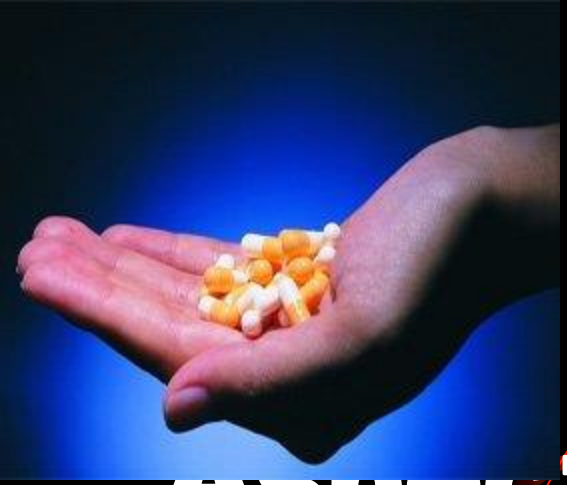
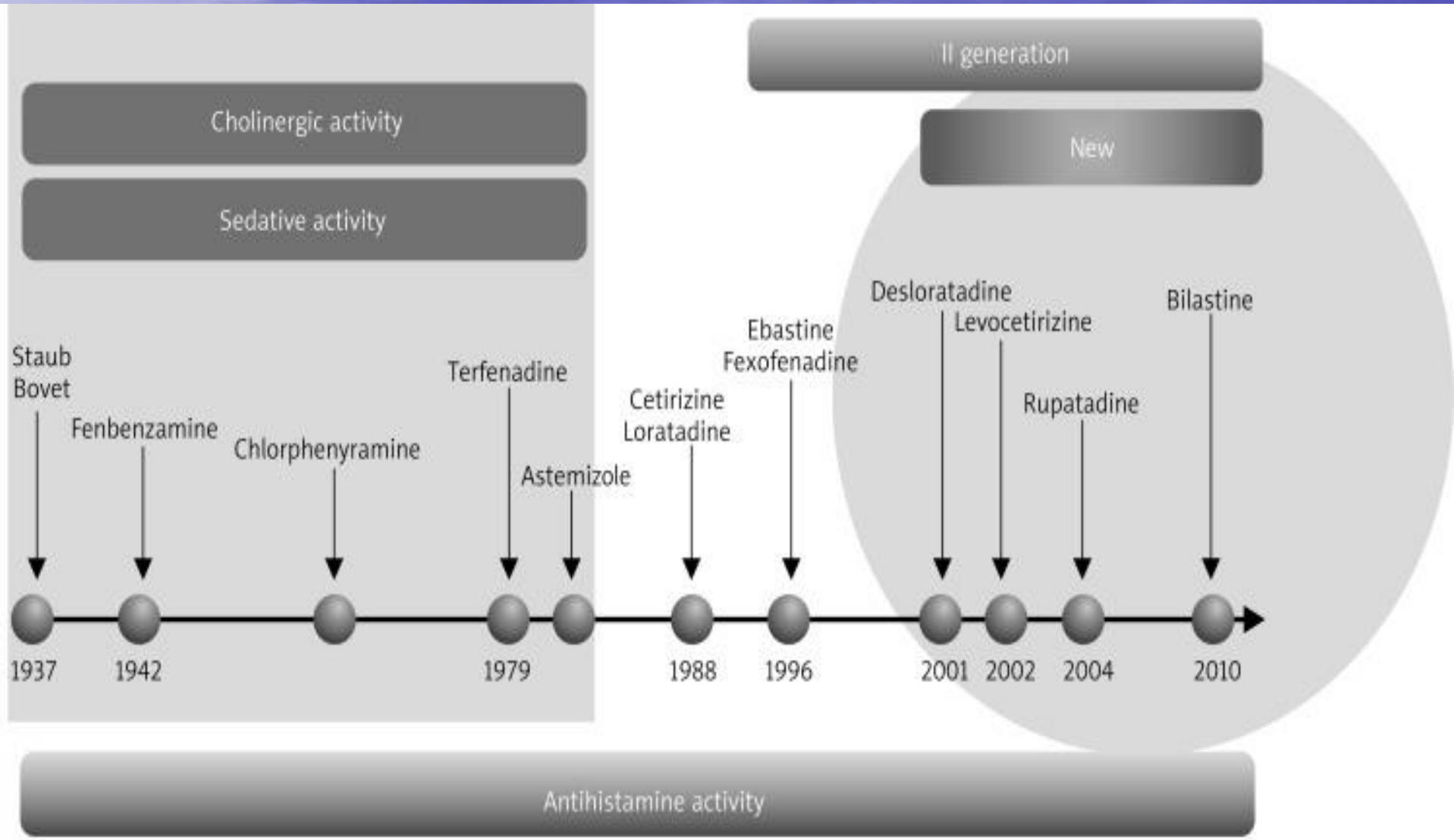


Aspecte de utilizare clinică a H1-antihistaminicelor

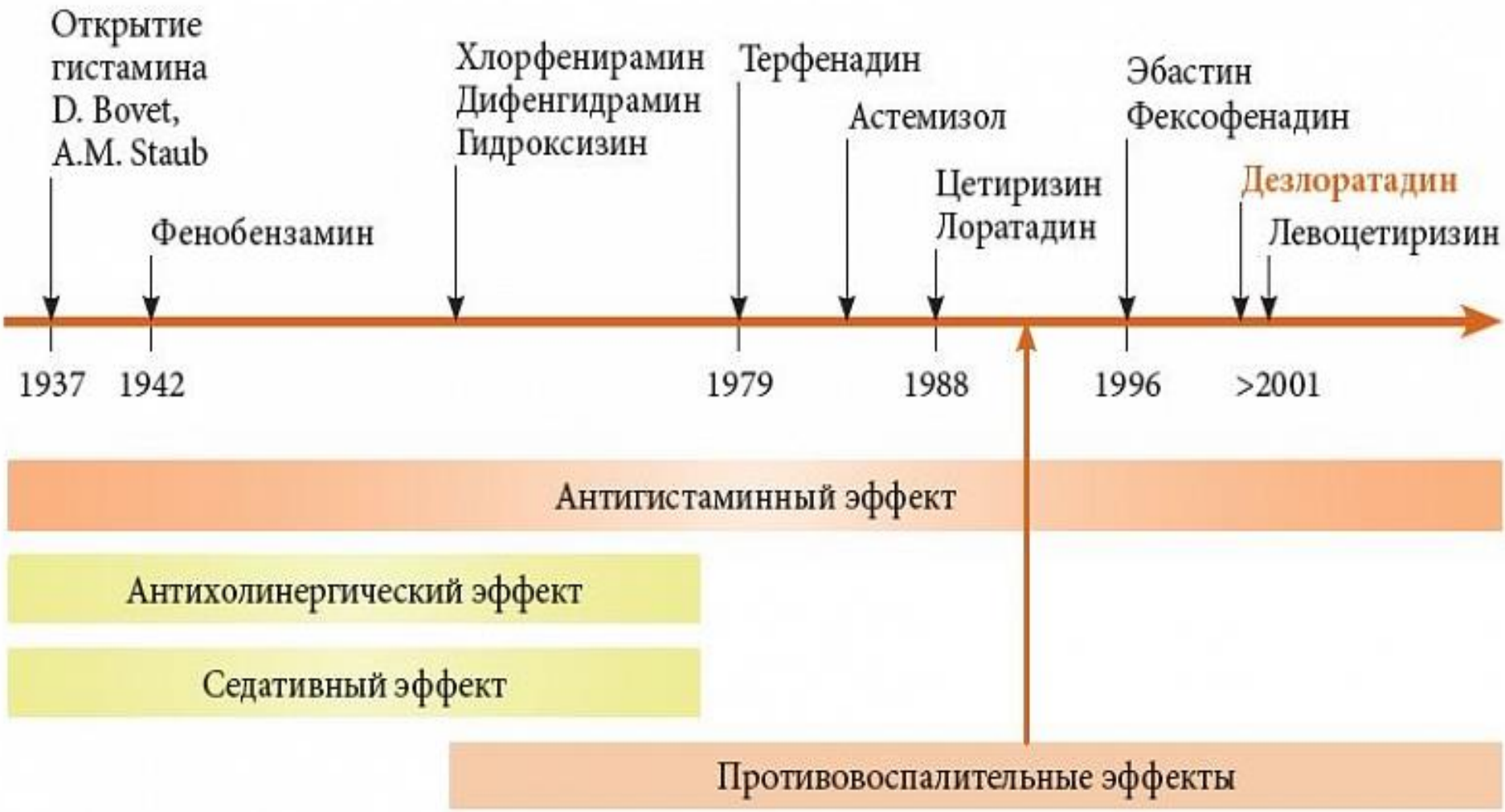
Bacinschi Nicolae

dr.hab.şt.med., profesor universitar

Evoluţia H1-antihistaminicelor



Evoluţia H1-antihistaminicelor



Antihistaminice sistemice (Vidal 2017)

R06AA aminoalchile

- **R06AA01 Bromazine**
- **R06AA02 Diphenhydramine**
- **R06AA04 Clemastine**
- **R06AA06 Chlorphenoxamine**
- **R06AA07 Diphenylpyraline**
- **R06AA08 Carbinoxamine**
- **R06AA09 Doxylamine**
- **R06AA52 Difenhidramina în combinaţie**
- **R06AA54 Clemastina în combinaţie**
- **R06AA56 Clorfenoxamina în combinaţie**
- **R06AA57 Difenilpiralina în combinaţie**

R06AB alchilamine

- **R06AB01 Brompheniramine**
- **R06AB02 Dexchlorpheniramine**
- **R06AB03 Dimetindene**
- **R06AB04 Chlorphenamine**
- **R06AB05 Pheniramine**
- **R06AB06 Dexbrompheniramine**
- **R06AB07 Talastine**
- **R06AB51 Bromfeniramina în combinaţie**
- **R06AB52 Dexclorfeniramina în combinaţie**
- **R06AB54 Clorfeniramic în combinaţie**
- **R06AB56 Dexbromfeniramina în combinaţie**

Antihistaminice sistemice (Vidal 2017)

R06AC etilendiamine

- **R06AC01 Mepyramine**
- **R06AC02 Histapyrrodine**
- **R06AC03 Chloropyramine**
- **R06AC04 Tripelennamine**
- **R06AC05 Methapyrilene**
- **R06AC06 Thonzylamine**
- **R06AC52 Histapirsodina în combinaţie**
- **R06AC53 Cloropiramina în combinaţie**

R06AD Fenotiazine

R06AD01 Alimemazine
R06AD02 Promethazine
R06AD03 Thiethylperazine
R06AD04 Methdilazine
R06AD05 Hydroxyethylpromethazine
R06AD06 Thiazinam
R06AD07 Mequitazine
R06AD08 Oxomemazine
R06AD09I sothipendyl
R06AD52 Prometazina în combinaţie
R06AD55 Hidroxietilprometazina în combinaţie

Antihistaminice sistemice (Vidal 2017)

Рис. 1. Атопический дерматит в стадии обострения

R06AE Piperazine

- **R06AE01Buclizine**
- **R06AE03Cyclizine**
- **R06AE04Chlorcyclizine**
- **R06AE05Meclozine**
- **R06AE06Oxatomide**
- **R06AE07Cetirizine**
- **R06AE09Levocetirizine**
- **R06AE51Buclizina în combinaţii**
- **R06AE53Ciclizina în combinaţie**
- **R06AE55Meclozina în combinaţie**
- **R06AKCombinaţii ale antihistaminicelor**

Antihistaminice sistemice (Vidal 2017)

R06AXdiverse structuri

- **R06AX01 Bamipine**
- **R06AX02 Cyproheptadine**
- **R06AX03 Thenalidine**
- **R06AX04 Phenindamine**
- **R06AX05 Antazoline**
- **R06AX07 Triprolidine**
- **R06AX08 Pyrrobutamine**
- **R06AX09 Azatadine**
- **R06AX11 Astemizole**
- **R06AX12 Terfenadine**
- **R06AX13 Loratadine**
- **R06AX15 Mebhydrolin**
- **R06AX16 Deptropine**
- **R06AX17 Ketotifen**
- **R06AX18Acrivastine**

R06AX19 Azelastine
R06AX21 Tritoqualine
R06AX22 Ebastine
R06AX23 Pimethixene
R06AX24 Epinastine
R06AX25 Mizolastine
R06AX26 Fexofenadine
R06AX27 Desloratadine
R06AX28 Rupatadine
R06AX31 Quifenadine
R06AX32 Sequifenadine
R06AX53 Tenalidina în combinaţii
R06AX58 Pirobutamina în combinaţie

Lista OTC H1-antihistaminice

- Cloropiramina – compr.
- Clemastina – compr.
- Cetirizina – compr., sirop, picături orale
- Desloratadina - compr., sirop, picături orale;
- Levocetirizina - compr., picături orale;
- Dimetinden – gel;
- Dimetinden +fenilefrina – aerosol, soluţie;
- Paracetamol+feniramina sau clorfeniramina sau+bromfeniramina + fenilefrina sau pseudoefedrina

Таблица 1

Безрецептурные антигистаминные препараты I поколения, зарегистрированные на территории Украины

Класс	Международное названия
Алкиламины	Диметинден
Этаноламины	Клемастин
Этилендиамины	Хлоропирамин
Хинуклидилы	Хифенадин
Другие	Мебгидролин

Таблица 2

Безрецептурные антигистаминные препараты II поколения, зарегистрированные на территории Украины

Класс	Международное название
Алкиламины	Акривастин
Пиперидины	Лоратадин,Эбастин

Clasificarea H1-antihistaminicelor

I generaţie

- **Etilendiamine -** cloropiramină feniramină clorfeniramină bromfeniramină
- **Etanolamine** - difenhidramină clemastină clorfenoxamină
- **Fenotiazine** - prometazină alimemazină
- **Alchilamine** - mebhidrolină quifenadină
- **Piperazine** - hidroxizină ciclizină meclozină oxatomidă
- **Piperidine** - bamipină azatadină
- Diverse - ciproheptadină dimebon

II generaţie

- acrivastină mequitazină cetirizină astemizol loratadină
- levocabastină azelastină ebastină terfenadină

III generaţie

- Levocetirizină, desloratadină fexofenadină bilastina
- Rupatadina sequifenadina norastemizol

I generaţie

- **Difenhidramina** (**Dimedrol**, **Benadryl**)
- **Clemastina** (**Tavegyl**)
- **Mebhidrolina** (**Diazolin, Omeril**)
- **Prometazina** (**Pipolphen**, **Diprazin**)
- **Feniramin**a (**Avil**)
- **Cvifenadina** (**Phencarol**)
- **Cloropiramina** (**Suprastin**)
- **Bamipina** (**Soventol**, мазь)
- **Dimetinden** (**Fenistil**)

Cu efect antiserotoninic

- **dimebon** (**Dimebone**)
- **setastina** (**Loderix**)
- **ciproheptadina** (**Peritol, trometamol**)
- **ketotifen** (**Zaditen** etc.)

II –III generaţie

Acrivastina (**Semprex**)
Astemizol (**Hismanal, Histalong, Astemisan, Astelong**)
Terfenadina (**Trexyl**, **Teridin**, **Tofrin**)
Fexofenadina (**Telfast**)
Loratadina (**Claritine**)
Cetirizina (**Zyrtec**)
desloratadina (**erius**, alergostop,depot, desal, claramax,*clarinex,larinex, loratec, etc.*)
Ebastina (**Kestine**)
Acelastina (**Allergodil**)
Levocarbastina (**Histimet**)

Clasificarea H1-antihistaminicelor

A. Scurtă durată – 3-6 ore

- cloropiramină difenhidramină dimenhidrinat clorfeniramină bromfeniramină ciclizină prometazină ciproheptadină

B. Medie – 6-12 ore

- alimemazină quifenadină acrivastină bamipină azatadină clorfenoxamină feniramină

C. Lungă – 12-24 ore

- clemastină mequitazină meclozină azelastină cetirizină
- levocabastină loratadină terfenadină

D. Ultralungă > 24 ore

- Astemizol mebhidrolină ebastinălevocetirizină, desloratadină

Efectele H1-antihistaminicelor

- **Antialergic**– prin blocarea H1-histaminoreceptorilor înlătură efectele histaminei în reacţiile alergice de tip imediat cu atât mai efectiv cu cât este mai important rolul mediatorului. Mai marcată este acţiunea în manifestările cutanate prin înlăturarea pruritului şi edemelor.
- **Sedativ şi hipnotic**– cauzat de blocarea H1- şi M-receptorilor din SNC. Este mai manifest la preparatele de I generaţie şi poate fi folosit în scopuri terapeutice, deşi deseori survine ca nedorit.

Predominarea efectelor

- **1. Sedativ**
- ***Marcat*** ***– Difenhidramină Prometazină Clorfenoxamină Bamipină***
- ***Moderat*** ***– Clemastină Dimetinden Alimemazină Oxatomidă Azatadină Dimebon***
- ***Slab*** ***– Cloropiramină Acrivastină Clorfeniramină Ciclizină Meclozină Feniramină Antazolină Bromfeniramină***
- ***Absent*** ***– Mequitazină Astemizol Loratadină Terfenadină Cetirizină*** **Levocetirizină, desloratadină fexofenadină**

Particularităţile de acţiune ale H1-antihistaminicelor asupra SNC:

- **Dereglarea funcţiei SNC are loc chiar la doze mici recomandate de producător (25 mg difenhidramină, 10 mg prometazină, 4 mg clorfeniramină etc.);**
- **Acţiunea h1-AH I generaţie este similară alcoolului şi preparatelor cu acţiune sedativă (benzodiazepine etc.) precum şi potenţiază efectele lor;**
- **Administrarea înainte de somn nu asigură întreruperea sau diminuarea dereglărilor funcţionale în ziua următoare deoarece H1-AH I generaţie au un T0,5 mare cu sindrom de postacţiune a doua zi;**
- **Unele categorii de persoane sunt mai succeptibile la acţiunea H1-AH – femeile, vârstinicii, persoanele cu masa corporală mică, persoanele cu disfuncţii hepatice, renale sau maladii ale SNC în anamneză;**
- **Toleranţa la efectul sedativ sau dereglările psihomotorii nu poate fi constatată întotdeauna.**
- **Influenţa negativă a H1-AH I generaţie asupra funcţiilor cognitive se manifestă prin capacitatea de asimilare a informaţiei, dereglarea atenţiei, gândirii, memoriei, proceselor analitic sintetice, activitatea psihomotorie, posibiliotatea prognozării ce pot contribui la diminuarea activităţii intelectuale, dezadaptare socială şi calităţii vieţii (importantă la adulţi şi copii).**

Efectul M-colinoblocant

- Benefic pentru înlăturarea pruritului şi erupţiilor cutanate din dermatozele pruriginoase, reacţiile alergice acute, reacţiile toxice la alimente, medicamente, înţepături de insecte;
- Nedorit (efecte de tip atropinic centrale şi periferice) îndeosebi la pacienţii vârstnici cu maladii concomitente (glaucom, hiperplazia sau adenom prostatei, BPOC etc)

Predominarea efectelor

- **M-colinoblocant (anticolinergic)**
- Marcat – Carbinoxamină Clorfenoxamină
  Difenhidramină Bromfeniramină
  Prometazină
- Moderat - Clemastină Clorfeniramină
  Triprolidină Azatadină
- Slab – Dimetinden Alimemazină Ciclizină
  Meclozină Dimebon

Efectele H1-antihistaminicelor

- **Antivomitiv**– cauzat de blocajul H1-receptorilor din centrul vomei şi nucleele vestibulare, precum şi a M-colinoreceptorilor. Poate fi important şi efectul sedativ, deoarece ambele sunt caracteristice preparatelor de I generaţie.
- **Antiparkinsonian**– determinat de blocada M-colinoreceptorilor centrali şi periferici.

Efectele H1-antihistaminicelor

- **Anestezic local**– cauzat de blocarea participării histaminei la perceperea durerii şi pruritului la nivelul terminaţiunilor nervoase.
- **Alfa-adrenoblocant**– caracteristic pentru derivaţii fenotiazinici prin blocarea α-adrenoreceptorilor, îndeosebi la administrarea i/v, cu micşorarea presiunii arteriale.
- **Ganglioblocant**– blocada ganglionilor vegetativi, tipic pentru difenhidramină şi manifestat prin diminuarea tonusului organelor cu musculatură netedă.
- **Hipotermic**– posibil, este de origine centrală.
- **Orexigen**– efect central H1-antihistaminic (ciproheptadina).

Predominarea efectelor

4. Antivomitiv

- **Marcat –** Prometazină Difenhidramină
  Meclozină Ciclizină
- **Slab** - Clemastină Tripelemanimă
  Carbenoxamină

3. Anestezic local

Marcat – Difenhidramină Prometazină

Moderat – Mepiramină Bamipină Antazolină

Slab - Tripelenamină Dimebon

Indicaţiile H1-antihistaminicelor

I Ca antialergice în reacţiile alergice de tip imediat

- **edem angioneurotic – formele uşoare şi de gravitate medie, iar în cele grave ca adjuvante;**
- **urticarie, prurit cutanat;dermatite alergice, atopice şi de contact;**
- **neurodermită;**
- **rinite şi conjunctivite alergice;**
- **reacţii alergice sistemice acute (şoc anafilactic, astm bronşic etc) – eficacitate redusă datorită rolului mic al histaminei în patogenia acestora;**
- **reacţii alergice la medicamente:pentru înlăturarea reacţiilor cutanate ca efecte adverse ale medicamentelor;**
- **pentru preîntâmpinarea efectelor histaminei eliberate la utilizarea unor preparate (morfina, tubocurarina etc);**
- **reacţii alergice cutanate la înţepăturile insectelor sau la contactul cu unele plante (urzica etc);**
- **în afecţiunile pielii şi ţesuturilor moi (traume, combustii etc) pentru înlăturarea efectelor histaminei.**

Indicaţiile H1-antihistaminicelor

II Ca antivomitive:

- **profilaxia cinetozelor;**
- **boala Menier;**
- **ameţeli de origine vasculară;**
- **voma gravidelor;**
- **voma produsă de medicamente (analgezicele opioide şi anestezicele generale);**
- **în asociere cu dopaminoblocantele pentru micşorarea efectelor adverse.**

III Ca sedative şi hipnotice:

- **dereglările somnului, îndeosebi-a instalării somnului (adormirii);**
- **premedicaţie pre- şi intraoperatorie;**
- **potenţarea preparatelor cu efect inhibitor asupra SNC (tranchilizantelor, neurolepticelor, analgezicelor, anestezicelor generale etc);**
- **febră şi hipertermie.**

IV Ca orexigene:

- **pentru stimularea apetitului.**

Avantajele H1-histaminoblocantelor (generația I):

- posibilitatea administrării enterale și parenterale;
- cuparea reacțiilor alergice de tip imediat (când este necesară administrarea parenterală);
- tratamentul dermatitelor pruriginoase. Pruritul extenuant des este cauza insomniilor și diminuarea calității vieții. În aceste cazuri este pozitiv efectul sedativ a lor.
- utilizarea în premedicație (diminuă eliberarea histaminei de origine nealergică).
- terapia simptomatică a IRVA (diminuiază rinoreia și pruritul nazal, strănutul etc.)
- urticarie colinergică.
- cost redus

Dezavantajele H1-histaminoblocantelor (generația I):

- legătură incompletă cu receptorii H 1-histaminergici, din aceste considerente sunt necesare doze mari.
- efectele secundare nu permit atingerea concentrațiilor mari ale acestor medicamente în sânge, suficiente pentru blocarea receptorilor H1-histaminici.
- efect de scurtă durată (necesitatea adnimistrării de 3 ori pe zi).
- tahifilaxia (necesar utilizarea consecutivă a antihistaminicelor din diverse grupe fiecare 2 săptămîni).
- efect sedativ marcat.
- potențarea acțiunii alcoolului.
- efecte adverse și contraindicații la administrare.

Clasificarea preparatelor antihistaminice din generția II

- **Piperidinimidazoli** — **Astemizol (hismanal)**
  Norastemizol
  Azelastina (Alergodil)
- **Triprolidine** — **Acrivastina (Semprex)**
- **Azatidine** — **Loratadina (Claritin)**
  Mebhidrolina (Diazolin)
- **Piperidine** — **Terfenadina (Trexil, Bronal)**
  Dimetinden (Fenistil)
- **Oxipiperidine** — **Ebastina (Kestin)**
- **Benzimidazoli** — **Mizolastina, Epinastina**
  Levocabastina (Histimet)
- **Bamipina** (înțepături, arsuri, digerături)
- **Oxatomid** (Tinset)

Avantajele H1-histaminoblocantelor (generația II):

- specificitate și afinitate mare pentru receptorii H1-histaminergici în absența influenței asupra receptorilor serotoninici și M-colinergici.
- debut rapid a efectului clinic.
- durata efectului antihistaminic (până la 24 de ore).
- efect sedativ minim pronunțat în cazul utilizării în doze terapeutice.
- practic nulă tahifilaxia în cazul administrării îndelungate.

Dezavantajele H1-histaminoblocantelor (generaţia II):

- **Abilitatea de a bloca canale de potasiu a celulelelor sistemului de conducere al inimii, care este însoțită de prelungirea intervalului QT și aritmii cardiace (tahicardie ventriculară tip "pirueta").**
- **Riscul de dezvoltare a efectului cardiotoxic se va majora în cazul asocierii lor cu antimicoticele (ketoconazol şi itraconazol),**
- **macrolidele (eritromicină şi claritromicină). Macrolidele şi preparatele antimicotice posedă capacitatea de a inhiba activitatea enzimelor citocromului P-450, ca rezulta are loc cumularea antihistaminicelor la nivelul miocardului. De asemenea macrolidele au acţiune directă de majorare a intervalului QT.**
- **antiaritmice,**
- **antidepresivele (fluoxetină, sertralină şi paroxetină),**
- **în cazul utilizării sucului de greifruct,**
- **de asemenea la pacienţii cu dereglări exprimate a funcţiei hepatice, care fac abuz de alcool, cu dereglări electrolitice, afecţiuni cardiace.**
- **Forme parenterale de livrare nu sunt. Sunt numai forme enterale şi topice.**

Antihistaminice din generția III

- **Desloratadina (Aerius)**
- **Cetirizina (Zirtec)**
- **Levocetirizina (Xizal)**
- **Fexofenadina (Telfast)**

Sunt metaboliţi activi al antihistaminicelor din generaţiile precedente. Nu posedă efecte sedative şi cardiotoxice. Unele sunt incluse în lista preparatelor OTC (fără prescripţie medicală).

Reacţiile adverse ale H1-antihistaminicelor

- **Sedativ-hipnotic**:somnolenţă, slăbiciune, micşorarea atenţiei şi capacităţii de muncă, ataxie,uneori, mai ales la copii, poate fi nelinişte, anxietate, excitaţie, confuzie, halucinaţii şi convulsii;
- Potenţează efectele preparatelor cu acţiune inhibitoare asupra SNC (analgezice, anxiolitice, alcoolului);
- Adolescenţii asociază H1-AH cu alcoolul (difenhidramina 3 compr.) pentru a obţine o stare de ebrietate până la un delir (efect toxic). Alcoolul creşte absorbţia Z1-AH

Reacţiile adverse ale H1-antihistaminicelor

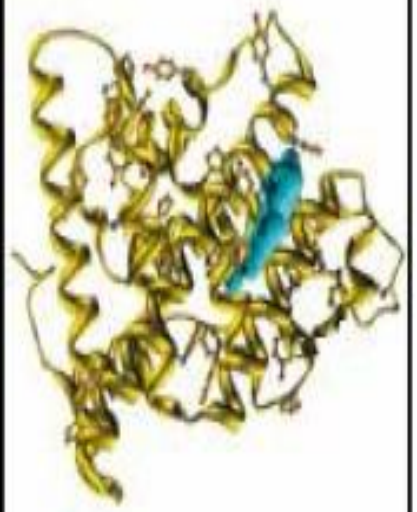
- M-colinoblocant periferic:uscăciune în gură;dereglări dispeptice (constipaţie etc.);creşterea viscozităţii secreţiilor laringiene şi bronşice;tahicardie;creşterea presiunii intraoculare;retenţia urinei
- Hipotensiune arterială
- Efecte iritante ale mucoasei gastrice cu greaţă, dureri în epigastru, dispepsie.

Reacţiile adverse ale H1-antihistaminicelor

- Efect cardiotoxic cu creşterea intervalului Q-T, lărgirea undei T, extrasistolii ventriculare polimorfe şi tahicardie (torsades de pointes);
- Reacţii alergice – dermatite, febră, fotosensibilizare.
- Dereglări hematopoetice – leucopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică (rar).
- Toleranţă –se dezvoltă la a 5-7 zi pentru preparatele de I generaţie, când pot surveni reacţii alergice;
- Mutagenitate – dezvoltare în condiţii experimentale a melanomului şi fibrosarcomei.

Reacţiile adverse ale H1-histaminoblocantelor

Selectivity of receptors



Liver metabolizm

Cardiac effect

Sedation Action on CNS

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU H1-ANTIHISTAMINICE

Tabloul clinic

- **Doza toxică pentru maturi – 0,5-2 g (la copii 0,1-0,5 difenhidramină, 2-3 compr. prometazină).**
- **În patogenie – dereglări ale SNC şi vegetativ, asemănătoare cu cele din intoxicaţia cu atropină.**
- **Evoluţia începe cu excitarea SNC, până la convulsii, apoi rapid se dezvoltă depresia cu starea de comă.**
- **La administrarea per os – peste 1- 8 ore (la copii deja peste 10-20 min cu max peste 1 oră) apar: cefalee, ameţeli, greaţă, uneori vomă, sete, uscăciune în gură, hipertermie, pielea palidă, stare agitată de durată scurtă cu tremor, dereglări de coordonare, hiperreflexie,**
- **PA mai întâi se măreşte, iar apoi se micşorează până la colaps,**
- **convulsii tonico-clonice (difenhidramina se metabolizează cu formarea ac.difenilmetoxiacetic care se cuplează cu glutamatul, isr complexul format responsabil de convulsii),**
- **halucinaţii.În faza de depresie:**
- **slăbiciune, somnolenţă,,**
- **midriază;**
- **fibrilaţii musculare (ale feţei şi membrelor superioare).**
- **conştiinţa neclară până la pierderea ei;starea de comă cu dereglarea respiraţiei**

Antihistaminicele în sarcină

Datele sunt contradictorii:

- **I gneraţie: pot fi folosite în trimstru II-III (cloropiramina, clemastina difenhidramina,),sau contraindicate (prometazina);**
- **II generaţie: loratadina, azelastina (după risc/beneficiu); astemizol (efecte toxiceşi teratigene);**
- **III generaţie: cetirizina, desloratadina, fexofenadina (risc/beneficiu);**
- **Sunt în componenţa multor preparate combinate (în IRVA) eliberate fără reţete (clorfeniramina etc.):**

Antihistaminice

- Nu exista studii adecvate in sarcina, nu se cunosc efectele asupra fatului
- Cetirizina
- Loratadina (efect teratogen pe animale, dar experienta clinica mare, fara efecte teratogene raportate)
- In timpul alaptarii – iritabilitate la copil

UMF

Antihistaminicele în sarcină

- **După inidcaţii stricte:** difenhidramina (dimedrol), mebhidrolina (diazolina),loratadina (claritin), cetirizina (zirtec);
- **Permise în caz de beneficu,** riscul nu se exclude cvifenadina (fencarol), fexofanadina (telfast);
- **Contraindicate absolut** (risc de efecte tosice la făt): terfenadina (trexil), astemizol (hismanal), ketotifen desloratadina (erius);
- **În cazuri de urgenţă după indicaţii vitale**: cloropiramina (suprastina), prometazina (pipolfen), clemastina (tavegil). – pot fi administrate şi parenteral şi se elimină rapid

Preparatele antihistaminice în timpul lactaţiei

- **Cantităţi importante ale unor preparate persistă în laptele matern.**
- **Deşi nu sunt date despre influenţa negativă se recomandă a evita folosirea cetirizinei, ciporheptadinei, desloratadinei, loratadinei şi hidroxizinei**
- **a exclude ketotifenul**
- **Clemastina provoacă efecte nedorite la sugari**

Interacțiuni ale H1-antihistaminicelor

- **Blocante H1-histaminergice (generația I) potențează acțiunea sedativelor, antiparkinsonienelor, tranchilizantelor, neurolepticelor și hipnoticelor, analgezicelor opioide și non-opioide, inhibitorilor de monoaminoxidaze, M-colinoblocantelor și alcoolului.**
- **În cazul utilizării îndelungate a aceste medicamente reduc eficiența steroizilor, anticoagulantelor, fenilbutazonei și altor medicamente care sunt supuse metabolismului hepatic.**

Concentrația blocantelor H1-histaminergice (generație II) în sânge va crește, în asocierea cu următoarele preparate:

- **antibiotice - macrolide (eritromicină, claritromicină, oleandomicină etc.).**
- **antifungice (fluconazol, itraconazol, ketoconazol,**

Interacțiuni ale H1-antihistaminicelor

Riscul de prelungirea în timp a intervalului QT va creste în cazul asocierii H1-histaminoblocantelor (generația II) (astemizol, terfenadină, ebastină), cu următoarele medicamente:

- **medicamente antiaritmice (chinidină, sotalol, disopiramidă).**
- **medicamente psihotrope (fenotiazine, antidepresive triciclice si tetraciclice).**
- **medicamente antibacteriene (eritromicină, pentamidină, trimetoprim, sulfametoxazol).**
- **Interacțiuni semnificative clinic a blocantelor H1-histaminergice (generația III) cu alte medicamente nu au fost identificate.**

"totul ce face medicul trebuie să fie corect şi frumos"

HIPOCRAT

Luke Fildes The Doctor

Лестница в небо находится в сердце, а путь к нему - через дыхание...