

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12071>

Как подобрать антигистаминное средство с учётом индивидуальных особенностей пациента: от фармакокинетики до профилирования

Н.М. Ненашева¹, О.В. Себекина^{1, 2}, М.Ю. Передельская^{1, 2}, К.А. Акмалова¹¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация² Городская клиническая больница № 24, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Авторы статьи описывают зависимость эффективности любого лекарственного препарата от «правильности» его выбора для пациента и делают вывод, что профилирование пациентов может служить действенным клиническим методом подбора оптимальной терапии. При назначении антигистаминных препаратов предлагают использовать следующие основные профили пациентов: дети, работающие взрослые, пожилые пациенты. Каждый профиль имеет свои особенности назначения.

В статье приводится собственный клинический опыт использования фексофенадина на основании профилирования пациентов. В качестве конкретных примеров приведены случаи терапии фексофенадином пациентов с аллергическим ринитом и хронической крапивницей. Фексофенадин имеет оптимальный профиль безопасности с минимальным влиянием на концентрацию внимания и когнитивные способности, в связи с чем он может быть рекомендован работникам, деятельность которых связана со скоростью психомоторных реакций, школьникам и студентам вузов, пожилым пациентам, имеющим высокую лекарственную нагрузку и коморбидность.

В статье рассматриваются подходы к выбору оптимального антигистаминного препарата второго поколения у пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью при возникновении симптомов крапивницы и аллергического ринита.

Ключевые слова: фексофенадин; профилирование пациентов; крапивница; аллергический ринит; фармакокинетика; фармакогенетика.

Как цитировать

Ненашева Н.М., Себекина О.В., Передельская М.Ю., Акмалова К.А. Как подобрать антигистаминное средство с учётом индивидуальных особенностей пациента: от фармакокинетики до профилирования // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. ??-??. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12071>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12071>

How to fit an antihistamine, taking into account the individual characteristics of the patient: From pharmacokinetics to profiling

Natalia M. Nenasheva¹, Oksana V. Sebekina^{1, 2}, Marina Yu. Peredelskaya^{1, 2}, Kristina A. Akmalova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The authors of the article describe the dependence of the effectiveness of any drug on the "correctness" of its choice for the patient and conclude that patient profiling can serve as an effective clinical method for selecting optimal therapy. When prescribing antihistamines, it is suggested to use the following main patient profiles: children, working adults, elderly patients. Each profile has its own specific purpose.

The article presents own clinical experience of using fexofenadine based on patient profiling. Cases of fexofenadine therapy in patients with allergic rhinitis and chronic urticaria are given as specific examples. Fexofenadine has an optimal safety profile with minimal impact on concentration and cognitive abilities. In this regard, it can be recommended to employees whose activities are associated with the speed of psychomotor reactions, schoolchildren and university students, elderly patients with high drug load and comorbidity.

The article discusses approaches to choosing the optimal second-generation antihistamine in patients of these groups seeking primary medical care when symptoms of urticaria and allergic rhinitis occur.

Keywords: fexofenadine; patient profiling; urticaria; allergic rhinitis; pharmacokinetics; pharmacogenetics.

To cite this article

Nenasheva NM, Sebekina OV, Peredelskaya MYu, Akmalova KA. How to fit an antihistamine, taking into account the individual characteristics of the patient: From pharmacokinetics to profiling. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):??-??. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12071>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболеваемость аллергическими болезнями растёт с каждым годом и на сегодняшний день остаётся серьёзной клинической проблемой и задачей общественного здравоохранения [1]. Несмотря на широкий выбор антигистаминных препаратов (АГП), контроль над проявлениями аллергических симптомов, таких как кожный зуд, кашель, уртикарные высыпания, заложенность носа и другие, зачастую остаётся неудовлетворительным, что значительно снижает качество жизни пациентов и ведёт к экономическим потерям [2]. В настоящее время препаратами выбора для долгосрочной фармакотерапии аллергических заболеваний являются АГП второго поколения (АГП-2), которые значительно превосходят своих предшественников — АГП первого поколения (АГП-1) — по критериям безопасности и эффективности.

Для того чтобы выбор не был случайным, а носил обоснованный характер, стоит учитывать несколько факторов, в частности особенности фармакокинетики и фармакодинамики конкретного АГП. Важным показателем эффективности АГП является «занятость» H_1 -гистаминовых рецепторов, т.е. аффинность, что зависит от особенностей структуры лекарственного вещества. Аффинность к H_1 -гистаминовым рецепторам центральной нервной системы исследуется как показатель проявления седативного свойства препарата. С помощью

позитронно-эмиссионной томографии с использованием [^{11}C]-доксепина измеряют «занятость» гистаминовых H_1 -рецепторов в головном мозге человека [3]. В зависимости от степени аффинности антигистаминные препараты разделили на три группы: без седативного эффекта (<20%), менее седативные (20–50%) и седативные ($\geq 50\%$). По результатам измерений, проведённых несколькими исследовательскими группами, в неседативную группу входят биластин (20 мг), фексофенадин (60–120 мг), левоцетиризин (5 мг), эпинастин (20 мг), эбастин (10 мг), лоратадин (10 мг), терфенадин (60 мг), цетиризин (10 мг), олопатадин (5 мг) и бепотастин (10 мг); рис. 1 [4].

Характеристика антигистаминных препаратов второго поколения

H_1 -антигистаминные средства второго поколения, которые сейчас применяются наиболее широко, не только лишены многих недостатков препаратов первого поколения, но также обладают рядом преимуществ. Так, АГП-2 связываются с H_1 -рецепторами неконкурентно и быстро оказывают клинический эффект с длительным действием (на протяжении 24 часов); как правило, не вызывают привыкания (нет тахифилаксии). В связи с более высоким профилем безопасности и оптимальным режимом дозирования (однократно в день) АГП-2 предпочтительны для пожилых пациентов

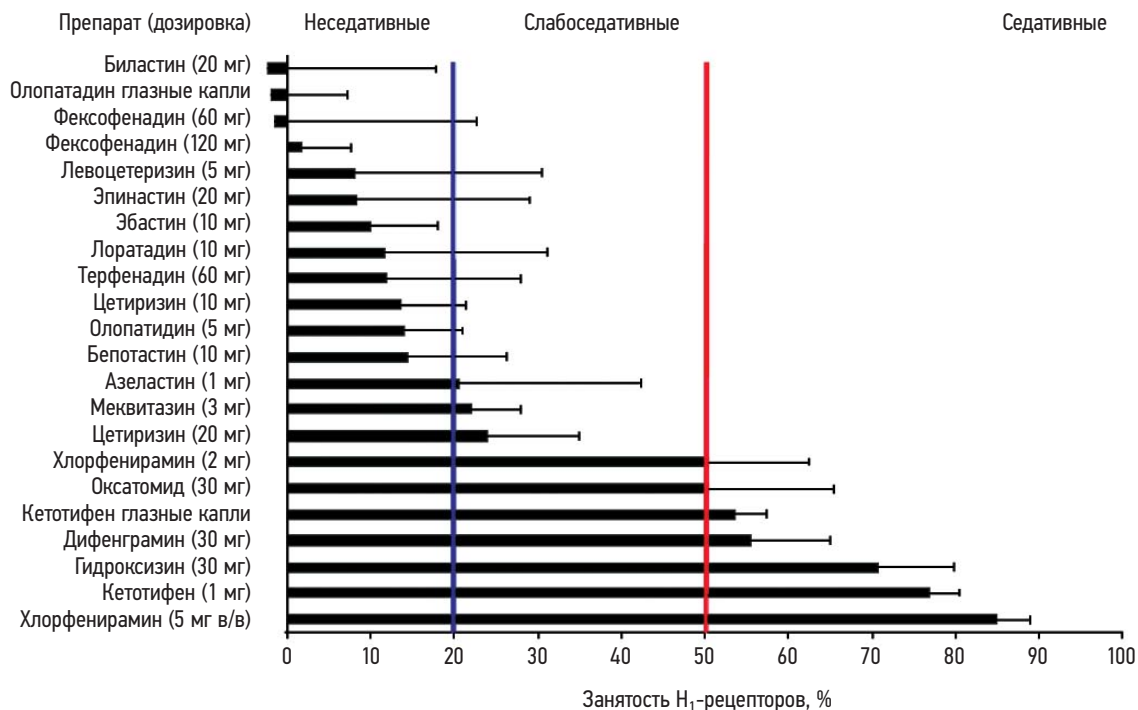


Рис. 1. Занятость H_1 -гистаминовых рецепторов головного мозга после приёма антигистаминных препаратов по данным позитронно-эмиссионной томографии¹.

Fig. 1. Employment of H_1 -histamine receptors of the brain after taking antihistamines according to positron emission tomography¹.

¹ Electronic medicines compendium. Search results for Fexofenadine. Режим доступа: <https://www.medicines.org.uk/emc>.

(старше 65 лет). АГП-2 обладают минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, в результате чего практически не оказывают седативного действия, поэтому их можно рекомендовать для приёма специалистам, работа которых требует высокой концентрации внимания (например, водителям), школьникам и студентам [5].

Стоит обратить внимание, что АГП-2 являются неоднородной группой, прежде всего в силу особенностей их метаболизма. Рассмотрим этот момент подробнее.

Среди АГП-2 выделяют две подгруппы:

- метаболизируемые препараты (лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол, при этом два последних не применяются в силу их кардиотоксичности), которые оказывают терапевтический эффект только после трансформации в печени под воздействием изофермента CYP 3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений;
- активные метаболиты (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, биластин) — препараты, поступающие в организм в виде активного вещества, т.е. неметаболизируемые.

АГП-2, относящиеся к активным метаболитам, также имеют некоторые внутригрупповые различия. В двойном слепом плацебоконтролируемом перекрёстном исследовании японских учёных было показано, что занятость H₁-гистаминовых рецепторов в головном мозге для фексофенадина была 0,1%, в то время как для цетиризина составила 26,0%. Результаты исследования клинического эффекта также показали, что цетиризин имел тенденцию к усилению сонливости в отличие от фексофенадина [6].

В целом, терапевтическая эффективность АГП-2 подтверждена в клинических испытаниях при различных нозологических формах, таких как круглогодичный и сезонный аллергический ринит, хроническая крапивница. Тем не менее врачи разных специальностей, которые используют в своей клинической практике АГП, знают, что в ряде случаев возникает сложность с выбором препарата конкретному пациенту, который приходится «подбирать» методом проб и ошибок. Выбирая АГП-2, следует ориентироваться на конкретную клиническую ситуацию с учётом индивидуальных особенностей каждого пациента. Чаще выбор этих препаратов осуществляется эмпирически, однако есть множество нюансов, определяющих, насколько эффективен и безопасен будет тот или иной АГП для конкретного пациента. В связи с этим полезным будет использование профилирования пациентов.

ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ВЫБОРА АНТИГИСТАМИННОГО ПРЕПАРАТА: ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Суть профилирования пациентов состоит в идентификации потребностей каждого из них, учёте конкретных

особенностей жизни и деятельности, а также мониторинге специфичных для каждого профиля потенциальных реакций на терапию, в том числе предусматривает варианты пересмотра терапии и привлечения по необходимости других медицинских специалистов.

Для практического применения можно выделить следующие профили пациентов: дети; работающие взрослые; пожилые пациенты [7].

Дети

Основной деятельностью для детей и подростков является обучение, поэтому АГП должны максимально обеспечивать такое требование, как отсутствие влияния на когнитивные функции. Особенностью применения АГП у школьников является необходимость по возможности избегать седативных препаратов, так как седация влияет на способность к обучению. При этом необходимо учитывать, что неконтролируемый аллергический ринит и сам по себе негативно влияет на познавательные способности [8].

Для категории пациентов «дети» немаловажной составляющей поведения является длительное и регулярное пребывание на улице, особенно в весенне-летний период. Следует отметить, что сезон цветения основных аллергенных растений традиционно совпадает с периодом проведения единого и основного государственного экзамена в средней школе.

Успех во время сдачи экзаменов, активного учебного процесса, а также в играх и спортивных состязаниях напрямую зависит от здоровья ребёнка. При возникновении симптомов поллиноза и неконтролируемом течении аллергического ринита у детей значительно снижается качество сна, что дополнительно влияет на успехи в школе и социальную жизнь ребёнка [9].

Приводим собственное клиническое наблюдение пациента — подростка с аллергическим ринитом.

Описание клинического случая 1

О пациенте. На приём к аллергологу обратился подросток в возрасте 15 лет в связи с выраженной заложенностью носа, зудом в глазах, чиханием, сонливостью. Поводом для обращения за медицинской помощью послужило то, что симптомы ринита негативно отражались на успеваемости в школе и препятствовали подготовке к основному государственному экзамену.

Анамнез заболевания. Известно, что проявления ринита в виде чихания, ринореи, зуда в носу и конъюнктивита наблюдаются с возраста 5 лет, начинаются в весенний период (с конца апреля) и продолжаются до конца июня. Симптомы беспокоят ребёнка ежегодно. Родители обращались за медицинской помощью к аллергологу: проведено аллергологическое обследование, выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев и злаковых трав, а также к эпидермальным аллергенам (шерсть кошки). С этого момента ежегодно в период с апреля по июнь пациент выезжал за пределы ареала цветения причинно-значимых

аллергенов и проживал у бабушки в городе с альтернативным климатом.

В 2022 году в связи с необходимостью сдачи основного государственного экзамена пациент не смог покинуть место постоянного проживания. С наступлением сезона цветения у подростка появились выраженная заложенность носа, обильное чихание, слезотечение, зуд век. Пациент отметил снижение концентрации внимания, а при проведении пробного тестирования по предмету наблюдал уменьшение скорости принятия решения, что, несмотря на высокий общий балл успеваемости, привело к крайне неудовлетворительному результату работы. Мальчик предъявлял жалобы на неспособность сконцентрироваться, выраженную сонливость во время учебного процесса, нарушение нормального засыпания, а после ночного сна не чувствовал себя отдохнувшим. Пациент самостоятельно начал приём АГП-1 (хлоропирамин по 1 таблетке 3 раза в день), на фоне чего отметил улучшение носового дыхания, значительное купирование зуда в полости носа и зуда век, а также практически полное купирование отделяемого из носа, однако сонливость резко усилилась (пребывание в школе стало «невыносимым» из-за постоянного желания спать). Пациент отметил, что практически не запоминает информацию, получаемую на уроках и дополнительных занятиях. Поскольку для пациента и его родителей было крайне важным успешное прохождение экзаменов, риск «провала» из-за симптомов болезни или получаемой терапии вызывал выраженную тревогу и раздражение.

Диагноз, лечение. Поводом для обращения явилась необходимость подбора оптимальной терапии. На основании жалоб и анамнеза был установлен диагноз: «Аллергический ринит, персистирующее течение средней степени тяжести, обострение. Аллергический конъюнктивит, обострение. Сенсibilизация к пыльцевым (деревья и злаковые травы), эпидермальным (шерсть кошки) аллергенам». Рекомендовано соблюдение элиминационных мероприятий (использование защитных средств на улице, соблюдение мер личной гигиены, смена одежды и душ по возвращении домой в период пыльцевого сезона и т.п.). Запланировано дообследование с установлением точного спектра сенсibilизации и решением вопроса о проведении аллергенспецифической иммунотерапии в осенне-зимний период. В качестве симптоматической терапии назначен фексофенадин (Фексадин) в дозе 120 мг, спрей мометазона фураат по 50 мкг 2 раза в день по 1 инсуффляции в каждую ноздрю, промывание полости носа водно-солевыми растворами.

Результаты. При осмотре через 2 недели пациент отметил значительное улучшение состояния, полное отсутствие симптомов дневной сонливости и трудностей с засыпанием, однако отметил, что в вечернее время испытывает симптомы заложенности носа.

Первый экзамен в рамках основного государственного экзамена был сдан, и пациент, по самоощущению, был

удовлетворён тем результатом, который он продемонстрирован на экзамене. Пациент отметил, что не использовал назальный спрей и ограничился только применением фексофенадина, и на фоне этой терапии смог достичь почти полного контроля заболевания. Полученный эффект мальчика приятно удивил, и он твёрдо решил, что все рекомендации врачей будет выполнять.

Работающие взрослые

Второй профиль пациентов — это работающие взрослые, которые имеют свои особенности при назначении терапии. Сами по себе симптомы аллергического заболевания значительно снижают качество жизни и влияют на производительность труда. Неправильный выбор антигистаминных препаратов может привести к плохому контролю симптомов и нежелательным побочным эффектам, что в свою очередь может ухудшить когнитивные функции и производительность труда, общее качество жизни [10].

Описание клинического случая 2

О пациенте. Больной Л., 36 лет, обратился к аллергологу с жалобами на распространённые уртикарные высыпания с сильным кожным зудом, сонливость, раздражительность, плохой сон.

Анамнез заболевания. С марта 2022 года пациента беспокоит уртикарная сыпь без видимой причины, усиливающаяся в вечернее время. Элементы проходят бесследно в течение суток, температура тела не повышается, иных жалоб со стороны других органов нет. Аллергоанамнез не отягощён. Бытовую, пыльцевую, эпидермальную, пищевую аллергию отрицает. Лекарственную гиперчувствительность не отмечал. Сопутствующие заболевания отрицает.

Диагноз, лечение. При обследовании диагностирован хронический гастрит, не ассоциированный с *Helicobacter pylori*.

По заключению ультразвукового исследования органов брюшной полости: хронический панкреатит без признаков обострения.

Клинический и биохимический анализы крови, гормоны щитовидной железы, общий анализ мочи: все показатели в пределах нормальных значений.

При осмотре: нормостеник, на коже туловища, конечностей — уртикарные высыпания до 2–3 см (рис. 2). Периферических отёков нет. Носовое дыхание несколько затруднено. Над лёгкими — везикулярное дыхание. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ясные. Артериальное давление 121/76 мм рт.ст., пульс 78. Живот мягкий, безболезненный. Стул, мочеиспускание в норме.

Аллерголог поликлиники по месту жительства диагностировал хроническую спонтанную крапивницу средней степени тяжести, частично контролируемую. Балл по дневнику активности крапивницы (Urticaria Activity Score 7, UAS-7) — 26. Назначена терапия цетиризина в дозе 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день (пациент



Рис. 2. Больной Л., 36 лет, с хронической спонтанной крапивницей средней степени тяжести (клинический случай 2): уртикарные высыпания розового цвета, не склонные к слиянию, на коже туловища (а) и конечностей (b).

Fig. 2. Patient L., 36 years old (clinical case 2) with chronic spontaneous urticaria of moderate severity: Pink urticaria, not prone to fusion, on the skin of the trunk (a) and extremities (b).



Рис. 3. Тот же пациент на фоне терапии цетиризина в дозе 20 мг (1 таблетка 10 мг 2 раза в день): единичные высыпания розового цвета.

Fig. 3. The same patient on the background of cetirizine therapy at a dose of 20 mg (1 tablet 10 mg 2 times a day): Single pink rashes.

подписал информированное согласие на приём препарата в дозе, превышающей терапевтическую).

С апреля 2022 года больной стал отмечать уменьшение сыпи (12 баллов по UAS-7) (рис. 3), улучшился ночной сон, однако пациент отметил умеренную сонливость в дневные часы. Ввиду развившейся сонливости была предпринята попытка снижения дозы препарата с 20 мг до 10 мг, однако в ответ на снижение дозы уртикарные высыпания вновь увеличились.

Результаты. В результате терапии цетиризином в удвоенной дозе отмечена положительная динамика течения крапивницы, достигнут контроль заболевания, но, к сожалению, больного беспокоила сонливость в дневные часы. Для пациента — водителя рейсового автобуса — непременным условием является высокая концентрация внимания. В этой связи пациент был переведён на терапию фексофенадином (Фексадин) в дозе 180 мг по 1 таблетке 2 раза в день (пациентом подписано информированное согласие о применении дозы 360 мг фексофенадина). На фоне проводимой терапии в суточной дозе 360 мг отмечался хороший контроль крапивницы (6 баллов по UAS-7), сонливость в дневные часы не беспокоила, ночной сон не был нарушен, процесс засыпания не страдал. С конца января 2023 года больной стал принимать Фексадин по 180 мг в сутки, однократно, утром после завтрака, с положительным эффектом (6–8 баллов по UAS-7), согласно данным дневника ведения крапивницы. При осмотре кожа чистая, периферических отёков нет, высыпания не визуализируются. Пациент работоспособен, днём активен, улучшился сон в ночные часы, эмоционально стабилен, повысилась настроенность, расширился круг интересов.

Пожилые пациенты

Следующий выделенный профиль — это пожилые пациенты. Они представляют ещё одну группу особой терапевтической тактики. При назначении АГП следует учитывать сопутствующие заболевания и их терапию, а также оценивать функцию печени и почек, так как с возрастом количество сопутствующих заболеваний, требующих специализированной или междисциплинарной помощи, а также сочетанного применения нескольких лекарственных препаратов, увеличивается. Полипрагмазия является важным вопросом, связанным с мультиморбидностью [11]. Частым состоянием у пациентов пожилого возраста являются снижение функции печени или почек, а также изменение моторики кишечника. Это может ухудшить метаболизм и выведение АГП, и привести, таким образом, к неблагоприятным последствиям или даже токсичности. Именно поэтому коррекция доз в этой группе пациентов необходима [12].

У пациентов пожилого возраста, особенно у лиц с признаками деменции, следует избегать применения седативных АГП, так как у них имеется риск возбуждения и делирия [13]. Пожилым пациентам рекомендуется назначать только неседативные АГП-2 для предотвращения риска падений. Для таких пациентов оптимален препарат с однократным приёмом.

Описание клинического случая 3

О пациенте. Пациентка К., 67 лет, обратилась к аллергологу с жалобами на периодически возникающие зудящие высыпания на коже всего тела, проходящие в течение нескольких часов бесследно, редкие отёки лица

(преимущественно губ), раздражительность, лабильность настроения, плаксивость, бессонницу.

Анамнез заболевания. С весны 2021 года стала отмечать появление зудящих волдырных высыпаний на коже всего тела без видимой причины; лечилась у терапевта в поликлинике по месту жительства. Принимала антигистаминные препараты (хлоропирамин перорально и внутримышечно), курсами дексаметазон внутримышечно. В ноябре 2021 года впервые появился отёк лица, купирован дексаметазоном. Рецидивы крапивницы возникали 1 раз в 2–3 месяца, по поводу чего были назначены антигистаминные препараты первого и второго поколений (кетотифена фумарат, лоратадин, эбастин) в разных дозировках с временным положительным эффектом. Очередное обострение генерализованной крапивницы и появление ангиоотёка в области лица наблюдалось в декабре 2022 года (рис. 4). С обострением хронической спонтанной крапивницы пациентка госпитализирована в отделение аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГKB № 24 ДЗМ.

Диагноз, лечение. В результате проведённого обследования данных о системных заболеваниях соединительной ткани, заболеваниях эндокринной системы, паразитозе не получено. На фиброгастродуоденоскопии хронический поверхностный пангастрит. Результаты лабораторных показателей крови и мочи в пределах нормальных значений. Генерализованную крапивницу и ангиоотёк в области лица купировали системным глюкокортикостероидом и АГП парентерально.

Выписана с диагнозом «Хроническая спонтанная крапивница средней степени тяжести, частично контролируемая. Гипертоническая болезнь II стадии, III степени риска, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Гипертоническое

сердце. Хроническая ишемия головного мозга. Цереброваскулярная болезнь. Хронический гастрит, ремиссия. Гонартроз правого коленного сустава».

Амбулаторно продолжала наблюдение у аллерголога-иммунолога, подобрана гипотензивная терапия (замена лозартана) — амлодипин в дозе 10 мг, моксонидин по 0,2 мг. Пациентка после выписки принимала биластин в дозе 20 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 недель, однако единичные уртикарии с зудом продолжали беспокоить (14 баллов по UAS-7); рис. 5.

Из-за отсутствия ожидаемого эффекта от биластина, который пациентка приобретала ежемесячно, и серьёзной нагрузки на бюджет пенсионерки было принято решение о переводе на фексофенадин в дозе 180 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Экономически приемлемым вариантом был Фексадин.

Результаты. В феврале 2023 года пациентка не предъявляла жалоб на высыпания и ангиоотёки. При оценке дневника активности крапивницы UAS-7 — 6 баллов. Гемодинамические показатели на предложенной гипотензивной терапии стабильные. Пациентка стала уравновешенной, ночной сон улучшился. Больной назначен фексофенадин в стандартной дозе 180 мг/сут в течение последующего месяца. Рекомендовано продолжить вести дневник активности крапивницы. Амбулаторно проведены контрольные анализы крови (клинический и биохимический) — патологических отклонений в показателях не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В реальной клинической практике можно встретить пациента с аллергическим ринитом или хронической



Рис. 4. Пациентка К., 67 лет, с хронической спонтанной крапивницей средней степени тяжести (клинический случай 3) на момент госпитализации: кожные покровы с высыпаниями и отёком в области правой ушной раковины (а); уртикарные элементы в области нижних конечностей (б).

Fig. 4. Patient K., 67 years old, with a diagnosis of chronic spontaneous urticaria of moderate severity (clinical case 3) at the time of hospitalization: skin with rashes and swelling in the right auricle (a); urticarial elements in the lower extremities (b).



Рис. 5. Тот же пациент: кожные покровы с уртикарными элементами на фоне терапии биластином.

Fig. 5. The same patient: skin with urticarial elements on the background of Bilastin therapy.

крапивницей любого профиля. Основные требования к АГП — сильная и селективная блокада H_1 -рецепторов; выраженный противоаллергический эффект; быстрое наступление клинического эффекта; продолжительность действия 24 часа; отсутствие тахифилаксии, а также клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами, транспортными белками, системой цитохрома P450 3A [14].

Согласно официальной инструкции по применению препарата фексофенадин (Фексадин)², показанием к применению являются аллергический ринит и хроническая идиопатическая крапивница у пациентов в возрасте старше 12 лет.

Как и все АГП нового поколения, фексофенадин широко используется при аллергических заболеваниях. В 2019 году опубликован систематический обзор и метаанализ, в котором проводилось сравнение клинических эффектов и безопасности фексофенадина с другими АГП и плацебо у здоровых субъектов и пациентов с аллергией. Оценивая безопасность, учитывали побочные явления, седативные эффекты и влияние на когнитивные/психомоторные функции пациентов [15]. Известно, что фексофенадин — это активный метаболит терфенадина — высокоселективного антагониста H_1 -рецепторов. Препарат оказывает активное антигистаминное действие [15]. В исследовании Д.Г. Фридлянд [16] было показано, что фексофенадин обладает наибольшей частотой максимального торможения кожной реакции на гистамин (исследование проводилось *in vivo*, в качестве препаратов сравнения использовались эбастин 10 мг, лоратадин 10 мг, цетиризин 190 мг, фексофенадин 120 мг, клемастин 1 мг). При испытании всех пяти препаратов на одном и том же пациенте при общем числе обследованных 50 человек было получено, что сила антигистаминного действия испытанных препаратов распределяется по мере убывания следующим образом: фексофенадин > цетиризин > эбастин > лоратадин > клемастин. Кроме того, фексофенадин не обладает кардиотоксичностью и поэтому имеет минимальное влияние на печёночный метаболизм (поскольку только 5% дозы фексофенадина метаболизируется в печени). Как субстрат Р-гликопротеина, фексофенадин, который очень незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер, не оказывает седативного эффекта и не влияет на другие основные функции центральной нервной системы [17].

По результатам системного обзора и метаанализа С.З. Huang и соавт. [15], фексофенадин продемонстрировал высокую скорость ингибирования волдырной реакции, вызванной гистамином. По сравнению с АГП-1, фексофенадин вызывал значительно меньшую частоту нежелательных реакций (ОШ 0,446; 95% ДИ 0,214–0,929; $p=0,031$), а при сравнении с АГП-2 в частоте развития таких реакций существенных различий не было (ОШ 0,987;

95% ДИ 0,815–1,195; $p=0,890$). При сравнении с плацебо частота нежелательных реакций в этих двух группах также не отличалась (ОШ 0,999; 95% ДИ 0,863–1,156; $p=0,987$). Данные систематического обзора и метаанализа продемонстрировали лучший профиль безопасности фексофенадина при сравнении с АГП-2, аналогичный плацебо [15]. Это позволяет рекомендовать фексофенадин пациентам следующих групп:

- работникам, деятельность которых связана со скоростью психомоторных реакций или с безопасностью других людей (например, водители транспорта), — для отсутствия сонливости;
- школьникам и студентам вузов — для сохранения сфокусированного внимания;
- пожилым пациентам, имеющим коморбидные заболевания и в связи с этим высокую лекарственную нагрузку, с целью избежать риска дополнительного лекарственного взаимодействия.

Для любого лекарственного средства важны все стадии метаболизма. Фексофенадин является хорошо изученным лекарственным средством: известно, что метаболизируется только около 5% его дозы, т.е. метаболизм может быть исключён при интерпретации фармакокинетики препарата³. Лекарственные взаимодействия практически исключены, так как фексофенадин не подвергается обширному печёночному метаболизму, следовательно, может безопасно применяться одномоментно с препаратами, которые метаболизируются цитохромом P450. Несмотря на то, что ингибиторы Р-гликопротеина (такие как кетоконазол, итраконазол, эритромицин, верапамил и ритонавир) снижают всасывание в кишечнике и приводят к повышению пиковой концентрации фексофенадина, коррекция дозы не требуется при их совместном введении, поскольку нет повышенной частоты побочных эффектов или аномалий QTc (интервал QT, скорректированный относительно частоты сердечных сокращений)⁴.

Фексофенадин имеет оптимальные параметры фармакокинетики: быстрое начало действия при приёме внутрь, отсутствие связи между абсорбцией препаратов и приёмом пищи, продолжительность лечебного эффекта до 24 часов после однократного приёма, отсутствие тахифилаксии, низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает препарату высокий профиль безопасности. Всё это делает возможным одномоментное назначение фексофенадина с препаратами, снижающими активность системы цитохрома P450.

В настоящее время нет убедительных данных о рисках кардиальных осложнений даже при использовании повышенных доз препарата [18]. Таким образом, фексофенадин (Фексадин) отвечает главным требованиям антигистаминного препарата по части удобства эффективности

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Фексадин. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/>.

³ Там же.

⁴ Electronic medicines compendium. Search results for Fexofenadine. Режим доступа: <https://www.medicines.org.uk/emc>.

и безопасности, что делает его средством выбора как в купировании острых аллергических реакций, так и для длительной противоаллергической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГП-2 широко используются для лечения аллергических заболеваний, являясь первой линией терапии аллергического ринита и крапивницы. Индивидуальный выбор АГП-2 важен для всех пациентов, но особенно для наиболее уязвимых групп, среди которых дети и подростки, пожилые лица и коморбидные пациенты с сочетанной сопутствующей терапией. Кроме того, особого внимания заслуживают пациенты, профессия которых требует высокой концентрации внимания.

АГП-2 фексофенадин (Фексадин) является активным метаболитом терфенадина, неседативным, селективным антагонистом гистаминовых H_1 -рецепторов с быстрой и длительной активностью, уникальными особенностями фармакокинетики.

Для прогнозирования ответа пациента на тот или иной АГП важную роль имеет генетическое тестирование, которое пока является прерогативой научных исследований.

Для более глубокого понимания эффективности и безопасности фексофенадина требуется дальнейшая клиническая оценка с вовлечением больших когорт пациентов. В настоящее время знания особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препарата, его клинической эффективности и безопасности являются критерием оптимального выбора АГП-2 для конкретного пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Материалы по продукту были предоставлены компанией ООО «САН Фарма». Все решения по финальному тексту статьи принимали авторы публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brozek G., Lawson J., Szumilas D., Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993–2014 // *Respir Med.* 2015. Vol. 109, N 8. P. 982–990. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.010
2. Baiardini I., Baido F., Brandi S., Canonica G.W. Allergic diseases and their impact on quality of life // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97, N 4. P. 419–476. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60928-3
3. Yanai K., Watanabe T., Yokoyama H., et al. Histamine H_1 receptors in human brain visualized in vivo by [^{11}C]doxepin and positron emission tomography // *Neurosci Lett.* 1992. Vol. 137, N 2. P. 145–148. doi: 10.1016/0304-3940(92)90390-s

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.Н. Ненашева — формирование идеи; формулировка или развитие ключевых целей и задач, критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи; М.Ю. Передельская, О.В. Себекина — составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, написание текста; К.А. Акмалова — поиск литературных данных, анализ имеющихся научных публикаций.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий в «Российском аллергологическом журнале».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. Product materials were provided by SUN Farma. All decisions on the final text were made by the authors of the publication.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.N. Nenasheva — formation of an idea; formulation or development of key goals and objectives, critical revision with the introduction of valuable comments intellectual content, approval of the final version of the article; M.Yu. Peredelskaya, O.V. Sebekina — drafting of the manuscript or its critical revision with the introduction of valuable comments of intellectual content, writing the text; K.A. Akmalova — search for literary data, analysis of available scientific publications

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

4. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 213. doi: 10.3390/ijms20010213
5. Miligkos M., Dakoutrou M., Statha E., et al. Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: A systematic review // *Pediatr Allergy Immunol.* 2021. Vol. 32, N 7. P. 1533–1558. doi: 10.1111/pai.13522
6. Tashiro M., Sakurada Y., Iwabuchi K., et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: Measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H_1 -receptor occupancy using ^{11}C -doxepin positron emission tomography // *J Clin Pharmacol.* 2004. Vol. 44, N 8. P. 890–900. doi: 10.1177/0091270004267590

7. Baharudin A., Latiff A.H., Woo K., et al. Using patient profiles to guide the choice of antihistamines in the primary care setting in Malaysia: Expert consensus and recommendations // *Ther Clin Risk Manag.* 2019. N 15. P. 1267–1275. doi: 10.2147/TCRM.S221059
8. Blaiss M.S.; Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: A consensus report // *Curr Med Res Opin.* 2004. Vol. 20, N 12. P. 1937–1952. doi: 10.1185/030079904x13266
9. May J.R., Dolen W.K. Management of allergic rhinitis: A review for the community pharmacist // *Clin Ther.* 2017. Vol. 39, N 12. P. 2410–2419. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.10.006
10. Church M.K., Maurer M., Simons F.E., et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: A GA(2)LEN position paper // *Allergy.* 2010. Vol. 65, N 4. P. 459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
11. Divo M.J., Martinez C.H., Mannino D.M. Ageing and the epidemiology of multimorbidity // *Eur Respir J.* 2014. Vol. 44, N 4. P. 1055–1068. doi: 10.1183/09031936.00059814
12. Slavin R.G. Treating rhinitis in the older population: special considerations // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009. Vol. 5, N 1. P. 9. doi: 10.1186/1710-1492-5-9
13. Maeda T., Babazono A., Nishi T. Surveillance of first-generation H1-antihistamine use for older patients with dementia in Japan: A retrospective cohort study // *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2018. Vol. 2018. P. 3406210. doi: 10.1155/2018/3406210
14. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy.* 2008. Vol. 63, Suppl. 86. P. 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
15. Huang C.Z., Jiang Z.H., Wang J., et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 72. doi: 10.1186/s40360-019-0363-1
16. Фридлянд Д.Г. Индивидуализированная оценка чувствительности пациента к противогистаминному, противоаллергическому и лечебному действию современных H1-антагонистов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2002. 34 с.
17. Church M.K., Church D.S. Pharmacology of antihistamines // *Indian J Dermatol.* 2013. Vol. 58, N 3. P. 219–224. doi: 10.4103/0019-5154.110832
18. Pratt C., Brown A.M., Rampe D., et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl // *Clin Exp Allergy.* 1999. Vol. 29, Suppl. 3. P. 212–216. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3212.x

REFERENCES

1. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993–2014. *Respir Med.* 2015;109(8):982–990. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.010
2. Baiardini I, Braidò F, Brandi S, Canonica GW. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(4):419–476. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60928-3
3. Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H, et al. Histamine H1 receptors in human brain visualized in vivo by [11C]doxepin and positron emission tomography. *Neurosci Lett.* 1992;137(2):145–148. doi: 10.1016/0304-3940(92)90390-s
4. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):213. doi: 10.3390/ijms20010213
5. Miligkos M, Dakoutrou M, Statha E, et al. Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(7):1533–1558. doi: 10.1111/pai.13522
6. Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K, et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: Measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(8):890–900. doi: 10.1177/0091270004267590
7. Baharudin A, Latiff AH, Woo K, et al. Using patient profiles to guide the choice of antihistamines in the primary care setting In Malaysia: Expert consensus and recommendations. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;(15):1267–1275. doi: 10.2147/TCRM.S221059
8. Blaiss MS; Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: A consensus report. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(12):1937–1952. doi: 10.1185/030079904x13266
9. May JR, Dolen WK. Management of allergic rhinitis: A review for the community pharmacist. *Clin Ther.* 2017;39(12):2410–2419. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.10.006
10. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: A GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
11. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J.* 2014;44(4):1055–1068. doi: 10.1183/09031936.00059814
12. Slavin RG. Treating rhinitis in the older population: Special considerations. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):9. doi: 10.1186/1710-1492-5-9
13. Maeda T, Babazono A, Nishi T. Surveillance of first-generation H1-antihistamine use for older patients with dementia in Japan: A retrospective cohort study. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2018;2018:3406210. doi: 10.1155/2018/3406210
14. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
15. Huang CZ, Jiang ZH, Wang J, et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):72. doi: 10.1186/s40360-019-0363-1
16. Fridlyand DG. Individualized assessment of the patient's sensitivity to the antihistamine, protioallergic and therapeutic effects of modern H1 antagonists [dissertation abstract]. Moscow; 2002. 34 p. (In Russ).
17. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol.* 2013;58(3):219–224. doi: 10.4103/0019-5154.110832
18. Pratt C, Brown AM, Rampe D, et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(Suppl 3):212–216. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3212.x

ОБ АВТОРАХ

* **Передельская Марина Юрьевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 125993, Москва ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>;
eLibrary SPIN: 3363-5507; e-mail: concy1984@gmail.com

Ненашева Наталья Михайловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Себекина Оксана Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>;
eLibrary SPIN: 2922-9398; e-mail: Sebekin1@mail.ru

Акмалова Кристина Анатольевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>;
eLibrary SPIN: 2604-1922; e-mail: kriistinkaa@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Marina Yu. Peredelskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 2/1 Barrikadnaya street, 125993 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>;
eLibrary SPIN: 3363-5507; e-mail: concy1984@gmail.com

Natalia M. Nenasheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Oksana V. Sebekina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>;
eLibrary SPIN: 2922-9398; e-mail: Sebekin1@mail.ru

Kristina A. Akmalova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>;
eLibrary SPIN: 2604-1922; e-mail: kriistinkaa@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author