

Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в терапии аллергических заболеваний

Застрожина А.К.¹, Сычёв Д.А.²

¹ – ГБУЗ «Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме. Согласно современным данным, H1-антигистаминные препараты 2-го поколения являются субстратами гликопротеина P, кодируемого геном множественной лекарственной устойчивости, а также субстратами ряда изоферментов семейства цитохрома P 450, синтез которых кодируется соответствующими генами. Указанные гены имеют высокую степень полиморфизма, что в свою очередь может быть сопряжено с изменением активности кодируемых белков. Изменение уровня эффлюкса блокаторов H1-гистаминовых рецепторов, а также изменение уровня их биотрансформации, может оказывать влияние на показатели эффективности и безопасности этих лекарственных средств. Целью данного обзора было обобщить имеющуюся на сегодняшний день информацию о фармакогенетических особенностях блокаторов H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения и предположить, какие механизмы могут лежать в основе межличностной вариативности эффективности и безопасности терапии аллергических заболеваний.

Ключевые слова: фармакогенетика; H1-антигистаминные препараты; гликопротеин P; цитохром P450

Для цитирования:

Застрожина А.К., Сычёв Д.А. Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в терапии аллергических заболеваний // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 15–20. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10003

Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety profile of H1-histamine receptor blockers in the treatment of allergic diseases

Zastrozhina A.K.¹, Suhev D.A.²

¹ – Children's state polyclinic No. 42 of the Moscow Department of health, Moscow

² – Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Today it is known that the second-generation H1-antihistamines are substrates for the P-glycoprotein, that is encoded by the multiple drug resistance gene. The metabolism of the second-generation H1-antihistamines involves a number of cytochrome P450 isoenzymes that encoded by the corresponding genes. All these noted genes are polymorphic, that can affect the activity of encoded proteins. Efflux alteration of second-generation H1-antihistamines, as well as modifications in their biotransformation, can affect their efficacy and safety. The purpose of this review was to generalize current available information about pharmacogenetic characteristics of second-generation H1-antihistamines and to suspect interindividual variability mechanisms of their efficacy and safety for allergic diseases.

Keywords: pharmacogenetics; second-generation H1-antihistamines; P-glycoprotein; cytochrome P450

For citations:

Zastrozhina AK, Suhev DA. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety profile of H1-histamine receptor blockers in the treatment of allergic diseases. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:15–20. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10003

Фармакокинетика и фармакодинамика H1-антигистаминных лекарственных средств

Блокаторы H1-антигистаминовых рецепторов являются препаратами 1-й линии в терапии многих аллергических заболеваний, в том числе в терапии аллергического ринита и крапивницы [1–4]. Своё основное действие они оказывают посредством связывания H1-гистаминовых рецепторов, являясь при этом конкурентными антагонистами гистамина [5]. В настоящее время выделяют два поколения блокаторов H1-гистаминовых рецепторов. Применение антигистаминовых препаратов 1-го поколения сопровождалось развитием нежелательных лекарственных реакций, основной среди которых – седативный эффект. Применение первых антигистаминных препаратов 2-го поколения (терфенадина, астемизола) было резко ограничено в связи с развитием кардиотоксических реакций, особенно при одновременном приёме данных препаратов с ингибиторами метаболизирующих их изоферментов CYP3A4 [6–7]. Последующие антигистаминные препараты 2-го поколения показали себя как эффективные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, практически не вызывающие нежелательных лекарственных реакций при приёме в рекомендованных дозах.

Как же достигнуто снижение нежелательных лекарственных реакций у антигистаминных препаратов 2-го поколения? Липофильная неполярная структура H1-антигистаминных препаратов 1-го поколения позволяет им проникать через все гистогематические барьеры, в частности, через мембраны эндотелиоцитов мозговой ткани. Здесь, являясь низкоселективными, они конкурентно взаимодействуют с гистаминовыми, серотониновыми, мускариновыми, холинергическими рецепторами [9–11], оказывая при этом седативный, анксиолитический, атропиноподобный, хинидиноподобный, антисеротониновый, вазодилатирующий и другие эффекты [12–14]. На сегодняшний день считается, что снижение этих эффектов у H1-антигистаминовых препаратов 2-го поколения во многом связано с работой гликопротеина Р. Тем не менее в литературе имеются данные о развитии различных нежелательных лекарственных реакций при приёме H1-антигистаминных препаратов 2-го поколения. Среди таких реакций седативный, холинергический эффекты [15–17]. Например, при приёме фексофенадина и цетиризина в 10 % случаях отмечен седативный эффект [18]. Кроме того, в литературе имеются данные о случаях гепатотоксических эффектов [19, 20], а также описаны кардиотоксические эффекты [21].

Ещё одной проблемой применения H1-антигистаминовых препаратов является широкая вариабельность ответа на терапию данными препаратами, при этом остаётся группа пациентов, не отвечающая на терапию данными препаратами даже в высоких дозах [22–25]. В 2010 г. [25] в исследовании на 80 пациентах с хронической крапивницей, получающих

качестве терапии левоцетиризин или дезлоратадин, было показано, что только 15 % респондентов хорошо отвечали на терапию, при этом 10 % пациентов оказались не чувствительны к терапии совсем, а 75 % респондентов были чувствительны только к высоким дозам антигистаминных препаратов [25].

Такая межиндивидуальная вариабельность эффективности и безопасности антигистаминных лекарственных средств 2-го поколения может быть связана с индивидуальными различиями на этапах их метаболизма.

Гликопротеин Р и индивидуальный ответ на H1-антигистаминные лекарственные средства

Гликопротеин Р представляет собой эффлюксный трансмембранный АТФ-зависимый белок-переносчик, кодируемый геном множественной лекарственной устойчивости MDR1 (ABCB1). Гликопротеин Р выполняет защитную функцию, экспортируя и снижая проходимость вредных и ненужных химических веществ. Экспрессия гликопротеина Р происходит на цитоплазматической мембране энтероцитов, гепатоцитов, клетках проксимальных почечных канальцев, а также эндотелиоцитов гистогематических барьеров, в частности, в центральной нервной системе [26, 27]. Таким образом, эффлюксная функция гликопротеина Р влияет на интестинальную абсорбцию, билиарную или почечную экскрецию его субстратов, а также на прохождение веществ через гематоэнцефалический барьер [28]. Субстратами гликопротеина Р являются многие лекарственные средства, в том числе и блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения, что было неоднократно показано во многих исследованиях [29–33]. Таким образом снижается возможность возникновения нежелательных лекарственных реакций при приёме блокаторов H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения.

Одной из возможных причин появления нежелательных лекарственных реакций у H1-антигистаминовых препаратов 2-го поколения может быть изменение функции гликопротеина Р, что позволяет препаратам проникать через клеточные барьеры и взаимодействовать с соответствующими рецепторами. Работа гликопротеина Р зависит от многих факторов. Во-первых, это АТФ-зависимый белок, и его транспортная функция зависит от энергетических возможностей клетки. Было показано возрастание базовой активности АТФазы в несколько раз при введении субстратов гликопротеина Р [32, 34]. Во-вторых, уровень эффлюкса вещества зависит от аффинитета субстрата к гликопротеину Р [35]. В-третьих, важным фактором, влияющим на уровень эффлюкса, является генетический. Гликопротеин Р кодируется геном множественной устойчивости ABCB1 (MDR1), расположенным на 7 хромосоме в локусе р21-21.1. У группы мышей с нокаутированным геном гликопротеина Р по сравне-

нию с группой мышей с диким аллелем наблюдалось снижение эффлюксной способности гликопротеина Р [29]. На сегодняшний день известно более 50 полиморфизмов данного гена. Наиболее изученными являются С3435Т, С1236Т и G2677Т/А. Считается, что полиморфизмы С3435Т и С1236Т ответственны за снижение экспрессии гликопротеина Р [26]. Неоднократно было показано влияние полиморфизма С3435Т гена MDR1 на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики фексофенадина [36, 37] и рупатадина [38], а также была показана статистически значимое влияние полиморфизма 1236С > Т на ответ терапии фексофенадином [18, 39].

Кроме того, важно учитывать межлекарственные взаимодействия. Многие лекарственные средства являются ингибиторами гликопротеина Р и при совместном приёме также могут способствовать развитию нежелательных лекарственных реакций Н1-антигистаминовых препаратов 2-го поколения. Так, в исследовании 2007 г. было показано, что при одновременном приёме цетиризина и верапамила, ингибитора гликопротеина Р, у респондентов наблюдался седативный эффект в сравнении с группой, получавшей только цетиризин [40].

Изоферменты цитохрома P450 и индивидуальный ответ на Н1-антигистаминные лекарственные средства

В метаболизме антигистаминных препаратов 2-го поколения принимают участие изоферменты системы цитохрома P450, в частности, большой вклад вносят изоферменты семейства CYP3A, изофермент CYP2D6, CYP2C19.

Цитохром P450 представляет собой группу ферментов-монооксигеназ, катализирующих реакции микросомального окисления многих эндогенных и экзогенных веществ [41]. Цитохром P450 обнаружен во многих органах и тканях, таких как лёгкие, почки, мозг, кишечник, надпочечники, однако в большей степени экспрессия изоферментов P450 происходит в печени [42]. Огромную роль изоферменты цитохрома P450 играют в первой фазе биотрансформации ксенобиотиков и некоторых эндогенных соединений, таких как холестерин, стероидные гормоны, в результате которой вещества приобретают полярные свойства и способность к дальнейшим превращениям.

Работа изоферментов системы цитохрома P450 зависит от многих факторов. Среди них различные вещества, способные индуцировать или ингибировать активность некоторых изоферментов системы. Кроме того, функция изоферментов P450 во многом зависит от состояния генов, кодирующих соответствующие изоформы. Наличие полиморфизмов в этих генах, таких как точечные замены нуклеотидов, делеции или дубликации, может быть причиной снижения или повышения активности кодируемых изофермен-

тов [43, 44], что приведет к изменению метаболизма лекарственных средств и, в последствии, может стать причиной межиндивидуальной вариабельности в их биотрансформации [45]. Было показано влияние полиморфных вариантов гена CYP3A5 на фармакокинетические и фармакодинамические показатели рупатадина [38], а в исследованиях 2005 г. было показано статистически значимое влияние полиморфизма CYP2D6*10 на фармакокинетические и фармакодинамические показатели лоратадина [46]. В 2006 г. было показано, что присутствие у японцев аллеля CYP2D6*10 является риском развития гиперсомнии, индуцированной Н1-антигистаминными препаратами [47].

Другие гены - кандидаты, влияющие на индивидуальный ответ терапии блокаторами Н1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения

Кроме того, в настоящее время в фармакогенетических исследованиях ведётся поиск и других возможных генов-кандидатов, которые на том или ином этапе могут повлиять на механизм действия блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов 3-го поколения.

Простагландин D2 является основным метаболитом арахидоновой кислоты при её окислении по циклооксигеназному пути. Образуюсь в тучных клетках, простагландин D2 играет огромную роль в реакциях немедленного типа. Изменение его экспрессии так или иначе может влиять на течение заболевания и на чувствительность к терапии. Так, в 2009 г. [48] изучались полиморфизмы гена простагландина D2 CRTH2 и их влияние на эффективность терапии Н1-антигистаминными препаратами у пациентов, страдающих хроническими формами крапивницы. Была показана статистически значимая разница в показателях эффективности Н1-антигистаминовых препаратов 2-го поколения у пациентов, страдающих хроническими формами крапивницы, имеющих мутантный аллель по полиморфному маркеру -466Т>С гена CRTH2 в сравнении с носителями немутантного аллеля. Пациенты с генотипом ТТ были чувствительны к более высоким дозам Н1-антигистаминных препаратов.

Высокоаффинный рецептор иммуноглобулина Е экспрессируется на поверхности эффекторных клеток, таких как тучные клетки и базофилы. Альфа цепь данного белка играет важнейшее значение в развитии IgE-зависимого ответа. В 2015 г. [49] была показана ассоциация полиморфизма rs2298805 гена высокоаффинного рецептора иммуноглобулина Е FCER1A с эффективностью терапии Н1-антигистаминовыми препаратами у пациентов с крапивницей.

Ещё одна система, способная оказывать влияние на эффективность и безопасность блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения – это транспортная система органических анионов, представители которой встречаются во многих тканях.

В 2011 г. [50] было показано влияние полиморфизма 1457C>T, ассоциированного со снижением транспортной функции полипептида, транспортирующего органические анионы 2В1 ОАТР2В1, гена SLCO2В1 на фармакокинетические и фармакодинамические показатели фексофенадина. Возможно, что изменение транспортной функции ОАТР2В1, изменяя биодоступность фексофенадина, может повлиять и на его эффективность и безопасность.

В 2014 г. был выявлен ещё один ген-кандидат [51]. В исследовании, включавшем 191 пациента с хроническими формами крапивницы, было показано влияние полиморфизма rs11673309 гена рецептора компонента С5а комплемента С5АР1 на эффективность терапии Н1-антигистаминами препаратами 2-го поколения.

Список всех генов-кандидатов с указанием полиморфного маркера указан в табл. 1.

Заключение

Таким образом, профиль эффективности и безопасности Н1-антигистаминами препаратов остаётся предметом дебатов. В литературе имеются множественные противоречивые данные в отношении их седативного, антихолинергического и кардиотоксического эффектов. Кроме того, имеет место широкая вариабельность ответа на терапию этими препаратами, при этом остаётся группа пациентов, толерантная к терапии данными препаратами даже в высоких дозах. Вариабельность эффективности и безопасности воздействия антигистаминных препаратов 2-го поколения может быть связана со многими факторами, среди

которых аффинность и селективность к Н1-рецепторам, активность метаболизирующих эти препараты ферментов, активность белков-транспортёров, субстратами которых данные препараты являются, а также другие факторы, приводящие к индивидуальной чувствительности пациентов к препаратам на этапах их адсорбции, распределения в тканях, метаболизма и выведения. Таким образом, механизм такой вариабельной эффективности и безопасности терапии блокаторами Н1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения вызывает множество вопросов и требует дальнейшего более подробного изучения взаимосвязи фармакокинетических, фармакодинамических и фармакогенетических особенностей антигистаминных препаратов, что может иметь немалое значение в решении вопросов их эффективности и безопасности у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями. Генетические особенности пациентов могут оказать помощь как в непосредственном выборе того или иного антигистаминного препарата в зависимости от его фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, а также в подборе дозы лекарственного препарата, способствуя эффективности терапии и снижению риска развития нежелательных лекарственных реакций, в частности такие исследования будут полезны в прогнозировании выбора препарата у пациентов, страдающих хроническими формами крапивницы, где, согласно мировым рекомендациям, при неэффективности стандартных доз блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения, рекомендовано их двукратное и четырёхкратное увеличение [2].

Таблица 1

Гены-кандидаты, полиморфизмы которых могут оказывать влияние на эффективность и безопасность антигистаминных препаратов

Ген	Полиморфизм	Rs	Комментарии
CYP3A5	*3 689-1G>A	rs776746	Экспрессия неактивной формы изофермента. Повышение плазменной концентрации рупатадина [38].
MDR1 (ABCB1)	*8 1236C>T	rs1128503	Снижение экспрессии Р-гликопротеина. Влияние на фармакодинамические и фармакокинетические фексофенадина и рупатадина [18, 38, 39].
	*6 3435C>T	rs1045642	
CYP2D6	*10 100C>T	rs1065852	Снижение активности изофермента CYP2D6. Риск развития гиперсомнии [46, 47].
CRTH2	-466T>C	rs533116	Присутствие мутантного аллеля повышает чувствительность к Н1-антигистаминным препаратам 2-го поколения [48].
FCER1A	159304153A>G	rs2298805	Присутствие аллеля А ассоциировано с лучшим ответом на терапию Н1-антигистаминами препаратами 2-го поколения [49].
SLCO2B1	1457C > T	rs2306168	Снижение транспортной функции полипептида ОАТР2В1 [50].
C5AR1	-1330T/G	rs11673309	Влияние на эффективность терапии Н1-антигистаминами препаратами [51].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Застрожина Анастасия Константиновна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: etc_@bk.ru

ORCID ID: 0000-0002-1622-6456

SPIN-код: 9261-0837

врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Сычѳв Дмитрий Алексеевич

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Zastrozhina Anastasia

Corresponding author

e-mail: etc_@bk.ru

ORCID ID: 0000-0002-1622-6456

SPIN code: 9261-0837

the doctor the allergist-immunologist Children's state polyclinic No. 42 of the Moscow Department of health, Moscow

Sychev Dmitry

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Литература / References

- Bousquet J, Reid J, van Weel C, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy*. 2008 Aug;63(8):990–996. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01642.x
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7): 868–887. DOI: 10.1111/all.12313
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007 May;37(5): 631–650. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02678.x
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2 Suppl):S1–84. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.003
- Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004 Nov 18;351(21):2203–2217. DOI: 10.1056/NEJMra033121
- Woolley RL. Cardiac Actions of Antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:233–252. DOI: 10.1146/annurev.pa.36.040196.001313
- Renwick AG. Metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jul;29 Suppl 3: 116–124.
- Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-Generation Antihistamines. *Drugs*. 1999 Jan;57(1):31–47.
- Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2) LEN position paper. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):459–466. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
- Jauregui I, Ferrer M, Montoro J, et al. Antihistamines in drivers, aircrew and occupations of risk. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23 Suppl 1:27–34.
- Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, et al. Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol*. 1987 Mar;43(3):277–282.
- Гущин И.С. *Антигистаминные препараты. Пособие для врачей.* – М.: Авестис Фарма; 2000. [Gushchin IS. *Antigistaminnyye preparaty. Posobie dlya vrachej.* Moscow: Aventus Pharma; 2000. (In Russ).]
- Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова И.Н., и др. *Антигистаминные препараты в практике детского врача.* Руководство для врачей. – М.: ГОУ ДПУ РМАПО Росздрава; 2001. [Korovina NA, Cheburkin AV, Zaharova IN, et al. *Antigistaminnyye preparaty v praktike detskogo vracha.* Rukovodstvo dlya vrachej. Moscow: GOU DPU RMAPO Roszdrava; 2001 (In Russ).]
- Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // *Российский аллергологический журнал.* – 2009. – № 1. – С.78–84. [Luss LV. Antihistamines in the treatment of allergic and pseudoallergic reactions. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal*. 2009;1:78–84. (In Russ).]
- Ring G, Brockow K, Ollert M, et al. Antihistamines in urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1999 Mar;29 Suppl 1: 31–37.
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/ GA2LEN Task force consensus report: the autologous serum skin test in urticarial. *Allergy*. 2009 Sep;64(9):1256–1268. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x
- Ключарова А.Р. Скороходкина О.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности терапии хронической крапивницы антигистаминными препаратами II поколения // *Практическая Медицина.* – 2012. – 2(57). – С. 204–207. [Klyucharova A.R. Skorohodkina O.V. Comparative evaluation of efficacy and safety in the treatment of chronic urticaria antihistamines preparations II generation. *Prakticheskaya Medicina*. 2012;2(57):204–207. (In Russ).]
- Колхир П.В., Игнатъев И.В., Сычѳв Д.А., и др. Влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеид-Р, на фармакокинетику блокатора H1-гистаминовых рецепторов III поколения фексофенадина // *Аллергология и иммунология.* – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 279а–279. [Kolkhir PV, Ignatiev IV, Sychev DA, et al. Vliyanie nositel'stva genotipov po polimorfnomu markeru S3435T gena MDR1, kodiruyushchego glikoproteid-P, na farmakokinetiku blokatora N1-gistaminovyh receptorov III pokoleniya feksofenadina. *Allergologiya i immunologiya*. 2006;7(3):279a–279. (In Russ).]
- Rodríguez-Gómez SJ, Zamora-Martínez T, Bailador-Andrés C, et al. Severe intrahepatic cholestasis associated with cetirizine (in Spanish). *Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;32(5):383–384. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.175
- Fong DG, Angulo P, Burgart LJ, et al. Cetirizine-induce cholestasis. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Oct;31(3):250–253.
- Abernethy DR, Barbey JT, Franc J, et al. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: both antihistamines are associated with QTc prolongation. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):96–103. DOI: 10.1067/mcp.2001.114230
- Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*. 1998 Apr;138(4):635–638.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011 Mar;66(3):317–330. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
- Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with non-sedating antihistamines: is there evidence for up dosing? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23(3):141–144; quiz 2 p preceding 145
- Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar;125(3):676–682. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.047
- Сычѳв Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., и др. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, для индивидуализации фармакотерапии // *Клиническая Фармакология и Терапия.* – 2005. – 14(1). – С. 1–5. [Sychev DA, Ignatiev IV, Ramenskaya GV, et al. Znachenie polimorfizma gena MDR1, kodiruyushchego glikoprotein-P dlya individualizacii farmakoterapii. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2005;14(1): 1–5. (In Russ).]
- Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств // *Биомедицина.* – 2010. – № 4. – С. 24–32. [Tashenova AI. Transport system glycoproteina-P and pharmacokinetics of generic drugs. *Biomedicine*. 2010;4:24–32. (In Russ).]
- Wessler JD, Grip LT, Mendell J, et al. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 25;61(25):2495–2502. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.058

29. Chen C, Hanson E, Watson JW, et al. P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metab Dispos.* 2003 Mar;31(3):312–318.
30. Chishty M, Reichel A, Siva J, et al. Affinity for the P-glycoprotein efflux pump at the blood-brain barrier may explain the lack of CNS side-effects of modern antihistamines. *J Drug Target.* 2001 Jun;9(3):223–228.
31. Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, et al. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab Dispos.* 1999 Aug;27(8):866–871. DOI: 10.1124/dmd.105.007559
32. Ohashi R, Kamikozawa Y, Sugiura M, et al. Effect of P-glycoprotein on intestinal adsorption and brain penetration of antiallergic agent bepotastine besilate. *Drug Metab Dispos.* 2006; May;34(5):793–799. DOI: 10.1124/dmd.105.007559
33. Polli JW, Baughman TM, Humphreys JE, et al. P-glycoprotein influences the brain concentrations of cetirizine (Zyrtec), a second-generation non-sedating antihistamine. *J Pharm Sci.* 2003 Oct;92(10):2082–2089. DOI: 10.1002/jps.10453
34. Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, et al. Evaluation of the interaction of loratadine and desloratadine with P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 2001 Aug;29(8):1080–1083.
35. Omote H, Al-Shawi MK. Interaction of transported drugs with the lipid bilayer and P-glycoprotein through a solvation exchange mechanism. *Biophys J.* 2006 Jun 1;90(11):4046–4059.
36. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, et al. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene.* 2003 Oct 20;22(47):7468–7485. DOI: 10.1038/sj.onc.1206948
37. Yi SY, Hong KS, Lim HS, et al. A variant 2677a allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Nov;76(5):418–427.
38. Xiong Y, Yuan Z, Yang J, et al. CYP3A5*3 and MDR1 C3435T are influencing factors of inter-subject variability in rupatadine pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016 Apr;41(2):117–124. DOI: 10.1007/s13318-014-0236-3
39. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Azzam SI, et al. The role of multidrug resistance-1 (MDR1) variants in response to fexofenadine among Jordanians. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 Nov;51(11):880–887. DOI: 10.5414/CP201968
40. Conen S, Theunissen EL, Vermeeren A, et al. The role of P-glycoprotein in CNS antihistamine effects. *Psychopharmacology (Berl.).* 2013 Sep;229(1):9–19. DOI: 10.1007/s00213-013-3075-z
41. Lewis DFV. *Guide to cytochromes P450. Structure and function.* London and New York: Taylor & Francis; 2001.
42. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol.* 2008 Oct;82(10):667–715. DOI: 10.1007/s00204-008-0332-8
43. *Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР Медиа; 2007. [Klinicheskaya farmakogenetika: Uchebnoe posobie. Ed by VG Kukes, NP Bochkov. Moscow: GEOTAR Media; 2007. (In Russ).]*
44. *Кинетика и динамика пребывания токсических соединений в организме: учебное пособие / В.А. Вавилин и др.; Федеральное агентство по образованию, Новосибирский гос. ун-т, Фак. естественных наук, Каф. химии окружающей среды, Ин-т молекулярной биологии и биофизики СО РАМН. — Новосибирск: Новосибирский гос. ун-т; 2008. [Kinetika i dinamika prebyvaniya toksicheskikh soedinenij v organizme: uchebnoe posobie / VA. Vavilin i dr.; Federal'noe agentstvo po obrazovaniyu, Novosibirskij gos. un-t, Fak. estestvennyh nauk, Kaf. himii okruzhayushchej sredy, In-t molekulyarnoj biologii i biofiziki SO RAMN. — Novosibirsk: Novosibirskij gos. un-t; 2008. (In Russ).]*
45. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochrome P450. *Lancet.* 2002 Oct 12;360(9340):1155–1162. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11203-7
46. Yin OQ, Shi XJ, Tomlinson B, et al. Effect of cyp2d6*10 allele on the pharmacokinetics of loratadine in chinese subjects. *Drug Metab Dispos.* 2005 Sep;33(9):1283–1287. DOI: 10.1124/dmd.105.005025
47. Saruwatari J, Matsunaga M, Ikeda K, et al. Impact of CYP2D6*10 on H1-antihistamine-induced hypersomnia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Dec;62(12):995–1001. DOI: 10.1007/s00228-006-0210-3
48. Palikhe NS, Kim S, Ye Y, et al. Association of CRTH2 gene polymorphisms with the required dose of antihistamines in patients with chronic urticarial. *Pharmacogenomics.* 2009 Mar;10(3):375–383. DOI: 10.2217/14622416.10.3.375
49. Guo A, Zhu W, Zhang C, et al. Association of FCER1A genetic polymorphisms with risk for chronic spontaneous urticaria and efficacy of nonsedating H1-antihistamines in Chinese patients. *Arch Dermatol Res.* 2015 Mar;307(2):183–190. DOI: 10.1007/s00403-014-1525-z
50. Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, et al. The effects of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet Genomics.* 2011 Feb;21(2): 84–93.
51. Yan S, Chen W, Wen S, et al. Influence of component 5a receptor 1 (C5AR1) -1330T/G polymorphism on nonsedating H1-antihistamines therapy in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci.* 2014 Dec;76(3):240–295. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.09.012