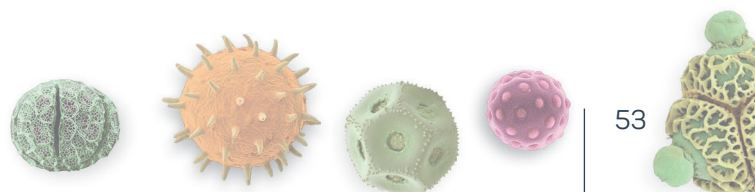
нение широко доступным для разных возрастов и при различных нозологиях.

Лоратадин метаболизируется в печени, в то время как цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин и биластин не подвергаются интенсивному метаболизму. Цетиризин выводится с мочой, а фексофенадин – с калом. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени или почек необходимо снизить дозу препарата [25].

Многие аллергические заболевания требуют длительного лечения и приема АГП, а в некоторых случаях и увеличения доз до двух- и даже четырехкратных. Большинство АГП не имеют показаний к применению в двух-четырёхкратных дозах, в этих случаях их применяют off label, т.е. вне инструкции. Так, согласно клиническим рекомендациям по крапивнице, при неэффективности стандартной дозы можно рассмотреть ее увеличение до двукратной у детей и до четырехкратной у взрослых, конечно же, сопоставляя пользу и риски [22]. Следует иметь в виду, что ответственность за назначение повышенной дозы вопреки официальной инструкции несет лечащий врач, поэтому необходимо обосновать это назначение, утвердить его на врачебной комиссии, дать необходимые разъяснения пациенту и получить информированное согласие. Такие препараты, как биластин, цетиризин, левоцетиризин, эбастин, фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин и рупатадин, имеют отличный профиль безопасности без признаков кардиотоксичности даже при увеличении дозы до четырехкратной, при исключении потенциальных рисков, таких как наследственный синдром удлинения интервала QT, пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, гипокалиемия и гипомagneмизация или использование препаратов, оказывающих прямое действие на увеличение интервала QT либо ингибирующих метаболизм АГП [27]. Несмотря на высокий профиль безопасности АГП второго поколения, не следует забывать об индивидуальных особенностях пациентов и возможности возникновения побочных эффектов. Так, описан случай развития редкого побочного эффекта АГП – поздней дискинезии, характеризующейся повторяющимися стереотипными движениями в области рта и языка, – у 37-летней женщины на фоне приема четырехкратной дозы фексофенадина (360 мг два раза в день) [28].

### **Хифенадин – антигистаминный препарат не первого поколения**

Следует отдельно отметить АГП первого поколения, имеющий характеристики второго, – хифенадин (Фенкарол®). Он был синтезирован, а в последующем запатентован в 1977 г. советскими учеными во главе с академиком М.Д. Машковским [29]. Несмотря на принадлежность к препаратам первого поколения – седативным АГП, хифенадин благодаря низкой липофильности плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает угнетающего влияния на ЦНС



[30]. По данным исследований, седативный эффект при применении хифенадина отмечался у 1–40% пациентов, являлся дозозависимым и значительно уменьшался при снижении дозы препарата до среднетерапевтической (25 мг три раза в день) [31, 32]. В одном из исследований получены результаты, демонстрирующие полное отсутствие седативного эффекта, т.е. сопоставимого с плацебо, при применении хифенадина [33].

Конкурентным преимуществом хифенадина является способность активировать диаминооксидазу (гистаминазу), которая разрушает гистамин в тканях [34], таким образом уменьшая его содержание. Помимо блокады H1R, препарат блокирует 5-HT1-серотониновые рецепторы, что значительно ослабляет действие основных медиаторов зуда – серотонина и гистамина [35]. В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность хифенадина, сопоставимая и даже превосходящая эффективность АГП второго поколения. В исследовании с участием 30 пациентов с аллергодерматозами, одна группа которых получала хифенадин, а вторая – дезлоратадин, балльные оценки по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и балльная оценка зуда были ниже в группе хифенадина по сравнению с группой пациентов, принимавших дезлоратадин. Оценки качества жизни по опроснику DLQI (Dermatology Life Quality Index) были достоверно выше у пациентов, принимавших хифенадин [36]. Согласно результатам другого рандомизированного исследования, эффективность хифенадина была выше, чем лоратадина, у пациентов с сезонным аллергическим ринитом [37]. Проведены также исследования эффективности и безопасности хифенадина при лечении аллергических реакций на лекарственные препараты [38], лор-патологии [39], в том числе аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой [40], атопического дерматита и других кожных заболеваний [35, 41], острой и хронической крапивницы [42, 43].

Преимущество хифенадина продемонстрировано в сравнительном исследовании его инъекционной формы с клемастином (Тавегил). В исследовании принимали участие пациенты с крапивницей, которые были случайным образом распределены в две группы: 30 пациентов получали хифенадин по 2,0 мл 0,1% раствора (20 мг) два раза в сутки внутримышечно в течение пяти дней, затем один раз в сутки в течение трех дней; другая группа, состоящая из десяти пациентов, получала клемастин по 2,0 мл 0,1% раствора (2 мг) два раза в сутки внутримышечно пять дней, затем один раз в сутки три дня. Уменьшение выраженности симптомов наблюдалось в обеих группах. Однако в группе препарата Фенкарол® уже на второй день терапии отмечались более выраженное статистически значимое снижение интенсивности зуда, меньшие размеры волдырей и менее выраженное нарушение сна, чем в группе препарата Тавегил. Кроме того, клемастин приводил к снижению диастолического

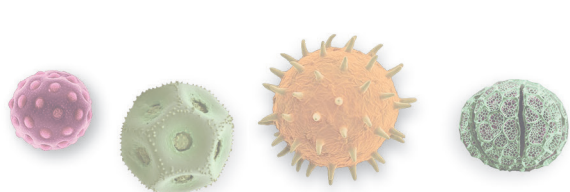
артериального давления, чего не наблюдалось в группе хифенадина. Общая частота развития нежелательных явлений была также статистически значимо выше в группе клемастина. Полученные результаты позволяют говорить о более высокой клинической эффективности препарата хифенадин в лечении крапивницы в сравнении с препаратом клемастин [42].

Одним из важнейших требований к АГП является продолжительность действия, которая обусловлена периодом полувыведения препарата. Период полувыведения хифенадина составляет 20 часов, превышая таковую для эбастина, биластина и цетиризина, что обеспечивает значительную продолжительность клинического эффекта [44].

Фенкарол® характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и редким проявлением побочных эффектов, таких как сухость во рту, сонливость, которые присущи АГП первого поколения [45].

На состоявшемся 7 июня 2023 г. совете экспертов, посвященном особенностям применения хифенадина, определению места данного препарата в терапии аллергических заболеваний и классификации АГП, были проанализированы данные доклинических и клинических исследований хифенадина и сделаны следующие выводы:

- проведенные доклинические и клинические исследования показывают, что седативный эффект хифенадина сопоставим с плацебо;
- активация диаминооксидазы (тканевой гистаминазы) является уникальным свойством хифенадина, не описанным у других АГП, что обеспечивает дополнительный противозудный и противоотечный эффекты и обуславливает эффективность хифенадина у пациентов, у которых неэффективны другие АГП;
- хифенадин имеет высокий профиль безопасности: выраженность М-холинолитического побочного эффекта сравнима с другими АГП второго поколения;
- хифенадин не оказывает тератогенного, эмбриотоксического, кардиотоксического действий. Хифенадин может быть рекомендован для терапии аллергодерматозов, в том числе сопровождающихся кожным зудом (крапивница, атопический дерматит, экзема и др.), а также для лечения аллергического ринита у взрослых;
- по данным клинических исследований, наиболее часто используемая доза у взрослых составляет 75–100 мг в сутки, что соответствует инструкции к препарату;
- хифенадин может быть рекомендован для терапии аллергодерматозов, в том числе сопровождающихся кожным зудом (атопический дерматит, крапивница и др.), а также для терапии поллиноза у детей старше 3 лет;



- по данным клинических исследований, наиболее часто используемая доза у детей 3–7 лет составляет 20 мг в сутки, 7–18 лет – 25–50 мг в сутки, что соответствует инструкции к препарату;
- рекомендовано дальнейшее изучение препарата, в том числе проведение клинических исследований в группе пациентов, требующих длительного приема АГП (6 месяцев и более), и регистрационных клинических исследований инъекционной формы препарата хифенадин в возрастной группе детей от 3 до 18 лет;
- хифенадин – единственный неседативный АГП, имеющий зарегистрированную инъекционную форму, которая может быть рекомендована пациентам старше 18 лет в случае тяжелого течения аллергических реакций и необходимости внутримышечного применения АГП в дозировках, соответствующих инструкции (крапивница, отек Квинке, полиноз) [44].

Таким образом, применение хифенадина в лечении аллергопатологии, в том числе в urgentных ситуациях, требующих применения инъекционных форм АГП, обоснованно ввиду его высокой эффективности и высокого профиля безопасности.

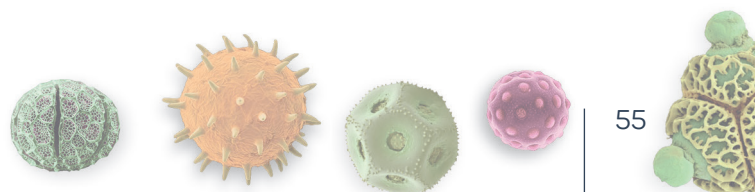
### Заключение

В лечении аллергических заболеваний препаратами выбора сегодня, несомненно, являются неседативные АГП, и деление на первое и второе поколения можно назвать условным. Принято также называть первое поколение «старым», а второе – «новым». Однако, принимая во внимание все характеристики препарата хифенадин (метаболизм, профиль безопасности, эффективность, выраженность седативного эффекта, продолжительность действия), можно заключить, что он является первым представителем АГП нового поколения и был отнесен к первому поколению лишь вследствие времени создания – 1970-е годы, когда еще не существовали АГП второго поколения.

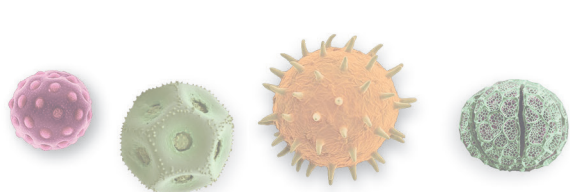
Выбирая АГП, необходимо руководствоваться индивидуальными особенностями пациента, принимая во внимание его возраст, сопутствующую патологию, профессию и предпочтения. Выбор должен исходить из ожидаемой пользы, следует оценивать потенциальные риски и возможные побочные эффекты для каждого конкретного пациента.

### Литература

1. Smolinska S., Winiarska E., Globinska A., Jutel M. Histamine: a mediator of intestinal disorders – a review. *Metabolites*. 2022; 12 (10): 895.
2. Ince M., Ruether P. Histamine and antihistamines. *Intensive Care Med*. 2021; 22 (11): 749–755.
3. Yanai K. Ideal antihistamine therapy from the viewpoint of pharmacological action. *J. Otolaryngol. Jpn.* 2019; 123: 196–204.
4. Sagayaraj Ravhe I., Krishnan A., Manoj N. Evolutionary history of histamine receptors: early vertebrate origin and expansion of the H3-H4 subtypes. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2021; 154: 106989.
5. Tiligada E., Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177: 469–489.
6. Eldanasory O.A., Eljaaly K., Memish Z.A., Al-Tawfiq J.A. Histamine release theory and roles of antihistamine in the treatment of cytokines storm of COVID-19. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 37: 101874.
7. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *ПМЖ*. 2016; 12: 811–816.
8. Mashauri H.L. Covid-19 histamine theory: why antihistamines should be incorporated as the basic component in Covid-19 management? *Health Sci. Rep.* 2023; 6: e1109.
9. Ferretti A., Gatto M., Velardi M. et al. Migraine, allergy, and histamine: is there a link? *J. Clin. Med.* 2023; 12 (10): 3566.
10. Peng J.-Y., Yu Y.-H., Chen W.-M. et al. Association of antihistamine use with increased risk of esophageal squamous cell carcinoma: a nationwide, long-term follow-up study using propensity score matching. *Biomedicines*. 2023; 11 (2): 578.
11. Shen Y.C., Hsu H.C., Lin T.M. et al. H1-antihistamines reduce the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or dual hepatitis B virus-hepatitis C virus infection. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (11): 1206–1219.
12. Jizhuang W., Chenghao L., Xinying L. et al. Histamine H1 receptor antagonist attenuates catecholamine surge and organ injury after severe burns. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1068925.
13. Fukasawa T., Yoshizaki-Ogawa A., Enomoto A. et al. Pharmacotherapy of itch – antihistamines and histamine receptors as G protein-coupled receptors. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (12): 6579.
14. UK Civil Aviation Authority Guidance Material. Version 1.1. 01/2019. Available at: <http://www.caa.co.uk/medical>
15. Federal Aviation Administration. Does the FAA have a list of prescription and over-the-counter drugs that pilots can and cannot take while flying? Available at: <https://www.faa.gov>.
16. Fein M.N., Fischer D.A., O’Keefe A.W. et al. CSACI position statement: newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 61.



17. Church M.K., Maurer M., Simons F.E.R. et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy*. 2010; 65: 459–466.
18. Татаурщикова Н.С., Сепиашвили Р.И. Рациональное применение антигистаминных препаратов в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
19. Cenzer I., Nkansah-Mahaney N., Wehner M. et al. A multiyear cross-sectional study of U.S. national prescribing patterns of first-generation sedating antihistamines in older adults with skin disease. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (3): 763–769.
20. Parisi G.F., Leonardi S., Ciprandi G. et al. Cetirizine use in childhood: an update of a friendly 30-year drug. *Clin. Mol. Allergy*. 2020; 18: 2.
21. Анафилактический шок (2-й пересмотр). Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». 2023.
22. Крапивница. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Союз педиатров России. 2023.
23. Имамов Ш.А. Значение иммуно-гормональных дисфункций в клинико-патогенетических механизмах алкоголизма и методы терапевтической коррекции. *Медицинские новости*. 2020; 1: 70–72.
24. Linton S., Hossenbaccus L., Ellis A.K. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (4): 412–420.
25. Randall K.L., Hawkins C.A. Antihistamines and allergy. *Aust. Prescr.* 2018; 41 (2): 41–45.
26. Передельская М.Ю., Ненашева Н.М. Обзор группы антигистаминных препаратов. *Астма и аллергия*. 2022; 1: 21–23.
27. Cataldi M., Maurer M., Tagliatalata M., Church M.K. Cardiac safety of second-generation H1-antihistamines when up-dosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin. Exp. Allergy*. 2019; 49: 1615–1623.
28. Jedariforoughi A. Tardive dyskinesia with high dose H1 antihistamine in a person without comorbidities. *Int. J. Med. Rev. Case Rep.* 2021; 5 (5): 82–84.
29. Машковский М.Д., Яхонтов Л.Н., Адо А.Д. и др. Антигистаминное и противоаллергическое средство «Фенкарол». Авторское свидетельство № 55 29 71. Бюллетень изобретений. 1977.
30. Лусс Л.В., Шартанова Н.В. Антигистаминные препараты – производные хинуклидина при аллергических заболеваниях. В чем преимущество? *Терапевтический архив*. 2013; 1: 103–106.
31. Машковский М.Д., Мутина Е.С., Каминка М.Э. Фенкарол и его применение в терапии аллергических заболеваний. *Клиническая медицина*. 1978; 11: 22–28.
32. Сравнительное изучение клинической эффективности и безвредности препаратов Фенкарол (хифенадин) и Кларотадин (лоратадин) у больных с сезонным аллергическим ринитом. Отчет (III фаза). М., 2002.
33. Bukovskis M., Tizite M., Strazda G. et al. H1-antihistamines suppress wheal-and-flare reaction and skin blood perfusion measured by laser doppler flowmetry: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover design study. *Proc. Latvian Acad. Sci.* 2010; 64 (5/6): 175181.
34. Масальский С.С., Смолкин Ю.С. Место антигистаминных препаратов в терапии зуда кожи детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 4–16.
35. Орлов Е.В., Меркулова Т.Б., Коннов П.Е. Клинический опыт применения антигистаминных производных хинуклидина в комплексной терапии зудящих дерматозов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 6: 74–81.
36. Резниченко Н.Ю., Резниченко Г.И., Каукэ Ю.И. Результаты клинического исследования сравнения эффективности и безопасности хифенадина и дезлоратадина у пациентов с аллергодерматозами. *Дерматология та венерология*. 2018; (1): 56–66.
37. Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике: вопросы и ответы. В помощь практическому врачу. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. 184 с.
38. Лукьянов А.М., Музыченко А.П. Эффективность фенкарола в терапии лекарственно-индуцированных реакций на коже. *Дерматовенерология. Косметология*. 2016; 2 (2): 194–207.
39. Отчет о результатах клинического исследования фенкарола, раствора для инъекций, для лечения болезней уха, горла и носа. 1992.
40. Моногарова Н.Е., Малеев О.В., Минаев А.А. и др. Опыт применения препарата фенкарол в лечении комбинированной патологии – астмы и аллергического ринита. *Новости медицины и фармации. Пульмонология*. 2010; 3: 11–14.
41. Отчет о результатах клинического исследования фенкарола, раствора для инъекций, для лечения атопического дерматита, хронической экземы, красного плоского лишая. 1992.
42. Отчет о клиническом испытании препарата Фенкарол (хифенадина гидрохлорид) у пациентов с хронической рецидивирующей крапивницей и атопическим дерматитом (АО «Олайнфарм», Латвия), 2002.
43. Зайков С.А., Стремедловский Б.А. Эффективность Фенкарола в лечении обострений хронической крапивницы. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2014; 2: 48–54.
44. Ненашева Н.М., Ильина Н.И., Гуштин И.С. и др. Резолюция совета экспертов: «Место хифенадина в терапии аллергических заболеваний и классификации антигистаминных препаратов». *Фарматека*. 2023; 30 (8): 116–121.
45. Шиленкова В.В. Аллергический ринит и коморбидные заболевания. Взгляд оториноларинголога. *Клинический случай. Consilium Medicum*. 2022; 24 (9): 612–616.



ПРИВЕТ! МЕНЯ ЗОВУТ

**ЗУДА**

# УКРОЩЕНИЕ **ЗУДА** И АЛЛЕРГИИ

Инъекционная форма при тяжелом течении аллергии<sup>3</sup>



**Фенкарол®** – антигистаминный препарат с выраженным противозудным эффектом для детей и взрослых<sup>\*1,2</sup>

<sup>\*</sup>Дети от 3-х лет

1. Тамразова О.Б. и соавт. Значение зуда, патогенетические механизмы его формирования и оценка клинических проявлений при atopическом дерматите. Практика педиатра. 2022г, №2. 2. ИМП Фенкарол 10, 25 мг от 20.02.2022. 3. ИМП Фенкарол 10 мг, р-р для в/м введения от 05.08.2021.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.



125212, г. Москва,  
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А  
Тел./факс +7 (499) 551 51 10  
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

RUFEN2320 13.06.2023

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Фенкарол®, отсканируйте QR-код

