

Слайд-лекция №29

Противоаллергические и антигистаминные препараты

- Под термином “антигистаминные препараты” понимают средства, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы, а лекарства, воздействующие на H2-гистаминовые рецепторы (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.), называют H2-гистаминоблокаторами.
- Первые используются для лечения аллергических заболеваний, вторые применяются в качестве антисекреторных средств.

Гистамин

- Гистамин, этот важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 году. Впоследствии его выделили из тканей животных и человека (Windaus A., Vogt W.). Еще позднее были определены его функции:
 - желудочная секреция,
 - нейромедиаторная функция в ЦНС, аллергические реакции,
 - воспаление и др.
 - Спустя почти 20 лет, в 1936 году, были созданы первые вещества, обладающие антигистаминной активностью (BoVet D., Staub A.). И уже в 60-е годы доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину и выделены три их подтипа: H1, H2 и H3, различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде.

Гистамин

- Многочисленные исследования показали что гистамин, воздействуя на рецепторы респираторной системы, глаз и кожи, вызывает характерные симптомы аллергии, а антигистаминные препараты, селективно блокирующие H1-тип рецепторов, способны их предотвращать и купировать.

- Согласно одной из наиболее популярных классификаций, антигистаминные препараты по времени создания подразделяют на препараты первого и второго поколения.
- Препараты первого поколения принято также называть седативными (по доминирующему побочному эффекту) в отличие от неседативных препаратов второй генерации.
- В настоящее время принято выделять и третье поколение: к нему относятся принципиально новые средства — активные метаболиты, обнаруживающие, помимо наивысшей антигистаминной активности, отсутствие седативного эффекта и характерного для препаратов второго поколения кардиотоксического действия .

Классификация

- **Антигистаминные препараты 1-го поколения**

- Дифенгидрамин (димедрол)
- Клемастин (тавегил)
- Хлоропирамин (супрастин)
- Мебгидролин (диазолин)
- Квифенадин (фенкарол)
- Прометазин (дипразин, пипольфен)
- Гидроксизин (атаракс)
- Ципрогептадин (перитол)
- Тримепразин (терален)

Классификация

- **Антигистаминные препараты 2-го поколения**

- Акривастин (семпрекс)
- Астемизол (гисманал)
- Диметинден (фенистил)
- Оксатомид (тинсет)
- Терфенадин (бронал, гистадин)
- **Азеластин (аллергодил)**
- **Левакабастин (гистимет)**
- Мизоластин
- **Лоратадин (кларитин)**
- Эпинастин (алезион)
- **Эбастин (кестин)**
- Бамипин (совентол)

Классификация

- Антигистаминные препараты 3-го поколения
 - Цетиризин (зиртек)
 - Фексофенадин (телфаст)

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- Все они хорошо растворяются в жирах и, помимо H₁-гистаминовых, блокируют также холинергические, мускариновые и серотониновые рецепторы. Являясь конкурентными блокаторами, они обратимо связываются с H₁-рецепторами, что обуславливает использование довольно высоких доз. Для них наиболее характерны следующие фармакологические свойства.

Антигистаминные препараты

первого поколения (седативные).

- **Седативное действие**, определяется тем, что большинство антигистаминных препаратов первой генерации, легко растворяясь в липидах, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с H₁-рецепторами головного мозга. Возможно, их седативный эффект складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Некоторые из них используются как снотворные (доксиламин). Редко вместо седатации возникает психомоторное возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах у детей и в высоких токсических у взрослых). Из-за седативного эффекта большинство лекарств нельзя использовать в период выполнения работ, требующих внимания. Все препараты первого поколения потенцируют действие седативных и снотворных лекарств, наркотических и ненаркотических анальгетиков, алкоголя.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Анксиолитическое действие, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС.**

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Противорвотный и противоукачивающий эффект также, вероятно, связаны с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные (дифенгидрамин, прометазин, циклизин, меклизин) средства уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения.**

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Атропиноподобные реакции, связанные с антихолинэргическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения. Эти свойства обеспечивают эффективность обсуждаемых средств при неаллергическом рините. В то же время они могут усилить обструкцию при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызвать обострение глаукомы и привести к инфравезикальной обструкции при аденоме предстательной железы и др.**

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- Ряд H₁-гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Противокашлевое действие** наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Антисеротониновый эффект, свойственный прежде всего ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени.**

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **α_1 -блокирующий эффект с периферической вазодилатацией, особенно присущий антигистаминным фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.**

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- Местноанестезирующее (кокаиноподобное) действие характерно для большинства антигистаминных средств (возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия). Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин. Вместе с тем они обладают системными хинидиноподобными эффектами, проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Тахифилаксия:** снижение антигистаминной активности при длительном приеме, подтверждающее необходимость чередования лекарственных средств каждые 2-3 недели.
- Следует отметить, что антигистаминные препараты первого поколения отличаются от второго поколения кратковременностью воздействия при относительно быстром наступлении клинического эффекта. Многие из них выпускаются в парентеральных формах. Все вышесказанное, а также низкая стоимость определяют широкое использование антигистаминных средств и в наши дни.

Непрямое назначение антигистаминных препаратов 1-го поколения

- Многие качества, о которых шла речь, позволили занять “старым” антигистаминным средствам свою нишу в области лечения некоторых патологий (мигрень, нарушения сна, экстрапирамидные расстройства, тревога, укачивание и др.), не связанных с аллергией. Немало антигистаминных препаратов первого поколения входит в состав комбинированных препаратов, применяющихся при простуде, как успокаивающие, снотворные и другие компоненты.
- Наиболее часто используются хлоропирамин, дифенгидрамин, клемастин, ципрогептадин, прометазин, фенкарол и гидроксизин.

Хлоропирамин

- Хлоропирамин (супрастин) — один из самых широко применяемых седативных антигистаминных препаратов.
- Обладает значительной антигистаминной активностью, периферическим антихолинергическим и умеренным спазмолитическим действием.
- Эффективен в большинстве случаев для лечения сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита, отека Квинке, крапивницы, атопического дерматита, экземы, зуда различной этиологии; в парентеральной форме — для лечения острых аллергических состояний, требующих неотложной помощи.
- Предусматривает широкий диапазон используемых терапевтических доз.
- Не накапливается в сыворотке крови, поэтому не вызывает передозировку при длительном применении.

Хлоропирамин

- Для супрастина характерно быстрое наступление эффекта и кратковременность (в том числе и побочного) действия.
- При этом хлоропирамин может комбинироваться с неседативными H₁-блокаторами с целью увеличения продолжительности противоаллергического действия.
- Супрастин в настоящее время является одним из самых продаваемых антигистаминных препаратов в России.
- Это объективно связано с доказанной высокой эффективностью, управляемостью его клинического эффекта, наличием различных лекарственных форм, в том числе и инъекционных, и невысокой стоимостью.

Клемастин (тавегил)

- Клемастин (тавегил) — высокоэффективный антигистаминный препарат, сходный по действию с дифенгидраминам. Обладает высокой антихолинергической активностью, однако в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер. Также существует в инъекционной форме, которая может использоваться как дополнительное средство при анафилактическом шоке и ангионевротическом отеке, для профилактики и лечения аллергических и псевдоаллергических реакций. Однако известна гиперчувствительность к клемастину и другим антигистаминным средствам, обладающим сходной с ним химической структурой.

Дифенгидрамин

- Дифенгидрамин, наиболее известный в нашей стране под названием димедрол, — один из первых синтезированных H₁ блокаторов.
- Он обладает достаточно высокой антигистаминной активностью и снижает выраженность аллергических и псевдоаллергических реакций.
- За счет существенного холинолитического эффекта имеет противокашлевое, противорвотное действие и в то же время вызывает сухость слизистых, задержку мочеиспускания.
- Вследствие липофильности димедрол дает выраженную седатацию и может использоваться как снотворное.
- Оказывает значительный местноанестезирующий эффект, вследствие чего иногда применяется как альтернатива при непереносимости новокаина и лидокаина.

Ципрогептадин

- Ципрогептадин (перитол) наряду с антигистаминным обладает значительным антисеротониновым действием. В связи с этим он в основном используется при некоторых формах мигрени, демпинг-синдроме, как средство, повышающее аппетит, при анорексии различного генеза. Является препаратом выбора при холодовой крапивнице.

Прометазин

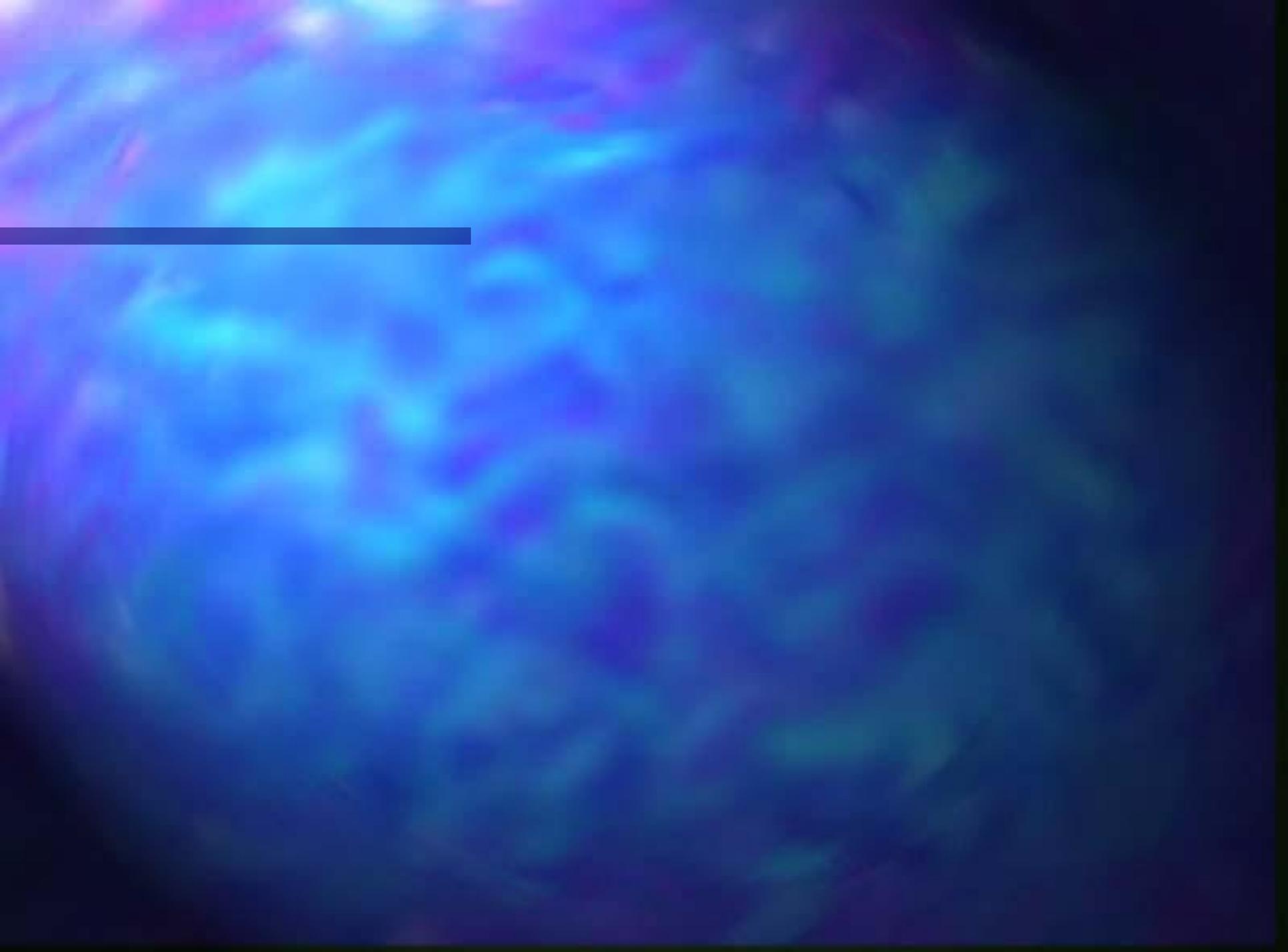
- Прометазин (пипольфен) — выраженное воздействие на ЦНС определило его применение при синдроме Меньера, хорее, энцефалите, морской и воздушной болезни, как противорвотное средство. В анестезиологии прометазин используется как компонент литических смесей для потенцирования наркоза.

Квифенадин

- **Квифенадин (фенкарол)** — обладает меньшей антигистаминной активностью, чем дифенгидрамин, однако характеризуется и меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер, что определяет более низкую выраженность его седативных свойств. Кроме того, фенкарол не только блокирует гистаминовые H₁-рецепторы, но и снижает содержание гистамина в тканях. Может использоваться при развитии толерантности к другим седативным антигистаминным препаратам

Гидроксизин

- Гидроксизин (атаракс) — несмотря на имеющуюся антигистаминную активность, как противоаллергическое средство не используется. Применяется как анксиолитическое, седативное, миорелаксирующее и противозудное средство.



- Таким образом, антигистаминные средства первого поколения, влияющие как на H1-, так и на другие рецепторы (серотониновые, центральные и периферические холинорецепторы, α-адренорецепторы), обладают различными эффектами, что определило их применение при множестве состояний. Но выраженность побочных действий не позволяет рассматривать их как препараты первого выбора при лечении аллергических заболеваний. Опыт, накопленный при их применении, позволил разработать препараты однонаправленного действия — второе поколение антигистаминных средств

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- В отличие от предыдущего поколения они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами, а отличаются избирательностью действия на H₁-рецепторы. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект.
- Наиболее общими для них являются следующие свойства.

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Высокая специфичность и высокое сродство к H₁-рецепторам при отсутствии влияния на холиновые и серотониновые рецепторы.**
- **Быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия. Пролонгация может достигаться за счет высокого связывания с белком, кумуляции препарата и его метаболитов в организме и замедленного выведения.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Отсутствие тахифилаксии при длительном применении.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах. Он объясняется слабым прохождением гематоэнцефалического барьера вследствие особенностей структуры этих средств. У некоторых особенно чувствительных лиц может наблюдаться умеренная сонливость, которая редко бывает причиной отмены препарата.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца. Риск возникновения данного побочного эффекта увеличивается при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми (кетоконазолом и интраконазолом), макролидами (эритромицином и кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином и пароксетином), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Отсутствие парентеральных форм, однако некоторые из них (азеластин, левокабастин, бамипин) имеются в виде форм для местного применения.**

Терфенадин

- Терфенадин — первый антигистаминный препарат, лишенный угнетающего действия на ЦНС. Его создание в 1977 году явилось результатом исследования как типов гистаминовых рецепторов, так и особенностей структуры и действия имеющихся H₁-блокаторов, и положило начало разработке новой генерации антигистаминных препаратов. В настоящее время терфенадин используется все реже, что связано с выявленной у него повышенной способностью вызвать фатальные аритмии, ассоциированные с удлинением интервала QT (*torsade de pointes*).

Астемизол

- Астемизол — один из самых длительно действующих препаратов группы (период полувыведения его активного метаболита до 20 суток). Ему свойственно необратимое связывание с H₁-рецепторами. Практически не оказывает седативного действия, не взаимодействует с алкоголем. Поскольку астемизол оказывает отсроченное воздействие на течение заболевания, при остром процессе его применение нецелесообразно, однако может быть оправданно при хронических аллергических заболеваниях. Так как препарат обладает свойством кумулироваться в организме, возрастает риск развития серьезных нарушений сердечного ритма, иногда фатальных. В связи с этими опасными побочными явлениями продажа астемизола в США и некоторых других странах приостановлена.

Акривастин

- **Акривастин (семпрекс)** — препарат с высокой антигистаминной активностью при минимально выраженном седативном и антихолинергическом действии. Особенностью его фармакокинетики является низкий уровень метаболизма и отсутствие кумуляции. Акривастин предпочтителен в тех случаях, когда нет необходимости постоянного противоаллергического лечения ввиду быстрого достижения эффекта и краткосрочного действия, что позволяет использовать гибкий режим дозирования.

Диметенден

- Диметенден (фенистил) — наиболее близок к антигистаминным препаратам первого поколения, однако отличается от них значительно меньшей выраженностью седативного и мускаринового эффекта, более высокой противоаллергической активностью и длительностью действия.

Лоратадин

Лоратадин (кларитин) — один из самых покупаемых препаратов второго поколения, что вполне объяснимо и логично. Его антигистаминная активность выше, чем у астемизола и терфенадина, вследствие большей прочности связывания с периферическими H₁-рецепторами. Препарат лишен седативного эффекта и не потенцирует действие алкоголя. Кроме того, лоратадин практически не взаимодействует с другими лекарственными средствами и не обладает кардиотоксическим действием.

Нижеследующие антигистаминные средства относятся к препаратам местного действия и предназначены для купирования локальных проявлений аллергии.

Левакабастин

- **Левакабастин** (гистимет) используется в виде глазных капель для лечения гистаминозависимого аллергического конъюнктивита или в виде спрея при аллергическом рините. При местном применении в системный кровоток попадает в незначительном количестве и не оказывает нежелательных воздействий на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы.

Азеластин

- Азеластин (аллергодил) — высокоэффективное средство для лечения аллергического ринита и конъюнктивита. Применяемый в виде назального спрея и глазных капель, азеластин практически лишен системного действия.
- Другое топическое антигистаминное средство — бамипин (совентол) в виде геля предназначен для использования при аллергических поражениях кожи, сопровождающихся зудом, при укусах насекомых, ожогах медуз, обморожениях, солнечных ожогах, а также термических ожогах легкой степени.

Антигистаминные препараты третьего поколения (метаболиты).

- Их принципиальное отличие в том что они являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения. Их главной особенностью является неспособность влиять на интервал QT. В настоящее время представлены двумя препаратами — цетиризином и фексофенадином.

Цетиризин

- Цетиризин (зиртек) — высокоселективный антагонист периферических H₁-рецепторов. Является активным метаболитом гидроксизина, обладающим гораздо менее выраженным седативным действием. Цетиризин почти не метаболизируется в организме, и скорость его выведения зависит от функции почек. Характерной его особенностью является высокая способность проникновения в кожу и, соответственно, эффективность при кожных проявлениях аллергии. Цетиризин ни в эксперименте, ни в клинике не показал какого-либо аритмогенного влияния на сердце.

Фексофенадин

- Фексофенадин (телфаст) представляет собой активный метаболит терфенадина. Фексофенадин не подвергается в организме превращениям и его кинетика не меняется при нарушении функции печени и почек. Он не вступает ни в какие лекарственные взаимодействия, не оказывает седативного действия и не влияет на психомоторную деятельность. В связи с этим препарат разрешен к применению лицам, деятельность которых требует повышенного внимания. Исследование влияния фексофенадина на величину QT показало как в эксперименте, так и в клинике полное отсутствие кардиотропного действия при использовании высоких доз и при длительном приеме. Наряду с максимальной безопасностью данное средство демонстрирует способность купировать симптомы при лечении сезонного аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы.

- Итак, в арсенале врача имеется достаточное количество антигистаминных препаратов с различными свойствами. При этом необходимо помнить, что они обеспечивают лишь симптоматическое облегчение при аллергии. Кроме того, в зависимости от конкретной ситуации можно использовать как различные препараты, так и многообразные их формы. Для врача также важно помнить о безопасности антигистаминных средств.