

АНТИГИСТАМИННЫЕ препараты

Выполнили студенты 271 – в
Неваш К., Дерябина Е.,
Андреева О.

- История создания и применения антигистаминных препаратов начинается с 30-х годов XX столетия и тесно связана со временем (1907), когда был синтезирован гистамин (A. Windaus, W. Vogt) — один из важнейших медиаторов аллергии, выполняющий функцию посредника разнообразных физиологических и патологических реакций.

Определения

- **Антигистаминные препараты** — группа лекарственных средств, осуществляющих конкурентную блокаду рецепторов гистамина в организме, что приводит к торможению опосредуемых им эффектов.

- Термин «аллергия» в 1906 г. ввёл австрийский педиатр К. Пирке для обозначения состояний необычно повышенной реактивности у детей, которые он иногда наблюдал при инфекционных заболеваниях или при сывороточной болезни (от греч. *allos* - другой, иной, не такой, как все).

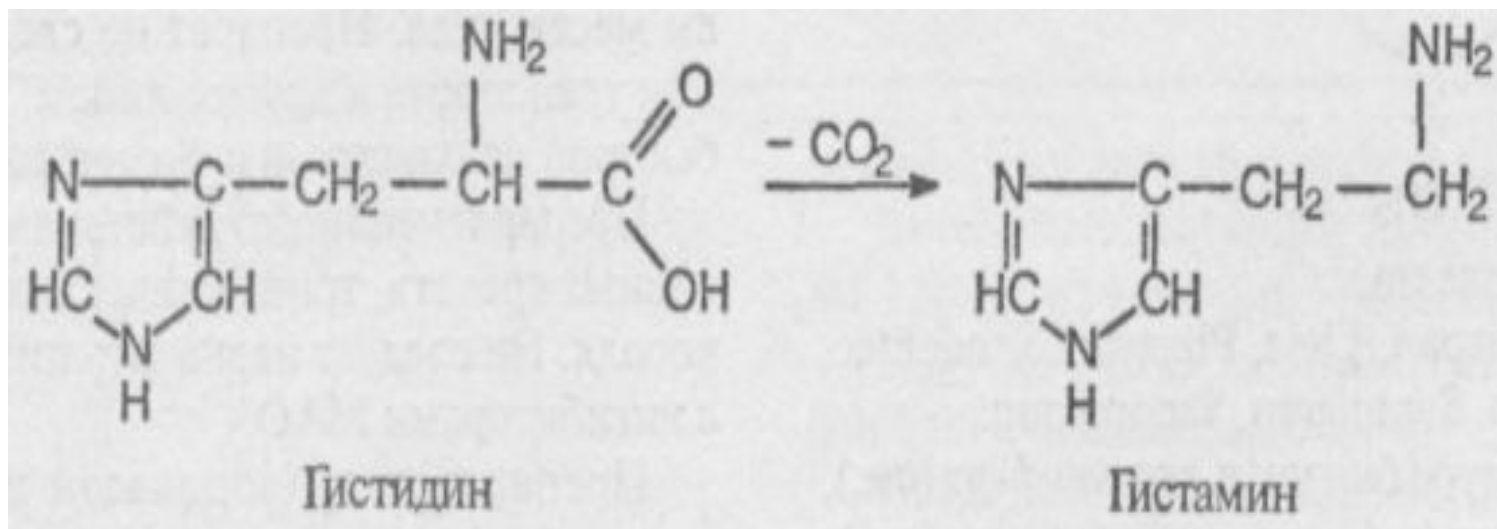
Аллергия — приобретенная повышенная чувствительность организма к экзогенным или эндогенным веществам, обладающим антигенными свойствами. При определенных условиях в организме образуются антитела к антигенам. В основе аллергических реакций лежит соединение при повторном контакте антигена (аллергена) с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами.

- **Аллерген** – вещество антигенной природы (антиген – "не свой", генетически чужеродный), способное вызывать сенсibilизацию – особое состояние иммунной системы организма, характерное для людей, страдающих аллергическими заболеваниями, и обусловленное синтезом специфических аллергических антител, называемых иммуноглобулином Е – IgE.

- **Аллергические реакции** - реакции гиперчувствительности иммунной системы, не имеющие защитного значения для организма и развивающиеся в ответ на воздействие антигенов, называемых аллергенами.
- **Аллергические реакции делятся на две группы:**
 - 1. Реакции замедленного типа (нарушение клеточного иммунитета) – возникают через 2-3 суток и длятся долгое время (недели, месяцы). Аллергические реакции замедленного типа лежат в основе реакций отторжения пересаженных органов (трансплантантов) и аутоиммунных болезней (системной красной волчанки, ревматизме и др.).
 - 2. Реакции немедленного типа – нарушение гуморального иммунитета. В развитии реакции немедленного типа 3 стадии: стадия иммунной реакции – происходит накопление в организме специфических для аллергена антител; стадия патохимических нарушений – взаимодействие антител и антигенов на оболочках тучных клеток лейкоцитов и другие их разрушения высвобождения в кровь большого количества БАВ – медиаторов аллергии – гистамин, гепарин, серотонин и др.; стадия патофизических нарушений – действие выделившихся медиаторов аллергии на клетки органов и тканей.
- По тяжести течения аллергические реакции делят на:
 - 1) легкие - крапивница, зуд, сенная лихорадка;
 - 2) средней тяжести - ангионевротический отек, сывороточная болезнь;
 - 3) тяжелые - анафилактический шок.

- **Гистамин** — нейромедиатор, способный оказывать влияние на дыхательные пути (вызывая отёк слизистой оболочки носа, бронхоспазм), кожу (зуд, волдырно-гиперемическую реакцию), желудочно-кишечный тракт (кишечные колики, стимуляцию желудочной секреции), сердечно-сосудистую систему (расширение капиллярных сосудов, повышение проницаемости сосудов, гипотензию, нарушение сердечного ритма), гладкую мускулатуру.

Гистамин (Histaminum) (4-(2-Аминоэтил)-имидазол, или β -имидазолил-этиламин) является биогенным соединением, образующимся в организме при декарбоксилировании аминокислоты гистидина. Содержится гистамин в тучных клетках, базофилах, лейкоцитах.



• Гистаминовые рецепторы бывают трех видов:

- Н1-рецепторы находятся в гладкой мускулатуре бронхов, желудка, кишечника, желчного, мочевого пузыря, внутренней оболочке сосудов. Действие на них гистамина проявляется в виде бронхоспазма, болей в животе, повышения проницаемости сосудов, усиления секреции слизистой оболочки бронхов, носа, возникновения отека.
- Н2 – рецепторы – расположены в клетках желудка, вырабатывающих соляную кислоту. Через них гистамин регулирует желудочную секрецию. Помните группу блокаторов Н2 – гистаминовых рецепторов? Эти препараты применяются в лечении язвенной болезни, когда нужно уменьшить кислотность желудочного сока (циметидин, фамотидин и др.).
- Н3 – рецепторы находятся в нервной системе. Они принимают участие в проведении нервного импульса. Действием на эту группу рецепторов объясняется снотворный эффект «старой гвардии».

Поколения антигистаминных средств

- **1 поколение.**

- Самые известные: димедрол, супрастин, тавегил, пипольфен, диазолин, фенкарол и др.

Их плюсы:

Дают быстрый и сильный лечебный эффект.

Некоторые из них оказывают противорвотный и противорвотный эффект (димедрол пипольфен, драмина), благодаря которым они используются для профилактики укачивания. Некоторые усиливают действие анальгетиков. Например, для снижения температуры классикой жанра до сих пор остается смесь анальгина с димедролом.

Минусы:

Оказывают седативное и снотворное действие.

Действуют кратковременно.

Усиливают действие алкоголя.

Снижают скорость реакции, поэтому водителям транспорта противопоказаны.

Вызывают массу побочных эффектов: сухость в носу и во рту, тахикардию, запоры, нарушение зрения, могут способствовать обострению аденомы простаты, ухудшают отток внутриглазной жидкости и т.д.

• 2 поколение.

Самыми популярными во второй группе являются: лоратадин (klarитин, ломилан, кларисенс и др.), цетиризин (зиртек, зодак, парлазин, летизен и др.), эбастин (кестин), диметинден (фенистил).

Плюсы:

Высокая селективность в отношении H₁-рецепторов.

Седативного действия не оказывают.

Действуют продолжительно.

Побочные эффекты при их приеме отмечаются значительно реже.

Привыкания не вызывают, поэтому могут применяться длительно.

Минусы:

В рекомендуемых дозировках безопасны. Проходя через печень, они метаболизируются ее ферментами. Но если функции печени нарушены, в крови накапливаются неметаболизированные формы действующего вещества, которые могут вызывать нарушения сердечного ритма. Вы, наверное, видели, что в некоторых аннотациях упоминается интервал QT. Это особый участок электрокардиограммы, удлинение которого может вызвать фибрилляцию желудочков и внезапную смерть.

В связи с этим больным с нарушением функции печени и почек нужно менять дозу.

• 3 поколение.

К препаратам этой группы относятся дезлоратадин (эриус, лордестин), левоцетиризин (ксизал, супрастинекс), фексофенадин (телфаст, аллегра).

Плюсы:

Превосходят по своей эффективности своих предшественников.

Действуют быстро и длительно.

Не оказывают седативного эффекта.

Не снижают скорости реакции.

Не усиливают действие алкоголя.

Не вызывают привыкания, поэтому могут применяться длительно.

Не оказывают токсического влияния на сердечную мышцу.

Не нужно менять дозу у больных с нарушением функции печени и почек.

Самые безопасные.

Различают три стадии течения аллергической реакции.

- **Первая** — стадия сенсибилизации, характеризующаяся состоянием повышенной реактивности к аллергену. Она развивается в ответ на первичное воздействие аллергена и поддерживается последующим контактом с ним. Состояние сенсибилизации — продукция и накопление антител в ответ на аллергены.
- **Вторая** — стадия разрешения, при которой происходит реализация механизма аллергии при повторном воздействии аллергена. Эта стадия сопровождается специфическими патологическими проявлениями. Она может развиваться быстро (в течение от нескольких секунд до 6 часов (реакция немедленного типа)) или медленно (в течение 48—72 часов (реакция замедленного типа)).
- **Третья стадия** — десенсибилизация, когда происходит возврат к нормальному реагированию. Эта стадия возможна в случаях отсутствия длительное время контакта организма с аллергеном или после проведённого лечения.

Классификация по механизму действия:

- 1. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов: Димедрол, Супрастин, Тавегил, Фенкарол, Цетиризин, Астемизол, Бикарфен, Лоратадин, Эбастин, Дипразин, Акривастин, Диметинден, Диазолин.
- 2. Препараты, тормозящие высвобождение и активность гистамина и др. «медиаторов» аллергии и воспаления: Кромогликат, Кромогликат натрия, Недокромил-натрий, Оксатомид, Лодоксамид, Кетотифен.
- 3. Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов: Циметидин, Ранитидин, Роксатидин.

- Антигистаминные средства первого поколения быстро смягчают симптомы аллергии (риноконъюнктивита, крапивницу и другие аллергические заболевания), а также оказывают выраженное седативное действие (сонливость и нарушение психомоторной функции), т.е. способны вызывать в рекомендуемых дозах нежелательные эффекты, взаимодействовать с другими ЛС и алкоголем. Применение этих средств эффективно при сильном насморке аллергического генеза, чихании и глазных симптомах аллергии. Они менее эффективны при заложенности носа – симптоме, не связанном с эндогенным высвобождением гистамина.

- Для лечения хронических заболеваний, требующих длительного применения препаратов, более рационально использование антигистаминных препаратов **2 поколения** (лоратадин, акривастин, эбастин) и препаратов – метаболитов (дезлоратадин, цетирезин, фексофенадин). Принципиальными отличиями этих групп препаратов от антигистаминных препаратов 1 поколения является более высокий профиль безопасности, так как они обладают хорошей селективностью к H_1 -гистаминовым рецепторам, отсутствием проникновения через гематоэнцефалический барьер и, как следствие, лишены побочных эффектов.

- Применение антигистаминных препаратов 3-го поколения более оправдано при проведении долговременной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления.

Характеристика средств по механизму действия: краткое описание.

1) Антигистаминные средства, блокирующие H_1 -рецепторы.

- **Дифенгидрамин** (димедрол) блокирует центральные и периферические H_1 -рецепторы; эффективно ослабляет аллергические реакции. Действует 4—6 ч. В качестве противоаллергического средства дифенгидрамин назначают чаще всего внутрь 1—3 раза в день. Возможно внутримышечное или внутривенное капельное введение препарата. Под кожу дифенгидрамин не вводят в связи с раздражающим действием.

В связи с блокадой центральных H_1 -рецепторов дифенгидрамин оказывает седативное, снотворное действие, снижает возбудимость центральных звеньев вестибулярного аппарата. Препарат применяют в качестве снотворного средства, а также для профилактики болезни движения (морская и воздушная болезни).

Побочные эффекты дифенгидрамина: кратковременное онемение слизистой оболочки рта, сонливость, слабость.

- ***Хлоропирамин*** (супрастин) помимо противоаллергических свойств, обладает М-холиноблокирующими, спазмолитическими свойствами. Оказывает умеренное угнетающее влияние на ЦНС. Длительность действия 4—6 ч.
Фармакологическое действие: Антигистаминный препарат.
- Показания к применению: Аллергические заболевания (дерматозы, ринит, конъюнктивит, отек Квинке, крапивница, начальные стадии бронхиальной астмы и др.).
- Способ применения и дозы: Внутрь во время еды по 0,025 г 2—3 раза в день; в тяжелых случаях заболевания — внутримышечно и внутривенно 1—2 мл 2%-ного раствора.
- Побочное действие: Сонливость, общая слабость.
- Форма выпуска: Таблетки по 0,025 г, в упаковке 30 штук, ампулы по 1 мл 2% -ного раствора, в упаковке 5 штук.
- При аллергических реакциях применяют ***клемастин*** (тавегил), который отличается от дифенгидрамина более продолжительным действием (около 12 ч).

2) Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток)

- Препараты этой группы препятствуют высвобождению из тучных клеток медиаторов аллергии и применяются *для предупреждения приступов бронхиальной астмы.*

Недокромил применяют ингаляционно в виде дозированного аэрозоля по 2 дозы (4 мг) 2-4 раза в сутки.

Кромоглицевоая кислота (кромоллин, интал) назначают ингаляционно в виде аэрозоля или порошка для ингаляций 4—6 раз в сутки.

Кетотифен стабилизирует мембраны тучных клеток и блокирует ги-стаминовые H_1 -рецепторы. Назначают внутрь 2 раза в день.

3) Блокаторы H₂гистаминовых рецепторов

- Применяют для лечения кислотозависимых болезней ЖКТ. Механизм воздействия – блокирование H₂ рецепторов (иначе их называют гистаминовыми) клеток слизистой желудка. По этой причине снижается продуцирование и поступление в просвет желудка соляной кислоты. Данная группа лекарств относится к антисекреторным противоязвенным препаратам. Чаще всего блокаторы H₂гистаминовых рецепторов используют в случаях проявлений язвенной болезни. Блокаторы H₂ не только уменьшают выработку соляной кислоты, но и подавляют пепсин.

- **Ранитидин.**
- Блокатор гистаминовых H₂-рецепторов. Подавляет базальную и стимулированную гистамином, гастрином и ацетилхолином (в меньшей степени) секрецию соляной кислоты. Способствует увеличению рН желудочного содержимого и снижает активность пепсина. Продолжительность действия ранитидина при однократном приеме - 12 ч. Показания: Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; профилактика обострений язвенной болезни; симптоматические язвы; эрозивный и рефлюкс-эзофагит; синдром Золлингера-Эллисона; профилактика "стрессовых" язв ЖКТ, послеоперационных язв, рецидивов кровотечений из верхних отделов ЖКТ; профилактика аспирации желудочного сока при операциях под наркозом. Противопоказания к применению: Беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к ранитидину. С осторожностью применяют у пациентов с нарушением выделительной функции почек.
- Побочное действие: *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* в единичных случаях (при в/в введении) - АВ-блокада.
- *Со стороны пищеварительной системы:* редко - диарея, запор; в единичных случаях - гепатиты.
- *Со стороны ЦНС:* редко - головная боль, головокружение, чувство усталости, нечеткость зрения; в единичных случаях (у тяжелобольных) - спутанность сознания, галлюцинации.
- *Со стороны системы кроветворения:* редко - тромбоцитопения; при длительном применении в высоких дозах - лейкопения.
- *Со стороны обмена веществ:* редко - незначительное повышение креатинина в сыворотке крови в начале лечения.
- *Со стороны эндокринной системы:* при длительном применении в высоких дозах возможны увеличение содержания пролактина, гинекомастия, аменорея, импотенция, снижение либидо.
- *Со стороны костно-мышечной системы:* очень редко - артралгия, миалгия.
- *Аллергические реакции:* редко - кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм, артериальная гипотензия.
- *Прочие:* редко - рецидивирующий паротит; в единичных случаях - выпадение волос.

- **Профилактика аллергозов.**

- Профилактику аллергий можно условно поделить на первичную и вторичную. Первичная предполагает предупреждение развития аллергических осложнений, вторичная рассчитана для лиц, страдающих аллергией. Если больной перенёс анафилактическую реакцию, следует исключить контакт с аллергеном, данные занести в амбулаторную карту, больному выдать «Паспорт пациента с аллергическим заболеванием» с указанием диагноза, спектра сенсибилизации, мер по профилактике контакта с аллергеном и по оказанию скорой помощи. Перед инвазивными методами диагностики и операциями проводится премедикация. В случае наличия наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям у членов семьи, во время беременности женщина должна соблюдать диету с ограничением в питании продуктов промышленного консервирования из-за наличия в них пищевых добавок, вредных для плода.
- Несомненна роль общеоздоровительных методов (закаливания, массаж, посещение бани, сауны) и физиотерапевтических — в повышении естественных защитных сил организма.

-