

Тема:

«АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА»

«Человек имеет врожденную тягу к лекарствам. Стремление принимать лекарство это признак, который отличает человека от других животных».
Уильям Ослер. Teaching and Thinking, 1895.

План

Молекулярная фармакология гистамина и антигистаминовых средств.

- 1) **Понятие аллергии. Типы аллергических реакций и их клинические эквиваленты.**
- 2) **Химическое строение и физико-химические свойства гистамина. Его биосинтез, депонирование и высвобождение. Распределение по органам и тканям, специфические и неспецифические депо гистамина. Факторы либерализации гистамина из депо. Либерализаторы гистамина.**
- 3) **Метаболизм гистамина. Функции гистамина в организме, его роль в патологии. Участие гистамина в воспалительных и аллергических процессах.**

- 4) Рецепторы гистамина, их типы и распределение в организме. Механизмы трансмембранной передачи сигнала, опосредованные рецепторами гистамина.**
- 5) Фармакологические свойства гистамина, его влияние на сердечно-сосудистую систему, гладкомышечные органы и желудочную секрецию.**
- 6) Антигистаминовые средства. Блокаторы H1- и H2-рецепторов, их фармакологические свойства и применение в клинике. Методы изучения антигистаминной активности фармакологических препаратов.**

Исторический очерк

✓ В 1910 г. Берджер, Дейл и Ледлоу выделили гистамин из спорыньи, произвели его синтез и обнаружили, что он вызывает сильное сокращение гладкой мускулатуры и снижение уровня АД.

✓ В 1919 г. Кеннон обнаружил «шокоподобное» действие гистамина при его внутривенном введении животным.

✓ В 1927 г. Бест и Дейл обнаружили гистамин в лёгких и других тканях. Было показано, что гистамин высвобождается при ожогах, реакциях антиген-антитело, воспалении. Стали рассматривать его, как один из медиаторов аллергии и воспаления.

Стала назревать идея о создании препаратов, регулирующих гистаминэргические процессы.

✓ В 1935-1937 гг. Бове синтезировал и изучил на противогистаминную активность множество химических соединений и выявил несколько эффективных. **Появилась новая группа антигистаминных препаратов.**

✓ Первыми противогистаминными препаратами были антреган, неоантреган (мепирамин, пириламин), фенетазин (этизин) и прометазин (дипрозин, пипольфен).

✓ В 50-е годы в практику широко вошёл дифенгидрамин (димедрол). Затем появляются: супрастин, тавегил и др.

✓ Создание препаратов, лишённых седативного эффекта (диазолин, впоследствии создан оригинальный отечественный препарат фенкарол).

Антигистаминные средства используются при воспалительных процессах в патогенезе которых ведущую роль играет гистамин. Речь идет в первую очередь об аллергическом воспалении и других вариантах флогогенной реакции (псевдоаллергической, инфекционно-токсической).

Антигистаминные средства являются основными фармакотерапевтическими средствами контроля за аллергией, поскольку симптоматика всех без исключения аллергических реакций опосредуется гистамином.

Характеристика аллергических реакций

Аллергия

В 1906 г. С.Р.Pirquet предложил использовать термин **аллергия** (**allos**- другой, **ergon**-действие) для обозначения измененной реактивности организма в виде толерантности или гиперчувствительности.

Аллергия

(РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ)

ДЕФИНИЦИЯ:

- патологически повышенные иммунные реакции на антиген , вызывающие повреждение тканей сенсibilизированного макроорганизма.

* * *

Аллергия развивается в результате повторного воздействия на сенсibilизированный организм причинно-значимого аллергена.

Реализация гиперэргических реакций осуществляется:

- гуморальный механизм иммуногенеза (продукция антител);
- клеточный (иммунокомпетентные клетки).

Типы аллергических реакций

(P.G.H. Gell, P.R.A. Coombs, 1968)

Патогенетическая классификация

- I. Анафилактический (IgE-зависимый);
- I. Цитотоксический;
- I. Иммунокомплексный (Артюсо-подобная реакция);
- V. Замедленная (клеточноопосредованная) гиперчувствительность.

Анафилактический (IgE-зависимый)

Выработка специфических реактинов (антитела класса IgE, IgG4) в ответ на поступление в организм антигена.

При его повторном поступлении быстро происходит его взаимодействие со специфическими реактинами, фиксированными на тучных клетках и базофилах. В результате этого, без активации системы комплемента, происходит **дегрануляция лаброцитов и освобождение БАВ.**

Клинические эквиваленты аллергических реакций

I типа:

- ❖ **Аллергический ринит;**
- ❖ **Аллергический конъюнктивит;**
- ❖ **Аллергическая крапивница;**
- ❖ **Атопический дерматит;**
- ❖ **Атопическая форма бронхиальной астмы;**
- ❖ **Анафилактический шок;**

Цитотоксический

Антитела взаимодействуют с естественными или вторично фиксированными на мембранах клетки антигенами.

В реализации обязательно участие комплемента.

В процесс могут также вовлекаться Т-киллеры, цитотоксические лимфоциты, фагоциты.

Действие высвободившихся из клеток БАВ потенцируется лизосомальными ферментами и провоспалительными медиаторами. Развивается цитолиз и аллергическое воспаление.

Нередко антигены собственных клеток организма перестают распознаваться как «свои», становятся для иммунной системы «чужими» и к ним начинают вырабатываться антитела.

Клинические эквиваленты аллергических реакций

II типа:

- ❖ **Аутоиммунные заболевания;**
- ❖ **Изоиммунные реакции
(гемотрансфузионные осложнения);**
- ❖ **Некоторые варианты лекарственной
непереносимости
(тромбоцитопеническая пурпура)**

Иммунокомплексный (Артюсо-подобная реакция)

В циркулирующей крови происходит образование иммунных комплексов **антиген+антитело**, и затем они фиксируются на клеточных мембранах эндотелия сосудов.

При этом активируется комплемент и индуцируется фагоцитоз.

Развивается острая воспалительная реакция, поддерживаемая не только БАВ аллергии, но и лизосомальными ферментами и провоспалительными энзимами поврежденных клеток.

Клинические эквиваленты аллергических реакций

III типа:

- ❖ **Иммунокомплексный гломерулонефрит;**
- ❖ **Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха);**
- ❖ **Сывороточная болезнь**

Замедленная (клеточноопосредованная) гиперчувствительность

Взаимодействие антигена с рецепторами компетентных Т-лимфоцитов приводит к их бласттрансформации, пролиферации и дифференцировке в цитотоксические лимфоциты. Клетки-киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты, оказывая повреждающее действие на клетки с фиксированным антигеном, приводят к замедленному типу воспалительной реакции.

Такое **клеточно-инфильтративное и гранулематозное воспаление** может быть последующим компонентом реакций немедленного типа.

Клинические эквиваленты аллергических реакций

IV типа:

- ❖ **Туберкулиновая проба Манту;**
- ❖ **Контактный дерматит;**
- ❖ **Реакции отторжения трансплантата;**
- ❖ **Некоторые варианты течения
бактериальных и вирусных инфекций**

Медиация аллергического воспаления

Преформированные медиаторы:

- ✓ Гистамин;
- ✓ Серотонин;
- ✓ Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии;
- ✓ Нейтрофильный хемотаксический фактор анафилаксии;
- ✓ Протеазы.

Вновь синтезируемые медиаторы:

- ✓ Тромбоцитактивирующий фактор;
- ✓ SPSA;
- ✓ Лейкотриены;
- ✓ Простагландины и тромбоксаны.

**В патогенезе любого типа
аллергии выделяют
три стадии**

**СТАДИИ
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
О
ВОСПАЛЕНИЯ**

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ

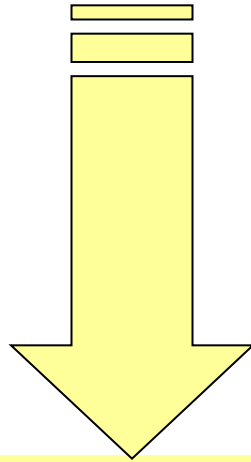
В ответ на поступление в организм антигена происходит выработка специфических антител или компетентных Т-лимфоцитов

ПАТОХИМИЧЕСКАЯ

При повторном поступлении антигена происходит его взаимодействие со специфическими антителами или рецепторами коммитированных Т-лимфоцитов. В результате происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов с высвобождением медиаторов аллергии (гистамин, серотонин, брадикинин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии, простагландины).

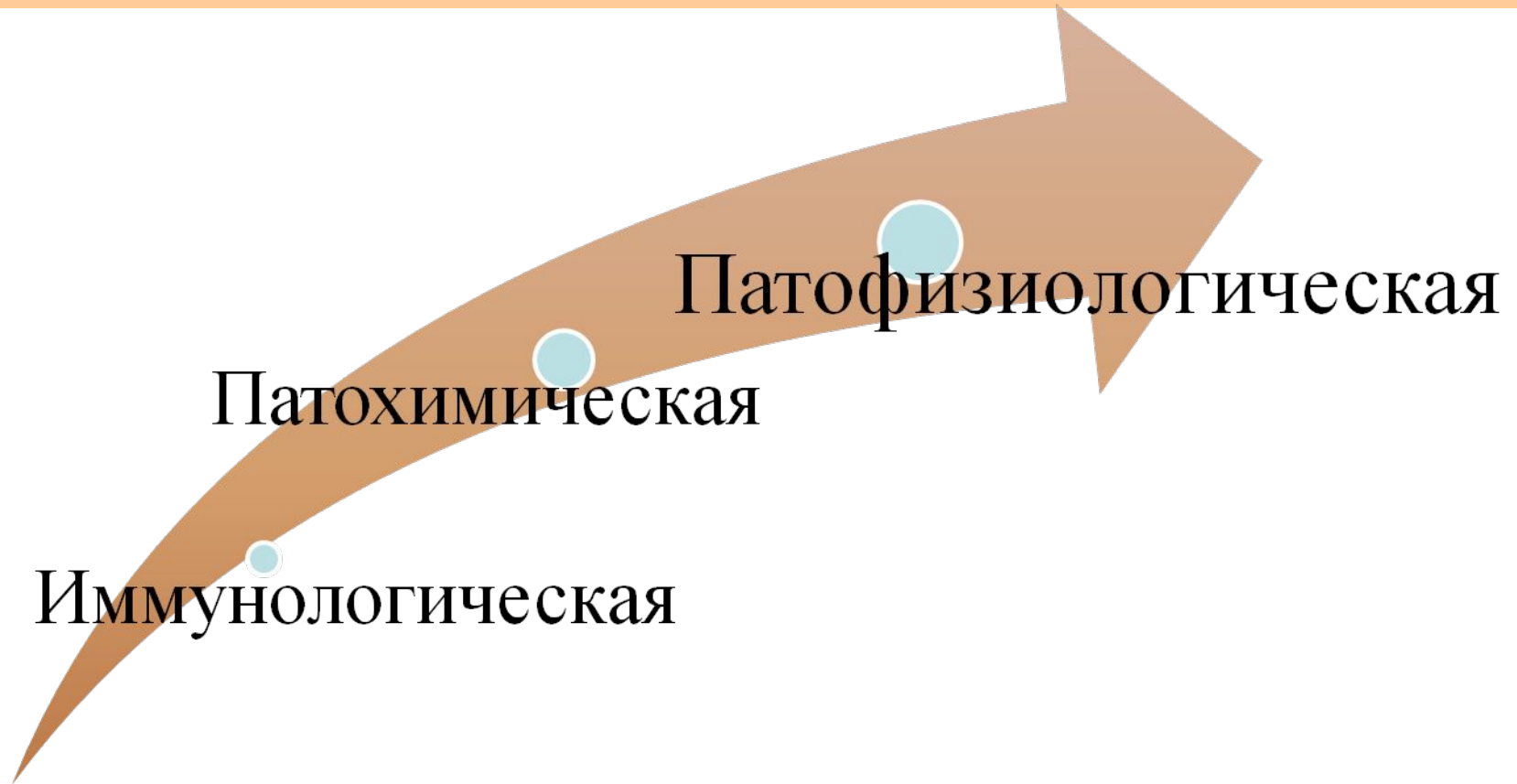
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ

Либерализованные в предыдущую стадию БАВ оказывают неблагоприятное воздействие через клеточные рецепторы на окружающие ткани.



Гиперэргическое воспаление

Гиперэргическое воспаление



Через H₁-рецепторы гистамин вызывает:

- Сокращение ГМК бронхов;
- Сокращение ГМК кишечника;
- Сокращение ГМК матки;
- Сокращение ГМК сосудов малого круга кровообращения;
- Повышение сосудистой проницаемости;
- Усиление секреции слизистых желез носа;
- Усиление продукции простагландинов.

Через H₂-рецепторы гистамин вызывает:

- Гиперсекреция желез желудка;
- Образование слизи в дыхательных путях;
- Повышение супрессорного действия Т-лимфоцитов;
- Торможение миграции эозинофилов.

Сочетанная стимуляция Н1- и Н2-рецепторов

- возникновение чувства зуда,
- расширение периферических сосудов,
- фибрилляция желудочков (снижение порога возбудимости на уровне АВ-узла через Н1 и на уровне проводящей системы желудочков через Н2-рецепторы).

НЗ-рецепторы

имеют пресинаптическую локализацию, их возбуждение вызывает уменьшение высвобождения из нервных окончаний ряда медиаторов.

Выявлен также и внутриклеточный тип Н-рецепторов.

Основные клинические эффекты гистамина (по М.М.Дейлу)

Органы	Клинические проявления
Кожа	Зуд (H1) Отёк (H1) Гиперемия (H1)
Бронхи	Сокращение ГМК (H1,2) Отёк слизистой (H1) Гиперсекреция слизи (H1,2)
Легкие	Вазоконстрикция (H2)
Желудок и кишечник	Сокращение ГМК (H2), кишечные колики Усиление продукции пепсина и соляной кислоты (H2)
Сердечно сосудистая система	Снижение АД (H1) Нарушение ритма (H2)

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

```
graph TD; A[АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА] --> B[Блокирование рецепторов тканей, чувствительных к гистамину]; A --> C[Либерализация гистамина]; A --> D[Синтез гистамина];
```

Блокирование
рецепторов
тканей,
чувствительных
к гистамину

Либерализация
гистамина

Синтез
гистамина

Классификация по химическому строению

ЭТАНОЛАМИНЫ	Дифенгидрамин (димедрол); тавегил
ФЕНОТИАЗИНЫ	Пипольфен
ЭТИЛЕНДИАМИНЫ	Супрастин
ПИПЕРИДИНЫ	Ципрогептадин
ГИДРОКАРБОЛИНЫ	Диазолин
ТРИПРОЛИДИНОВЫЕ	Акривастин
ХИНУКЛИДИНОВЫЕ	Фенкарол
АЗАТИДИНОВЫЕ	Лоратадин

Н1-антагонисты со стабилизирующим действием на тучные клетки

Международное название	Торговое название	Форма выпуска
Кетотифен	Задитен	Таблетки по 1 мг
Оксатомид	Тинсет	Таблетки по 30 мг
Азеластин	Аллергодил	0,05% назальный спрей; глазные капли

Показания к назначению (общие):

- ✓ Аллергический ринит (г.о. сезонный);
- ✓ Вазомоторный ринит;
- ✓ Профилактика и лечение крапивницы, зуда, последствий укуса насекомых;
- ✓ Лекарственная аллергия;
- ✓ Зудящие дерматозы;
- ✓ Бессонница.

Противопоказания к назначению:

- ❖ Глаукома (холиноблокада);
- ❖ Задержка мочеиспускания (холиноблокада);
- ❖ Патология печени (терфенадин, астемизол);
- ❖ Эпилепсия;
- ❖ Порфирия;
- ❖ Беременность (ципрогептадин);
- ❖ Профессии, требующие повышенного внимания

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА I ГЕНЕРАЦИИ



Синонимы фармгруппы

- **АНТАГОНИСТЫ H1-РЕЦЕПТОРОВ,**
- **Конкурентные блокаторы H1-рецепторов I поколения,**
- **Классические H1-противогистаминные препараты**

Устраняют эффекты гистамина



Повышение ГМК бронхов, кишечника, матки;
Понижение уровня АД (частично);
Увеличение капиллярной проницаемости
(отёка);
Гиперемия, зуд кожи;
Расслабление прекапиллярных сфинктеров;
Тахикардию

H1-антагонисты НЕ ВЛИЯЮТ

**Секрецию
желудочных
желёз**

**H2- и H3-
рецепторы**

1
молекула
антигистамин
ного
ЛС

```
graph LR; A([1 молекула антигистаминного ЛС]) --> B[100 молекул гистамина на сосуды]; A --> C[5 молекул гистамина на кишечник]; A --> D[0,01 молекул гистамина на кожу];
```

100 молекул
гистамина на
сосуды

5 молекул
гистамина на
кишечник

0,01 молекул
гистамина на
кожу

**Устранить кожные проявления
в 10 000 раз труднее,
чем сосудистые**

I ГЕНЕРАЦИЯ

Этаноламины	Diphenhydramine Carbinoxami Clemastine Dimenhydrinate Phenytoloxamine Doxylamine Diphenylpyraline
Фенотиазины	Prometazine Trimeprazine Oxomemazine Dimethothiazine Alimemazine
Этилендиамины	Tripelennamine Мепырамин Пыриламин Chloropyramine Antasoline
Алкиламины	Chloropheniramine Brompheniramine Dexchlorpheniramine Triprolidine Dimetindene
Пиперазины	Cyclizine Chlorcyclizine Hydroxyzine Meclizine
Пиперидины	Cyproheptadine Azatadine

МНН	Торговое	Форма выпуска	Начало действия	Tmax	Продолжительность	Режим дозирования
Клемастин	Тавегил Ривтагил Клемастин	Тб. 1мг 2мг-2мл (0,05%-2,0)	2 часа	5-7ч	12ч	2-3 р/сут
Мебгидролин	Диазолин Омерил	Драже 0,1	2 часа	3 часа	4-6ч	3-4р/сут
Прометазин	Пипольфен Дипразин	Драже 25 и 50мг; Ампулы 2,5%-2 мл	1-2часа	3 часа	6-8ч	3-4р/сут
Дифенгидрамин	Димедрол Аллерган	Тб. 20,30,50мг; Амп.1%-1,0	1 час	2ч	6-8ч	3-4 р/сут
Акривастин	Семпрекс	Кпс. 8мг				8мгх3 раза
Ципрогептадин	Перитол Ципродин	Тб. 4 мг	1-2часа	4часа	6-8ч	4мгх3 раза
Хлоропирамин	Супрастин	Тб. 25мг; Амп. 2%-1,0	1 час	2часа	4-6ч	3-4р/сут
Квифенадин	Фенкарол	Тб. 25, 50мг				2-3 р/сут
Бикарфен		Тб. 50мг				
С	Д	Тб. 1				2-3

Характеристика препаратов I генерации

- Хорошо абсорбируются в ЖКТ;
- Хорошо накапливаются в тканях;
- Низкая селективность (неполное (30%) экранирование H1-рецепторов);
- Кратковременность действия (в среднем до 6 часов);
- Хорошо проникают через ГЭБ;
- Преимущественно печеночный метаболизм (70%);
- Вызывают индукцию микросомальных ферментов печени;

Характеристика препаратов I генерации


- Широкий спектр фармакологической активности:
 - Местноанестезирующее;
 - Хинидиноподобное;
 - Седативное;
 - Стимуляция аппетита;
 - Тахифилаксия.
- Блокада центральных N1-рецепторов и угнетение N-метилтрансферазы (депринирующий эффект).

Резюме

е

- Необходимость применения высоких терапевтических доз для достижения эффективного связывания гистаминовых рецепторов;
- В виду конкурентного блокирования обладают непродолжительным действием (необходимость неоднократного использования в течение суток);
- Экранирование других рецепторов приводит к целому ряду нежелательных эффектов, что ограничивает использование даже при наличии прямых показаний (сухость слизистой при бронхиальной астме);
- При длительном применении снижается терапевтическая эффективность, что диктует необходимость в смене препарата.

Помимо специфического анатагонизма с гистамином и противоаллергической активности, H₁-блокаторы имеют и другие свойства



Дополнительные фармакологические эффекты

- Димедрол, дипразин, супрастин угнетают ЦНС (седативный, снотворный);
- Дипразин потенцирует действие депримирующих средств (наркотических анальгетиков, анестетиков, средств для наркоза); в токсических дозах - возбуждение, бессонница, тремор;
- Димедрол - может иметь парадоксальный эффект на ЦНС (беспокойство);
- Дипразин в небольшой степени снижает температуру тела;

Дополнительные фармакологические эффекты

- Тавегил, фенкарол, терфенадин обладают минимальной седативной активностью;
- Диазолин на ЦНС практически не влияет;
- Димедрол обладает отчетливой ганглиоблокирующей активностью (понижает АД);
- Дипразин (как представитель фенотиазинов) блокирует α -адренорецепторы;
- Дипразин, димедрол, супрастин обладают умеренной спазмолитической активностью;
- Бикарфен блокирует серотониновые рецепторы (выраженный противозудный эффект);
- Фенкарол обладает низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ и практически лишен седативного эффекта.

Реестр побочных эффектов препаратов I генерации

👉 Кратковременность эффекта;

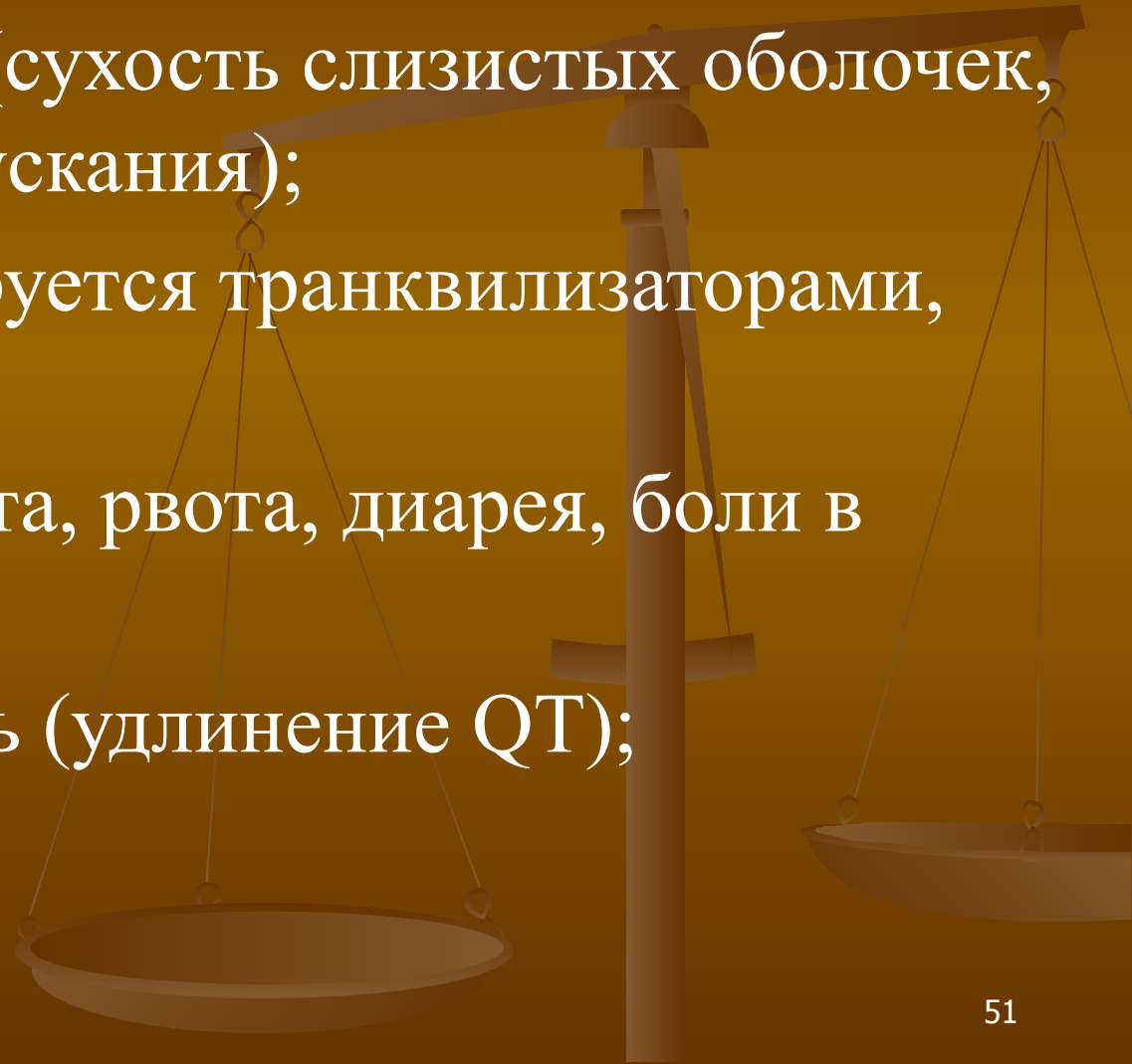
👉 М-холиноблокада (сухость слизистых оболочек, задержка мочеиспускания);

👉 Седация (потенцируется транквилизаторами, этанолом);

👉 Диспепсия (тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии);

👉 Кардиотоксичность (удлинение QT);

👉 Тахифилаксия.



**Частная
фармакология
антигистаминных
средств
I генерации**

ДИФЕНГИДРАМИН

Формы выпуска

- ✓ 1% раствор в ампулах по 1мл;
- ✓ Таблетки 0,05, 0,03; 0,02 (для детей);
- ✓ Суппозитории с димедролом для детей (0,005; 0,001; 0,015; 0,02)

Спектр эффектов

- антигистаминное;
- противовоспалительное;
- антипиретическое;
- седативное;
- снотворное;
- противорвотное;
- местноанестезирующее.

Дифенгидрамин

- ✓ Используется в первую очередь для предупреждения или ослабления аллергических реакций;
- ✓ Выраженная антигистаминная активность: экранирует H₁-гистаминовые рецепторы и устраняет эффекты гистамина.
- ✓ Действие на ЦНС обусловлено блокадой H₃-рецепторов мозга и угнетением центральных холинергических структур;
- ✓ Обладает холинолитической активностью (в умеренной степени блокирует холинорецепторы вегетативных ганглиев - снижение уровня АД);

Дифенгидрамин

- ✓ Антагонизм с гистамином проявляется в большей степени по отношению к местным сосудистым реакциям при воспалении и аллергии, чем к системным (т.е. снижению уровня АД). Однако при дефиците ОЦК при парентеральном введении возможно прогрессирование гипотензии (ганглиоблокирующий эффект);
- ✓ Непосредственное спазмолитическое действие (расслабление ГМК ЖКТ);
- ✓ Центральная холинолитическая активность и влияние на Н₃-рецепторы;
- ✓ У людей с локальными повреждениями мозга и эпилепсией активизирует (даже в низких дозах) судорожные разряды на ЭЭГ и может провоцировать эпилептический приступ;

Дифенгидрамин

- ✓ Оказывает седативное, снотворное действие имеющее некоторое сходство с нейролептиками (применяют при нарушениях засыпания, предоперационная подготовка),
- ✓ Умеренное противорвотное действие (эффективен для предотвращения синдрома укачивания и при болезни Меньера);
- ✓ Оказывает сильное местноанестезирующее действие (при приеме внутрь кратковременное онемение слизистой оболочки полости рта);

Дифенгидрамин

- ✓ Хорошо всасывается при приёме внутрь, проникает через ГЭБ;
- ✓ Метаболизм печеночный; почечная экскреция и с молоком (седация у детей грудного возраста);
- ✓ $T_{1/2}$ - 7 часов;
- ✓ Длительность действия 3-5 часов;
- ✓ При БА мало эффективен, но может использоваться в сочетании с теофиллином, эфедрином и др.
- ✓ В большей степени эффективен при бронхоспазме, вызванном либераторами гистамина (тубокурарин, морфин, сомбревин).

Дифенгидрамин

- ✓ Иногда используется при ЯБЖ и гиперацидном гастрите, однако, при этом более эффективны H_2 -блокаторы;
- ✓ Для уменьшения побочных реакций при гемотрансфузиях, использовании ферментных препаратов.

Дифенгидрамин

Показания

- ✓ Аллергия (крапивница, сенная лихорадка, ангионевротический отек, капилляротоксикоз);
- ✓ Аллергоконъюнктивит,
- ✓ Вазомоторный ринит;
- ✓ Сывороточная болезнь,
- ✓ Зудящие дерматозы,
- ✓ ЯБЖ и гиперацидный гастрит (в составе комбинированной терапии);
- ✓ Нарушения сна (самостоятельно и с другими);
- ✓ Премедикация;

Дифенгидрамин

Показания

- ✓ Паркинсонизм;
- ✓ Обширные травмы кожи и мягких тканей (ожоги, размозжения);
- ✓ Хорея, морская и воздушная болезнь;
- ✓ Рвота беременных;
- ✓ Лучевая болезнь;
- ✓ Синдром Меньера;
- ✓ Кашель различной этиологии (сироп);
- ✓ Купирование гипертермии в сочетании с другими средствами (литические смеси).

Дифенгидрамин

- в качестве снотворного по 1 таб (30 или 50мг) перед сном.
- подкожно вводить нельзя (раздражающее действие).
- приём внутрь по 30-50мг х 1-3 раза/сут; курс лечения 10-15 дней.
- в/мышечно по 10-50мг/сут;
- в/венно капельным методом по 20-50мг в 75-100мл физиологического раствора;
- свечи 1-2 раза/сут после очистительной клизмы или самопроизвольного очищения кишечника.
- в конъюнктивальный мешок 0,2-0,5% раствор по 1-2 капли 2-5 раз/сут.
- 3-10% мазь, крем при зудящих дерматозах (осторожно, т.к. всасывается).
- **высшие дозы при приёме внутрь** - 0,1 г (разовая) и 0,25г (суточная).
- **высшие дозы в/м:** разовая 0,05г (5мл 1% р-ра) и суточная 0,15г (15мл 1%).

Дифенгидрамин

Побочные эффекты

- «онемение» слизистых оболочек при приёме внутрь (местноанестезирующее действие);
- головокружение, головная боль,
- тошнота, сухость во рту;
- сонливость,
- общая слабость;
- повышенная возбудимость (дети, старики).

Дифенгидрамин

*Предосторо
жность*

- ❖ Занкрытоугольная глаукома,
- ❖ ДГПЖ, стеноз шейки мочевого пузыря,
- ❖ Стенозирующая язва желудка и ДПК,
- ❖ Астматический статус,
- ❖ Беременность, лактация - под контролем.

Нельзя вводить подкожно (раздражает);

Виды работ, требующие повышенного внимания
и быстрых психических реакций

Дифенгидрамин

Передозировка

- ✓ Сухость во рту,
- ✓ затруднение дыхания,
- ✓ возбуждение,
- ✓ спутанность сознания,
- ✓ падение уровня АД;
- ✓ у детей - судороги.

Лечение - симптоматическое.

ПРОМЕТАЗИН
ПИПОЛЬФЕН
ДИПРАЗИН

Прометазин

Формы выпуска

- Таблетки 0,025;
- Драже 0,025 и 0,05;
- Раствор ампулированный 2,5%-2мл.

Прометазин

- ✓ производное фенотиазина; по строению и, частично, по фармакологическим свойствам близок к аминазину;
- ✓ эффективное антигистаминное средство (сильная H_1 -блокада);
- ✓ хорошо всасывается при приёме внутрь;
- ✓ при разных путях введения проникает через ГЭБ;

Прометазин

- ✓ выраженное влияние на ЦНС: сильная седативная активность, потенцирует действие наркотических, снотворных, анальгетиков и местных анестетиков;
- ✓ снижает температуру тела,
- ✓ предупреждает и успокаивает рвоту,
- ✓ Противоукачивающее действие,
- ✓ сильное альфа-адреноблокирующее действие,
- ✓ умеренное периферическое и центральное холиноблокирующее действие (причина побочных эффектов),

Прометазин

- ✓ Аллергия (крапивница, сывороточная болезнь, сенная лихорадка);
- ✓ Вазомоторный и аллергический ринит;
- ✓ Ревматизм с выраженным аллергокомпонентом;
- ✓ Лекарственная аллергия; зудящие дерматозы;
- ✓ Болезнь Меньера; морская и воздушная болезнь; хорез;
- ✓ Заболевания ЦНС, сопровождающиеся повышением проницаемости сосудов;
- ✓ Как компонент для потенцированного наркоза;
- ✓ В составе литических смесей;
- ✓ Для потенцирования действия анальгетиков, местных анестетиков; в качестве противорвотного средства.

Прометазин

Режим дозирования

- ❑ По 25 мг 2-3 раза/сут (внутрь);
- ❑ По 1-2мл 2,5% раствора (в/м); и в составе литических смесей до 5-10мл 0,5% раствора или 2мл 2,5% раствора (в/в). Нельзя п/к (раздражающее действие).
- ❑ Для предупреждения укачивания по 25-50мг однократно за час до отправления.
- ❑ **Высшие дозы** разовая 75мг, суточная 500мг (внутрь); внутримышечно: разовая 50мг (2мл 2,5% раствора), суточная 250мг (10мл 2,5% раствора).

Прометазин

Побочные эффекты

Per os



Тошнота, онемение слизистой

В/м



Болезненные инфильтраты
(вводить на новокаине)

В/в



Резкое снижение уровня АД

Нарушение функции печени и почек

**КЛЕМАСТИН
ТАВЕГИЛ
РИВТАГИЛ**

Клемастин (ТАВЕГИЛ)

- По строению и фармаcвойствам близок к димедролу, но активнее его и действует более продолжительно (8-12 ч после однократного приёма);
- Умеренный седативный эффект (сонливость у 9,1%), но обычно в первые дни приема; усиливает действие снотворных и алкоголя. В процессе лечения нельзя применять алкогольные напитки. Не назначается водителям.
- Режим дозирования: внутрь по 1мг 2 раза в день, суточную дозу можно увеличить до 3-4 таблеток.
- П/д: головная боль, сухость во рту, тошнота, запоры.
- Нельзя при беременности, кормлении грудью, совместно с ингибиторами МАО.

КВИФЕНАДИН ФЕНКАРОЛ

Квифенадин

Формы выпуска

- 25 и 50 мг таблетки;
- 10мг (таблетки для детской практики).

КВИФЕНАДИН

- Оригинальный отечественный антигистаминный препарат с высокой H_1 -блокирующей активностью;
- В отличие от других препаратов I генерации (димедрол, дипразин) плохо проникает через ГЭБ и поэтому практически не угнетает ЦНС (низкая липофильность). В этой связи может быть причислен к препаратам II генерации.

КВИФЕНАДИН

- Не обладает адренолитической и холинолитической (слабая) активностью.
- Способен предупреждать осложнения, возникающие при проведении специфической гипосенсибилизации у больных поллинозами.
- **По механизму действия** отличен от димедрола и других антигистаминов: он не только блокирует H₁-рецепторы, но и уменьшает содержание гистамина в тканях (активирует тканевую диаминооксидазу - фермент, инактивирующий гистамин);

КВИФЕНАДИН

- Низкая токсичность, хорошо переносится
- Отсутствие выраженного холинолитического эффекта позволяет назначать фенкарол больным, которым противопоказаны препараты, обладающие антихолинергической активностью.

КВИФЕНАДИН

Режим дозирования:

Внутрь после еды по 0,025-0,05 г х 3-4 раза/сут;
курс 10-20 дней

Показания:

Поллинозы,
Сенная лихорадка,
Острая и хроническая крапивница,
Отек Квинке,
Аллергоринит,
Дерматозы (экземы, нейродермит, кожный зуд),
Аллергия на лекарства, пищевые продукты и др.

КВИФЕНАДИН

- П/д: сухость во рту, диспепсия
- Может использоваться у водителей, однако предварительно проверить, нет ли индивидуальной повышенной чувствительности.
- С осторожностью при тяжёлых ССС, патологии ЖКТ (ЯБЖ) (раздражающее действие). Не рекомендуется в первый триместр беременности.
- В связи с отсутствием выраженного седативного действия допускается к применению водителям, которым противопоказаны АГ I поколения (фенкарол можно отнести к препаратам II поколения). Однако перед назначением проверить, нет ли повышенной чувствительности (седация, снотворное действие).⁸³

Мебгидролин (диазолин)

- **ФВ:** драже по 0,05 и 0,1.
- По структуре близок к димебону
- В отличие от димебона (а также димедрола, дипразина, супрастина) не оказывает седативного, снотворного эффекта.
- Назначается внутрь после еды по 50-200мг 1-2 раза в день
- Высшие дозы: разовая 0,3 г, суточная - 0,6 г.
- П/п: язвенная болезнь и воспалительные заболевания ЖКТ (раздражает СОЖ).

Хлоропирамин («Супрастин»)

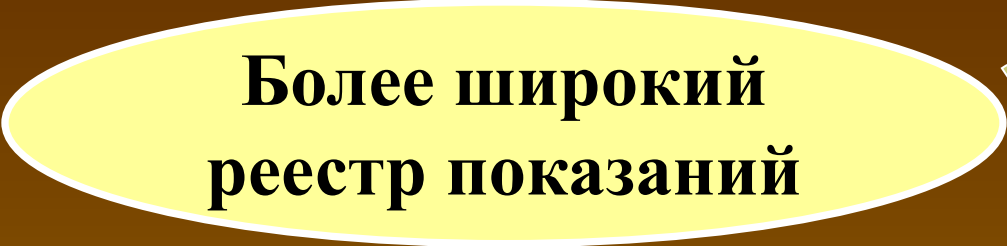
- ФВ: 0,025 таб; 2%-1мл (амп).
- Производное этилендиамина, сходство с дипразином;
- Периферическая антихолинэргическая активность;
- Седативный эффект;
- Назначается внутрь во время еды по 25 мг 2-3 раза в день; суточная доза может быть увеличена до 6 таблеток;
- В тяжёлых и острых случаях вводится в/венно или в/мышечно: по 1-2мл 2% раствора.
- П/д: сонливость, общая слабость, диспепсия
- П/п: глаукома, ДГПЖ, ЯБЖ.

**АНТИГИСТАМИННЫЕ
СРЕДСТВА
II ГЕНЕРАЦИИ**

Особенности антигистаминных средств II генерации

- 👍 Высокий аффинитет к H₁-рецепторам;
- 👍 Быстрое начало действия;
- 👍 Достаточная продолжительность эффекта (до 24 часов);
- 👍 Используются 1 раз в сутки на протяжении длительного времени без снижения терапевтического эффекта;
- 👍 Отсутствие сочетанного экранирования других типов рецепторов;
- 👍 Низкая проходимость через ГЭБ (т.к. низкая липофильность)

Более широкий реестр показаний



- Хронические аллергические заболевания,
- Круглогодичный аллергический ринит,
- Хроническая рецидивирующая крапивница.

Основное качество препаратов второй генерации - высокий аффинитет к H1-рецепторам.

Противопоказания к назначению препаратов II генерации

- Одновременное применение кетоконазола, итраконазола, миконазола;
- Одновременное применение эритромицина, джозамицина (макролиды);
- Одновременное применение хинина;
- Одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; включая антиаритмики;
- Больные с нарушениями сердечного ритма
- Некомпенсированные заболевания ССС, нейроэндокринной, печени, почек;
- Больные с врожденным удлинением интервала QT на ЭКГ;
- Беременность и период лактации.

Характеристика побочных эффектов антигистаминных препаратов II поколения

- Большинство препаратов метаболизируются в печени с участием цитохрома Р-450.

Некоторые лекарства: макролиды (эритромицин), азольные противогрибковые (кетоконазол, интраконазол, миконазол) могут ингибировать активность этой ферментной системы.

- Одновременное применение этих препаратов с антигистаминными ведёт к замедлению метаболизма последних, повышению концентрации в плазме и повышению риска побочных эффектов. Особенно с астемизолом и терфенадином - усиление их кардиотоксического эффекта (удлинение QT).

■ Следует избегать совместного применения **астемизола** с антиаритмиками (амиодарон, дизопирамид, новокаинамид, хинидин, соталол), ингибиторами МАО (метролиндол), ТАД (амитриптилин), антипсихотиками (пимозид, сердиндол) из-за высокого риска развития **желудочковых аритмий**.

Резюме


Противопоказания к назначению препаратов II генерации

- Сочетанное назначение антимикотиков (кетоконазол, итраконазол, миконазол);
- Одновременное применение макролидов;
- Одновременное использование средств, удлиняющих интервал QT (включая антиаритмики);
- Пациенты с нарушением сердечного ритма;
- Беременность, период лактации.

Представители антигистаминных средств II генерации

Химический класс	Препарат
Пиперидиновые	Terfenadine* (Телдан)
Азатидиновые	Loratadine (Кларитин)
Имидазоловые	Astemizole (Гисманал)
Пиперазиновые	Cetirizine (Зитек)
Трипролидиновые	Acrivastine (Семпрекс)
Оксипиперидины	Ebastine (Кестин)

Терфенадин – изъят с рынка: смертельные аритмии при совместном приёме с другими препаратами



Частная фармакологическая характеристика

Лоратадин (кларитин, лоратин)

- Форма выпуска: 0,01 таблетки.
- Структурно близок к ципрогептадину и кетотифену
- не влияет на ЦНС (не проникает через ГЭБ);
- отсутствие седативного и холиноблокирующего действия;
- начало терапевтического действия через 30 мин после приёма;
- относительно длительное действие (24 часа);
- пища не влияет на абсорбцию препарата в ЖКТ;

Лоратадин (кларитин, лоратин)

- Универсальное противовоспалительное действие (блокада H1-рецепторов различных клеток, ингибирует освобождение гистамина тучными клетками, базофилами, синтез и освобождение Pg и Ltr, хемотаксис эозинофилов);
- Антигистаминный эффект клинически проявляется уже после однократного приёма и выражен при коротком курсе (3-4 дня);
- Противовоспалительное действие при длительном курсе (1-2 недели);
- Не развивается толерантность (6 мес);

Лоратадин (кларитин, лоратин)

- Принимается раз в сутки;
- Развитие эффекта быстрее, чем при приёме других антигистаминных;
- Не повышает аппетит, совместим с другими препаратами;
- Не потенцирует антидепрессанты, психотропные;
- Хорошо переносится и не имеет побочных эффектов (в сравнении с плацебо);
- **Противопоказан** при лактации и индивидуальной непереносимости

Астемизол

- **Форма выпуска:** 0,01 таблетки;
- Высокая активность и длительность действия;
- При приёме внутрь быстро всасывается;
- Пик концентрации через 1-4 ч после приёма;
- Выведение из организма продолжается до 10-14 дней;
- Практически лишен седативного и холинолитического действия (через ГЭБ не проникает);

Астемизол

- Не связывается с мускариновыми и дофаминовыми рецепторами;
- Слабая антисеротониновая активность;
- Отсутствие выраженного седативного влияния;
- Редко вызывает психомоторные нарушения;
- Не потенцирует действие этанола и бензодиазепинов;
- Может повышать массу тела (при регулярном применении улучшает аппетит);

Астемизол

- Период полужизни - 5 дней, а его активного метаболита - 10 дней, поэтому стационарная концентрация достигается только через несколько недель;
- Инициальная доза насыщающая в течение 7 дней, затем $1/3$ от дозы насыщения;
- Проникает через плацентарный барьер и выводится материнским молоком.
- Назначается по 10 мг 1 раз в день натошак. Суточная доза может повышаться до 30 мг.

Цетиризин (зиртек, цетрин)

- **Форма выпуска:** 0,01 и 0,02 таблетки.
- Кроме блокады H1-рецепторов, ингибирует миграцию эозинофилов и снижает экспрессию молекул адгезии, тем самым сдерживает формирование поздней фазы аллергической реакции;
- Практически отсутствует антихолинэргическое и антисеротониновое действие;
- Пролонгированный эффект;

Цетиризин (зиртек, цетрин)

- Не вызывает выраженной сонливости
- Хорошо всасывается и практически не метаболизируется;
- В больших дозах эффективнее других антигистаминных ЛС при бронхообструкции, обусловленной вдыханием пылицы растений.

Назначается :

по 10 мг 1 раз в день (вечером) или по 5 мг 2 раза в день.

Эбастин («Кестин»)

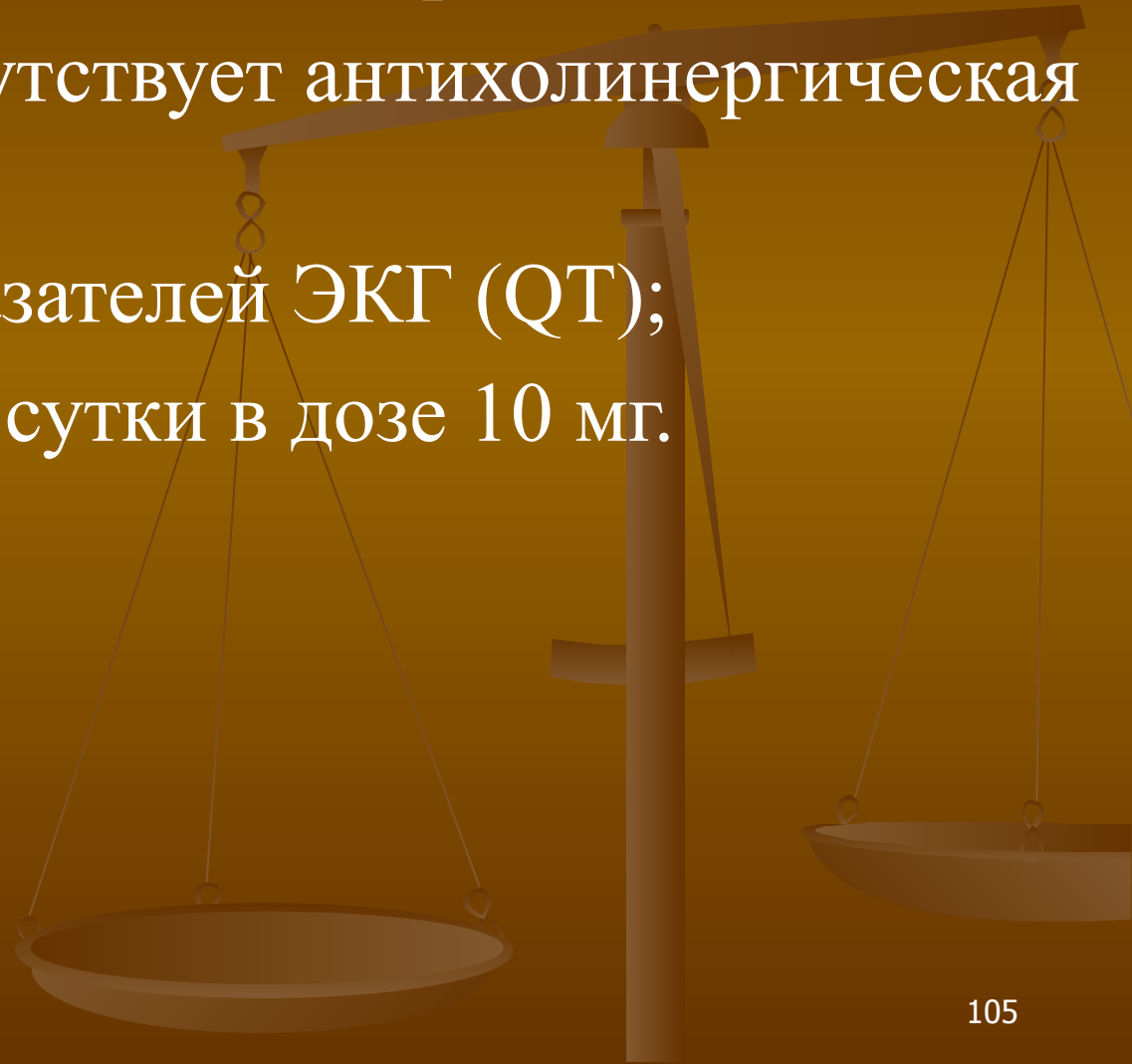
- **Форма выпуска:** 10 мг таблетки.
- Быстро всасывается и почти полностью метаболизируется в печени и кишечнике, превращаясь в активный метаболит в печени каребастин;
- Совместный приём с жирной пищей увеличивает абсорбцию и образование активного метаболита на 50% (что, однако, не изменяет клинического эффекта);
- Связывание с белками плазмы (в т.ч. активного метаболита) более 95%;
- $T_{1/2}$ каребастина - 15-19 час; при хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ возрастает до 23-26 час, с печеночной - до 27 час;

Эбастин («Кестин»)

- С увеличением возраста (вплоть до преклонного) фармакокинетика существенно не меняется;
- 66% препарата выводится с мочой в виде активного метаболита;
- Не проникает через ГЭБ - отсутствие седативного эффекта;
- Не влияет на способность к вождению автомобиля; совместим с транквилизаторами и приёмом алкоголя;
- Выраженное противоаллергическое действие начинается через 1 час после приёма и сохраняется в течение 48 часов;
- После 5-дневного курса антигистаминная активность сохраняется в течение 72 час за счёт действия активных метаболитов;

Эбастин («Кестин»)

- При ежедневном приеме 10 мг равновесная концентрация достигается через 3-5 дней;
 - Практически отсутствует антихолинергическая активность;
 - Не изменяет показателей ЭКГ (QT);
- Назначается 1 раз в сутки в дозе 10 мг.**



Аффинитет к H1-рецепторам

Димедрол < прометазин < супрастин <
клемастин = астемизол =
терфенадин = фенкарол <
цетиризин < лоратадин <
акривастин = эбастин

**АНТИСЕРОТОНИНОВАЯ
активность**

**Ципрогептадин
Димебон
Сетастин**

**Фексофенадина
гидрохлорид
(«Телфаст»)**

ФЕКСОФЕНАДИН

- Форма выпуска: 0,12 и 0,18 таблетки.
- Антигистаминный препарат III поколения;
- Высокоспецифический антагонист H₁-рецепторов гистамина;
- Быстро всасывается, пик концентрации через 1-3 часа;
- Линейная фармакокинетика;
- Длительность действия 24 часа (T_{1/2} 9-14 час);
- Элиминация в неизмененном виде с желчью и мочой;
- Не наблюдается толерантности и кумуляции;

ФЕКСОФЕНАДИН

- Не требуется изменения дозы пожилым и больным с нарушением функции печени;
- Отсутствие клинически значимого взаимодействия с другими препаратами и пищей;
- Можно применять одновременно с кетоназолом, эритромицином без коррекции дозы;
- Связывание с белками плазмы на 60-70%;
- Не проникает через ГЭБ и не влияет на ЦНС (не влияет на вождение автомобиля).

Вне зависимости от дозы не оказывает седативного эффекта - высокий профиль безопасности (сопоставим с плацебо)

ФЕКСОФЕНАДИН

- Не потенцирует действие транквилизаторов и алкоголя;
- Не обладает антихолинергической и антиадренергической активностью;
- Не влияет на ЭКГ и биохимические показатели;
- Частично биотрансформируется в печени;

Применяется при сезонном аллергическом рините по 120 мг/сут; при хронической идиопатической крапивнице по 180 мг/сут.