

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-*-1-7

Фармакологическая оптимизация свойств антигистаминных препаратов

Е.Н. Карева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Антигистаминные препараты являются средством первой линии терапии аллергических заболеваний. Оптимизация фармакологических свойств препаратов данной фармакотерапевтической группы обеспечивается синтезом новых молекул с лучшим профилем безопасности (не проникают через гематоэнцефалический барьер или имеют меньший риск межлекарственных взаимодействий), а также более селективных к H_1 -рецепторам (активный оптический изомер). В условиях реальной клинической практики преимущество имеют лекарственные средства, имеющие внепеченочный метаболизм, эффективность которых не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия. Еще один важный аспект фармакотерапии — удобство применения препаратов, от которого зависит четкость выполнения схемы лечения. Современные ородиспергируемые формы блокаторов H_1 -гистаминных рецепторов не только обеспечивают клинически выраженный антигистаминный эффект, но и соответствуют ожиданиям пациентов с аллергией в связи с удобством приема и отсутствием необходимости запивать их водой и поэтому подходят особым категориям: детям, пациентам с затрудненным глотанием, людям, ведущим активный образ жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гистамин, антигистаминные препараты, левоцетиризин, фармакокинетика, фармакодинамика, ородиспергируемые формы, комплаенс.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Карева Е.Н. Фармакологическая оптимизация свойств антигистаминных препаратов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(*):1–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-*-1-7.

Pharmacological optimization of antihistamine profile

E.N. Kareva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Antihistamines are the first-line treatment for allergic diseases. The optimization of pharmacological properties of these pharmacotherapeutics is provided by the synthesis of new molecules with better safety profile (no penetration via the blood-brain barrier or less risk of drug interactions) or more selective affinity to H_1 -receptors (active optical isomer). In real clinical practice, drugs with extrahepatic metabolism have an advantage, the effectiveness of which does not depend on concomitant therapy, and the maximum concentration is reached in the shortest possible time, which ensures a rapid onset of action. Comfort use and, therefore, adherence to treatment is also an essential aspect of pharmacotherapy. Current orodispersible H_1 -receptor antagonists have a clinically significant antihistamine effect and agree with patient expectations due to comfort use and no need to take them with water. As a result, these medications are suitable for specific categories of individuals, e.g., children, patients with difficulty of swallowing, and people practicing an active lifestyle.

KEYWORDS: histamine, antihistamines, levocetirizine, pharmacokinetics, pharmacodynamics, orodispersible forms, compliance.

FOR CITATION: Kareva E.N. Pharmacological optimization of antihistamine profile. Russian Medical Inquiry. 2022;6(*):1–7 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-*-1-7.

ВВЕДЕНИЕ

Первой линией терапии аллергических заболеваний в настоящее время остаются антигистаминные препараты (АГП), это объясняет актуальность оптимизации фармакологических свойств данных лекарственных средств (ЛС). Поиск новых молекул с антигистаминной активностью продолжается, однако кроме синтеза новых молекул имеются и другие способы повышения эффективности и безопасности представителей данной фармакотерапевтической группы.

Почему именно АГП стали препаратами выбора при лечении аллергии? С одной стороны, гистамин — ключевой медиатор аллергического воспаления, с другой — гистамин и его рецепторы являются удобной фармакологической мишенью для управления аллергической реакцией. Снижение количества свободного гистамина посредством блока его синтеза, активации разрушения и торможения высвобождения его из депо или блокада гистаминовых рецепторов — это доказавшая свою эффективность антиаллергическая стратегия. Поиск и создание новых АГП направлены

на повышение их эффективности и безопасности. Если на ранних этапах развития данной фармакотерапевтической группы направление поиска было сфокусировано на снижении седативного эффекта препаратов, т. е. способности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), то дальнейший прогресс связан с уменьшением их влияния на другие мишени (рецепторы и ионные каналы) и оптимизацией фармакокинетических характеристик. Последнее стало возможно благодаря современным фармацевтическим способам создания новых лекарственных форм контролируемого высвобождения ЛС. Этот способ позволяет добиться главной цели фармакотерапии за счет создания необходимой концентрации ЛС «в нужном месте и на нужное время».

Однако, прежде чем оптимизировать фармакокинетику ЛС, следует оценить в сравнительном аспекте свойства имеющихся молекул АГП. Применительно к АГП важны следующие параметры: аффинность к целевым рецепторам и скорость наступления эффекта, отсутствие тахифилаксии и толерантности при длительном применении, соотношение эффективность/безопасность, удобство применения, риск межлекарственных взаимодействий, путь выведения, необходимость индивидуального подбора дозы, экономическая доступность.

В организме человека гистамин играет роль нейротрансмиттера и участвует во многих патобиологических процессах. Любое воспаление (не только аллергическое) сопровождается повышением уровня гистамина в плазме (моче) и тканях. Основное депо гистамина в организме — тучные клетки и базофилы, где он хранится в виде гранул в связанном состоянии. Преимущественная локализация тучных клеток в коже, слизистых оболочках бронхов и кишечника определяет основные клинические проявления аллергического воспаления: зуд, повышенную секрецию желез слизистых оболочек, сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, гиперемию, воспалительный отек вследствие повышения сосудистой проницаемости для воды, белков и нейтрофилов.

Препараты — стабилизаторы мембран тучных клеток (производные кромоглициевой кислоты) препятствуют выделению гистамина, обладают отсроченным эффектом, поэтому применяются только с профилактической целью. В отличие от стабилизаторов мембран при использовании АГП достигается быстрый и выраженный эффект.

В зависимости от влияния на ЦНС принято выделять два поколения АГП. Препараты первого поколения проникают через ГЭБ и могут как стимулировать, так и подавлять ЦНС. Седативное действие при приеме АГП первого поколения отмечают 40–80% больных. АГП второго поколения не проникают через ГЭБ, не оказывают седативное действие, поэтому их можно рекомендовать людям, работа которых требует концентрации внимания, школьникам и студентам.

Для АГП первого поколения, помимо седативного эффекта и влияния на когнитивные функции, характерны: кратковременный эффект (необходим прием 3–4 р/сут), развитие тахифилаксии (снижение эффекта при регулярном приеме препарата на 7–10-е сутки), низкая избирательность действия: помимо H_1 -гистаминовых рецепторов они блокируют рецепторы ацетилхолина, адреналина, серотонина, дофамина и ионные каналы, вызывая множество побочных эффектов. Они могут стать причиной повышения внутриглазного давления, нарушений мочеиспускания, диспепсии,

увеличения массы тела [1, 2], что обуславливает ограничение их использования у пациентов с отягощенным анамнезом (глаукомой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сердечно-сосудистой патологией и т. д.).

ФАРМАКОДИНАМИКА АГП

Антигистаминные препараты действуют как обратные агонисты гистаминовых H_1 -рецепторов, при этом сила и длительность связывания с разными подтипами рецепторов у препаратов различная. Существует более чем столкратная разница в аффинности связывания различных АГП. Неседативные АГП делят на препараты низкой (лоратадин, фексофенадин) и высокой (бепотастин, олопатадин, эпинастин, цетиризин, левоцетиризин) активности [3]. Отличительной характеристикой цетиризина и левоцетиризина является не только высокий аффинитет, но и способность надолго связывать H_1 -рецепторы: по прошествии 4 ч после приема препарата связанными остаются 90% рецепторов, через 24 ч — 57%, что превышает характеристики других АГП.

В ряду АГП второго поколения (левоцетиризин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, лоратадин) максимальную антигистаминную активность проявляет левоцетиризин [4].

Цетиризин в растворе присутствует в виде двух оптических изомеров — лево- и правовращающего (рис. 1). Функциональная нагрузка полностью лежит на левовращающем изомере — R-энантиомере цетиризина. Он является мощным селективным блокатором периферических H_1 -рецепторов: аффинитет к H_1 -рецепторам (K_i) составляет 3,2 нмоль/л, что в 2 раза выше, чем у цетиризина ($K_i=6,3$ нмоль/л).

В исследованиях фармакодинамики с участием здоровых добровольцев было показано, что половина дозы левоцетиризина оказывает такое же антиаллергическое действие на кожу и слизистую оболочку носоглотки, как и целая доза цетиризина. Снижение лекарственной нагрузки с каждым годом становится все более актуальной задачей в связи с увеличением количества хронических заболеваний у населения.

Противоаллергический эффект цетиризина и его оптического изомера включает дополнительное, вне- H_1 -рецепторное действие. Левоцетиризин эффективно снижает

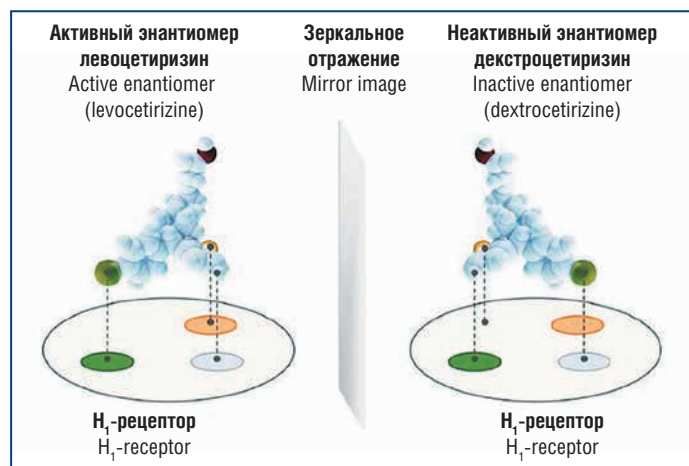


Рис. 1. Схематическое изображение взаимодействия между энантиомерами цетиризина и сайтом связывания H_1 -рецептора [5]

Fig. 1. Schematic interactions between cetirizine enantiomers and H_1 -receptor binding site [5]

активацию и миграцию антигенпрезентирующих клеток в локальные дренирующие лимфатические узлы и стимулирует дифференцировку T_{reg} -клеток в экспериментальной модели аллергического конъюнктивита I типа [6]. Выявленное изменение соотношения субпопуляций эозинофилов и Т-клеток в периферической крови пациентов с сезонным аллергическим ринитом, которым был назначен левоцетиризин, указывает на важные иммуномодулирующие эффекты этого препарата, что в свою очередь может обуславливать улучшение характера течения заболевания [7].

Хорошо известные побочные эффекты АГП обусловлены атропиноподобным действием (сухость во рту, синусовая тахикардия, запор, задержка мочи, нарушение зрения), адренолитическим (гипотензия, рефлекторная тахикардия, тревожность), антисеротониновым (повышение аппетита), центральным антигистаминным действием (седация, прибавка массы тела), блокадой калиевых каналов в сердце (желудочковая аритмия, удлинение интервала QT) [8]. Избирательность действия препаратов на целевые рецепторы и способность проникать через ГЭБ определяют их безопасность [9].

Среди АГП второго поколения наименьшим средством к м-холинорецепторам, а значит, и минимальным риском атропиноподобного действия обладают препараты цетиризин и левоцетиризин [10].

Цетиризин является эталоном современного АГП, доказавшим свою эффективность и безопасность во множестве клинических исследований [11]. В то же время левоцетиризин не только в полной мере воспроизводит терапевтические эффекты цетиризина, но и демонстрирует улучшенный фармакокинетический профиль.

ФАРМАКОКИНЕТИКА АГП

Все АГП второго поколения можно разделить на 2 группы в зависимости от необходимости метаболической активации в печени, которая сопряжена с рядом рисков, главные из них — опасность межлекарственного взаимодействия и задержка начала действия препарата.

Одновременное применение нескольких препаратов, которые метаболизируются микросомальными ферментами печени, может влиять на концентрацию каждого из ЛС. Совместное назначение АГП и индуктора ферментов лекарственного метаболизма (барбитураты, этанол, трава зверобоя и пр.) повышает скорость метаболизма АГП, результатом чего является снижение его концентрации и недостижение необходимого антигистаминного эффекта. При одновременном использовании ингибиторов ферментов печени (противогрибковые и антиретровирусные ЛС, грейпфрутовый сок и др.) скорость метаболизма АГП снижается, что вызывает повышение концентрации «пролекарства» в крови и увеличивает частоту и выраженность дозозависимых побочных эффектов. В условиях реальной клинической практики очевидно, что преимущество имеют ЛС, имеющие внепеченочный метаболизм, эффективность которых не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия. Примером такого АГП служит левоцетиризин. Фармакокинетические параметры левоцетиризина имеют низкую индивидуальную вариабельность, а фармакокинетический профиль остается неизменным независимо от того, вводится ли он как энантиомер (левоцетиризин) или в виде раце-

матной смеси (цетиризин). В процессе всасывания и выведения не происходит хиральной инверсии. Для препарата характерна низкая степень метаболизма (менее 14% дозы), что определяет незначительное влияние генетического полиморфизма или одновременного приема ингибиторов ферментов на эффективность препарата. Левоцетиризин не изменяет активность изоферментов CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 в концентрации, значительно превышающей максимальную концентрацию после приема внутрь дозы 5 мг. Действовать он начинает через 12 мин после приема, а максимальной концентрации достигает через 0,9 ч. Для цетиризина указанные показатели составляют 20 мин и 1 ч соответственно. Для других препаратов время начала эффекта варьирует от 30 мин (лоратадин, дезлоратадин) до 1 ч (фексофенадин, эбастин), а максимальную концентрацию активного метаболита регистрируют спустя 2,5–6 ч после приема [12, 13]. Равновесная концентрация левоцетиризина достигается через 2 дня. Максимальная концентрация, как правило, составляет 270 нг/мл и 308 нг/мл после однократного и повторного приема препарата в дозе 5 мг 1 р/сут соответственно [14]. Левоцетиризин на 90% связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения у взрослых составляет $7,9 \pm 1,9$ ч, как и у цетиризина, длительность эффекта — 24 ч, после курсового лечения эффект сохраняется до 3 суток, при длительном применении (до 110 нед.) не наблюдается развития толерантности.

Важнейшей характеристикой ЛС является объем распределения, на основании значений которого можно судить о преимущественной локализации препарата в организме: в плазме, межклеточном пространстве или внутри клеток. Чем этот показатель выше, тем больше препарата поступает в ткани и внутрь клеток. Малый объем распределения свидетельствует о преимущественно внутрисосудистом нахождении препарата, что для АГП является оптимальным, так как здесь представлены основные его мишени (иммунокомпетентные клетки крови, эндотелиоциты и ангиомиоциты). Это гарантирует направленное действие и высокую терапевтическую эффективность, а отсутствие накопления в паренхиматозных органах — безопасность длительного применения. Среди АГП нового поколения наименьший показатель объема распределения характерен для левоцетиризина — 0,4 л/кг. Для сравнения: для дезлоратадина этот показатель составляет 49 л/кг, для эбастина — 100 л/кг [12].

Таким образом, наряду со всеми преимуществами АГП второго поколения, левоцетиризин демонстрирует дополнительные свойства, обеспечивающие его высокую клиническую эффективность и безопасность [5, 15]. В частности, он характеризуется быстрым наступлением эффекта, у него отсутствует опасность отрицательного межлекарственного взаимодействия, что позволяет безопасно применять препарат пациентам с сопутствующими заболеваниями в течение длительного времени.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА

Эффективность и безопасность левоцетиризина была продемонстрирована в ходе двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием взрослых пациентов с аллергической патологией и детей в возрасте от 6 до 12 лет, страдающих сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом. Было показано,

что левоцетиризин значительно уменьшал симптомы аллергического ринита, включая заложенность носа, и улучшал качество жизни пациентов. У пациентов с хронической идиопатической крапивницей терапия левоцетиризином приводила к значительному уменьшению зуда в течение первой недели и в течение всего периода лечения по сравнению с плацебо [16]. Интересны результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения левоцетиризина у детей 12–24 мес. с атопическим дерматитом. На протяжении 18 мес. наблюдения препарат хорошо купировал кожный зуд, при этом не было отмечено снижения чувствительности к нему, а количество нежелательных явлений в группе левоцетиризина было сопоставимо с таковым в группе плацебо [17].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования действия АГП на симптомы аллергического ринита показали, что левоцетиризин достигал C_{max} раньше (1 ч против 3 ч) и вызывал более выраженное облегчение симптомов аллергического ринита через 24 ч, чем дезлоратадин ($p=0,003$). Левоцетиризин также уменьшал заложенность носа лучше, чем дезлоратадин ($p=0,007$), уже в 1-й день [18]. Похожая разница в действии левоцетиризина и дезлоратадина отмечалась и при купировании кожных симптомов аллергии (рис. 2) [19].

При использовании АГП в первую очередь оценивается риск самого частого побочного эффекта — седативного. Так как левоцетиризин является субстратом Р-гликопротеина, он не должен вызывать седативного действия. Метаанализ и систематический обзор результатов 48 исследований с участием 18 014 пациентов показали, что левоцетиризин вызывает значительно меньшее седативное действие по сравнению с АГП первого поколения [20].

Левоцетиризин разрешен к применению у детей. В современной базе данных по ЛС, которые могут быть назначены женщинами в период лактации, левоцетиризин позиционируется как приемлемый выбор, если во время грудного вскармливания требуется антигистаминный препарат [21, 22].

Левоцетиризин обладает почти идеальными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами в качестве антигистаминного средства с низким уровнем побочных эффектов со стороны ЦНС и, что немаловажно, отсутствием влияния на интервал QT. Кроме того, левоцетиризин показал очень высокую клиническую эффективность и удовлетворенность пациентов и врачей [23]. Фармакодинамическое преимущество левоцетиризина над смесью изомеров можно усилить за счет фармакокинетической оптимизации — создания новой лекарственной формы. К счастью, молекула левоцетиризина по основным характеристикам подходит для новой лекарственной формы — ородиспергируемых таблеток.

ОРОДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ТАБЛЕТКИ (ОДТ)

В соответствии с Европейской фармакопеей ОДТ — это твердая лекарственная форма, таблетки без покрытия, которые после помещения на язык быстро (в течение нескольких секунд) диспергируются перед проглатыванием [24]. Для данной лекарственной формы характерны максимально быстрое всасывание в кровоток и стабильность дозирования. Все ОДТ имеют общие свойства — высокую пористость, низкую плотность, высокую чувствительность к влаге, не включают компоненты, маскирующие вкус. Повышенная биодоступность и более быстрое начало действия являются основными характеристиками ОДТ [25].

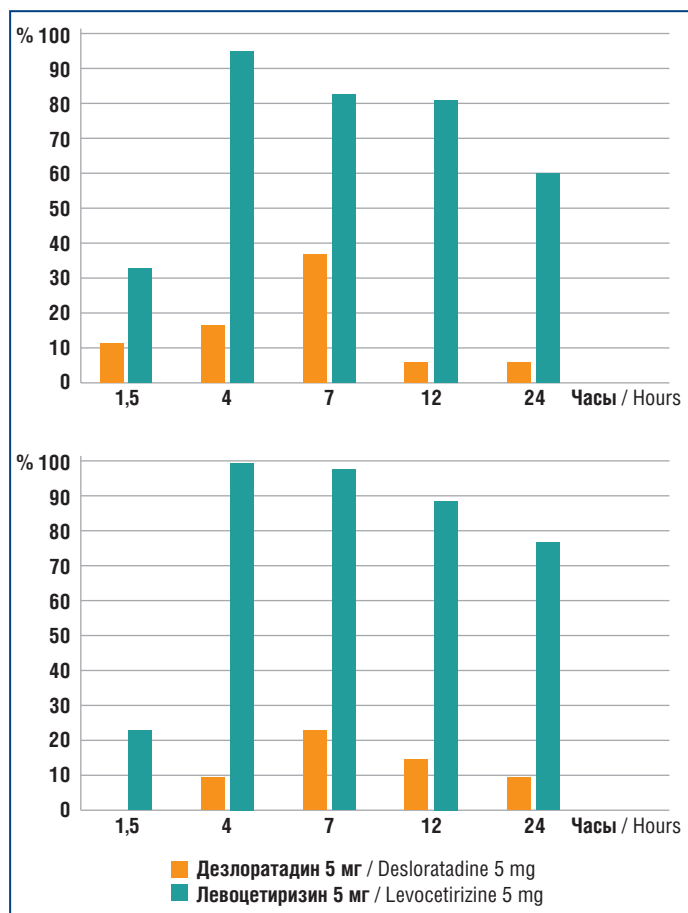


Рис. 2. Число пациентов, у которых на 50% и более уменьшилось количество волдырей (А) и воспаление (В) в течение 24 ч после приема препаратов [19]

Fig. 2. The number of patients in whom blister count (A) and inflammation (B) reduced by 50% twenty-four hours after medication intake [19]

Повышение биодоступности происходит за счет так называемой прегастральной абсорбции — всасывания лекарства из полости рта, глотки и пищевода по мере прохождения слюны в желудок. Быстрая дезинтеграция таблеток приводит к быстрому растворению и быстрой абсорбции и, соответственно, к ускорению начала действия. Прегастральная абсорбция также позволяет избежать пресистемного метаболизма. Таким образом, ОДТ обладают всеми преимуществами твердых и жидких лекарственных форм.

Данная лекарственная форма удобна для пациентов с дефектом глотания или постоянной тошнотой и для детей старше 6 лет, а также хорошо подходит работающим, активным людям, для которых, кроме эффективности и безопасности, важно удобство применения.

Среди левоцетиризинов, представленных в ГРЛС, особое место занимает препарат Аллервэй Экспресс (ООО «Др. Редди'с Лабораторис») — это единственный препарат левоцетиризина в России в форме таблеток, диспергируемых в полости рта [26]. Он биоэквивалентен оригинальному препарату [27]. Аллервэй Экспресс показан при всех основных видах аллергии и обеспечивает длительный контроль над симптомами аллергии при режиме дозирования 1 таблетка (5 мг) в сутки для взрослых и детей от 6 лет.

Аллервэй Экспресс быстро растворяется во рту, не требует запивания водой, быстро и полностью всасывается, его удобно принимать в любом месте и в любое время,

при этом нет необходимости менять дозу в зависимости от возраста или массы тела пациента. Скорость начала действия и отсутствие необходимости в первичной активации в клетках печени выгодно отличают ородиспергируемую форму Аллервэй Экспресс от других лиофилизированных антигистаминных препаратов второго поколения, например эбастина [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С каждым годом снижается число новых молекул лекарственных препаратов, предназначенных для внедрения в клиническую практику. Это касается практически всех фармакотерапевтических групп, за исключением противоопухолевых и органопрепаратов. В то же время оптимизация свойств ЛС пошла другим путем — она направлена на создание новых лекарственных форм, что стало возможно с появлением новейших материалов и технологий, в частности нанотехнологий. Созданы и с успехом функционируют целые научно-исследовательские институты, работающие в области развития исключительно лекарственных форм, без фиксации на конкретных ЛС. Фармакологическая оптимизация коснулась и антигистаминных препаратов — в части фармакодинамики (выделение активного оптического изомера) и в части фармакокинетики (лекарственная форма — ОДТ) позволила получить АГП со стабильно высокой эффективностью, быстрым началом действия, отличным профилем безопасности, удобный в применении.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Др. Редди'с Лабораторис» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgments

The technical edition is supported by LLC "Dr. Reddy's Laboratories".

Литература

1. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Антигистаминные препараты в контроле атопических заболеваний у детей. РМЖ. 2012;2:56–57.
2. Гущин И.С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H_1 -антигистаминных препаратов. Лечащий врач. 2009;5:64–67.
3. Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A. et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther.* 2017;178:148–156. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.004.
4. 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;54(7):700–707. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00032.x.
5. McConathy J., Owens M.J. Stereochemistry in Drug Action. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003;5(2):70–73. DOI: 10.4088/pcc.v05n0202.
6. García-Zepeda S., Estrada-Muñoz E., Elizondo G. et al. Levocetirizine inhibits migration of immune cells to lymph nodes and induces treg cells in a murine type I allergic conjunctivitis model. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:129–136. DOI: 10.2174/1874364101206010129.
7. Mahmoud F., Arifhodzic N., Haines D., Novotney L. Levocetirizine modulates lymphocyte activation in patients with allergic rhinitis. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(2):149–156. DOI: 10.1254/jphs.08037fp.
8. Bachert C., Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Asthma.* 2011;48(9):965–973. DOI: 10.3109/02770903.2011.616616.
9. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* 2008;26(1):19–23. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.05.053.
10. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;52 Suppl 1:S49–S50. DOI: 10.1007/s000110300050.
11. Dos Santos R.V., Magerl M., Mlynek A., Lima H.C. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(6):495–499. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60123-8.
12. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. РМЖ. 2016;12:811–816.
13. Hussein Z., Pitsiu M., Majid O. et al. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):28–37. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x.
14. Parisi G.F., Leonardi S., Ciprandi G. et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):753–762. DOI: 10.1016/j.aller.2020.02.005.
15. Емельянов А.В., Кочергин Н.Г., Горячкина Л.А. К 100-летию открытия гистамина. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2010;8(4):62–70.
16. Walsh G.M. The anti-inflammatory effects of levocetirizine — are they clinically relevant or just an interesting additional effect? *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):14. DOI: 10.1186/1710-1492-5-14.
17. Simons F.E. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):535–542. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x.
18. Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E., Ratz J.D. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract.* 2004;58(2):109–118. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.0117.x.
19. Frossard N., Strolin-Benedetti M., Purohit A., Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):172–179. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03009.x.
20. Snidvongs K., Seresirikachorn K., Khattiyawittayakun L., Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs.* 2017;77(2):175–186. DOI: 10.1007/s40265-016-0682-0.
21. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Levocetirizine. 2021 Sep 20. PMID: 30000658.
22. Middleton P.G., Gade E.J., Aguilera C. et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J.* 2020;55(2):1901208. DOI: 10.1183/13993003.01208-2019.
23. Ferrer M. Pharmacokinetic evaluation of levocetirizine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(8):1035–1047. DOI: 10.1517/17425255.2011.590131.
24. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Ородиспергируемые лекарственные формы: возможности применения в психиатрии. *Современная терапия психических расстройств.* 2018;4:31–39. DOI: 10.21265/PSYPH.2018.47.21792.
25. Серпеллони М. Диспергируемая во рту твердая лекарственная форма. Патент на изобретение RU2317812C2. Опубликовано 27.02.2008. Бюл. №6.
26. Инструкция по применению лекарственного препарата. ЛЕВОЦЕТИРИЗИН. (Электронный ресурс) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8b3682d-9729-40b7-a890-ceedeb90e9286&t= (дата обращения: 10.02.2022).
27. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Славский А.Н., Пшонкина Д.М. Возможности использования современных антигистаминных препаратов в терапии больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2017;8:92–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-92-98.

References

1. Kondyurina Ye.G., Zelenskaya V.V. Antihistamines in the control of atopic diseases in children. *RMJ.* 2012;2:56–57 (in Russ.).
2. Gushchin I.S. Prospects for improving the antiallergic action of H_1 -antihistamines. *Lechaschi vrach.* 2009;5:64–67 (in Russ.).

3. Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A. et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther.* 2017;178:148–156. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.004.
4. 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;54(7):700–707. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00032.x.
5. McConathy J., Owens M.J. Stereochemistry in Drug Action. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003;5(2):70–73. DOI: 10.4088/pcc.v05n0202.
6. García-Zepeda S., Estrada-Muñiz E., Elizondo G. et al. Levocetirizine inhibits migration of immune cells to lymph nodes and induces treg cells in a murine type I allergic conjunctivitis model. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:129–136. DOI: 10.2174/1874364101206010129.
7. Mahmoud F., Arifhodzic N., Haines D., Novotny L. Levocetirizine modulates lymphocyte activation in patients with allergic rhinitis. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(2):149–156. DOI: 10.1254/jphs.08037fp.
8. Bachert C., Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Asthma.* 2011;48(9):965–973. DOI: 10.3109/02770903.2011.616616.
9. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* 2008;26(1):19–23. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.05.053.
10. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;52 Suppl 1:S49–S50. DOI: 10.1007/s000110300050.
11. Dos Santos R.V., Magerl M., Mlynek A., Lima H.C. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(6):495–499. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60123-8.
12. Kareva Ye.N. The choice of an antihistamine drug: a pharmacist's point of view. *RMJ.* 2016;12:811–816 (in Russ.).
13. Hussein Z., Pitsiu M., Majid O. et al. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):28–37. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x.
14. Parisi G.F., Leonardi S., Ciprandi G. et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):753–762. DOI: 10.1016/j.aller.2020.02.005.
15. Emel'ianov A.V., Kochergin N.G., Goriachkina L.A. The history and modern approaches to clinical use of antihistaminic drugs. *Russian journal of clinical dermatology and venereology.* 2010;8(4):62–70 (in Russ.).
16. Walsh G.M. The anti-inflammatory effects of levocetirizine — are they clinically relevant or just an interesting additional effect? *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):14. DOI: 10.1186/1710-1492-5-14.
17. Simons F.E. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):535–542. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x.
18. Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E., Ratz J.D. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract.* 2004;58(2):109–118. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.0117.x.
19. Frossard N., Strolin-Benedetti M., Purohit A., Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):172–179. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03009.x.
20. Snidvongs K., Seresirikachorn K., Khattiyawittayakun L., Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs.* 2017;77(2):175–186. DOI: 10.1007/s40265-016-0682-0.
21. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Levocetirizine. 2021 Sep 20. PMID: 30000658.
22. Middleton P.G., Gade E.J., Aguilera C. et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J.* 2020;55(2):1901208. DOI: 10.1183/13993003.01208-2019.
23. Ferrer M. Pharmacokinetic evaluation of levocetirizine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(8):1035–1047. DOI: 10.1517/17425255.2011.590131.
24. Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskiy M.Ya., Mosolov S.N. Orodispersible dosage forms: possibilities of application in psychiatry. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* 2018;4:31–39 (in Russ.). DOI: 10.21265/PSYPH.2018.47.21792.
25. Serpelloni M. Mouth-dispersed solid medicinal formulation. Patent for invention RU2317812C2. Published on 27.02.2008. Bulletin #6 (in Russ.).
26. Instructions for use of the medicinal product. Levocetirizine. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8b3682d-9729-40b7-a890-ceedeb90e9286&t= (access date: 02.10.2022) (in Russ.).
27. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Slavskiy A.N., Pshonkina D.M. Possibilities of use of the modern antihistamine medicines in therapy of patients with allergic rhinitis. *Medical council.* 2017;8:92–99 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-92-98.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Карева Елена Николаевна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119019, Россия, г. Москва, Никитский б-р, д. 13; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

Контактная информация: Карева Елена Николаевна, e-mail: kareva_e_n@staff.sechenov.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.01.2022.

Поступила после рецензирования 14.02.2022.

Принята в печать 14.03.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Elena N. Kareva — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Pharmacology, Institute of Bidesign and Modeling of Complex Systems, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 13, Nikitskiy Blvd., Moscow, 119019, Russian Federation; professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

Contact information: Elena N. Kareva, e-mail: kareva_e_n@staff.sechenov.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 20.01.2022.

Revised 14.02.2022.

Accepted 14.03.2022.



ИННОВАЦИОННЫЙ* ПРЕПАРАТ ОТ АЛЛЕРГИИ



РАСТВОРЯЕТСЯ
ВО РТУ ЗА
НЕСКОЛЬКО СЕКУНД¹



БЫСТРО
ВСАСЫВАЕТСЯ¹



НЕ НАДО ЗАПИВАТЬ
ВОДОЙ¹



ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ ПРЕПАРАТ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА В ДИСПЕРГИРУЕМОЙ ФОРМЕ ВЫПУСКА*

- Может активизироваться через 12 минут²
- Имеет более 5 показаний (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, поллиноз, крапивница и другие аллергодерматозы с зудом и высыпаниями)¹
- Подходит взрослым и детям с 6 лет, в том числе, при сложностях с проглатыванием обычных таблеток¹

* Единственный в России препарат левоцетиризина в форме таблеток, диспергируемых в полости рта по данным ГРЛС на сайте www.grls.ru по состоянию на 01.04.22, Аллервэй Экспресс №РУ ЛП-006153.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллервэй Экспресс №РУ ЛП-006153.

2. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога // РМЖ. 2016. № 12. С. 811–816.

ООО «Др.Редди'с Лабораторис». 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.
Тел: +7 (495) 795-39-39. Факс: +7 (495) 795-39-08.

R1059689-08112021-HCP-ALW

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ