ГИСТАМИН.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

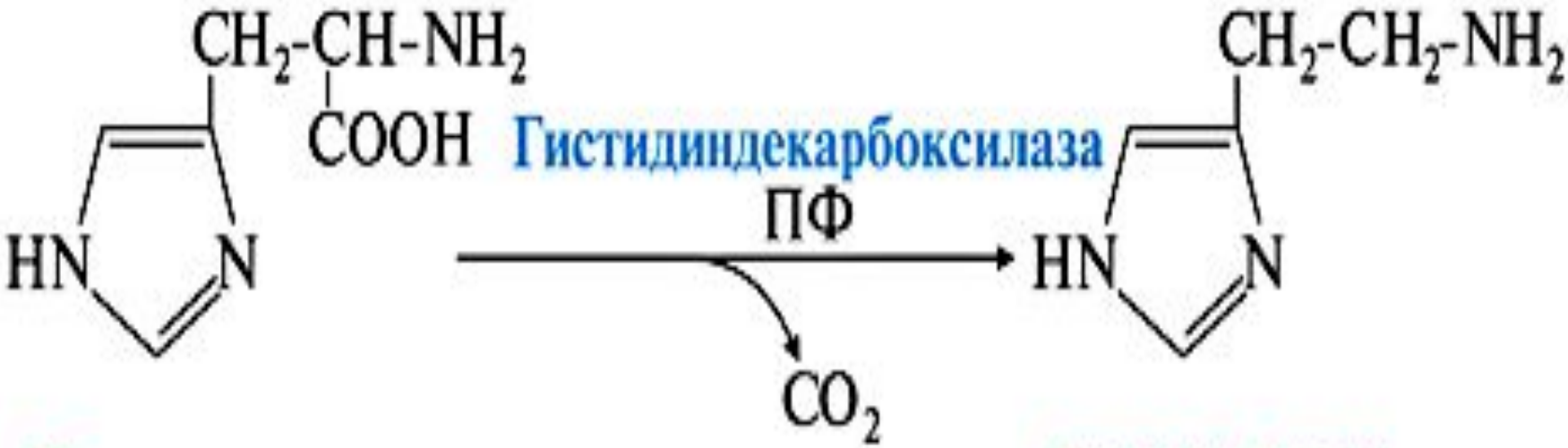
ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Гистамин - производное аминокислоты гистидина, низкомолекулярный регулятор физиологических функций в норме (ЦНС,ЖКТ и др.) и при повреждении тканей (медиатор аллергических и воспалительных реакций).

Вызывает усиление секреции желудочного сока, спазм гладких мышц, понижение АД, расширение и застой крови в капиллярах, увеличение проницаемости их стенок, отек окружающих тканей и нарушение микроциркуляции.

Содержится в гранулах тканевых базофилов и тучных клеток в связи с гепарином и белками.

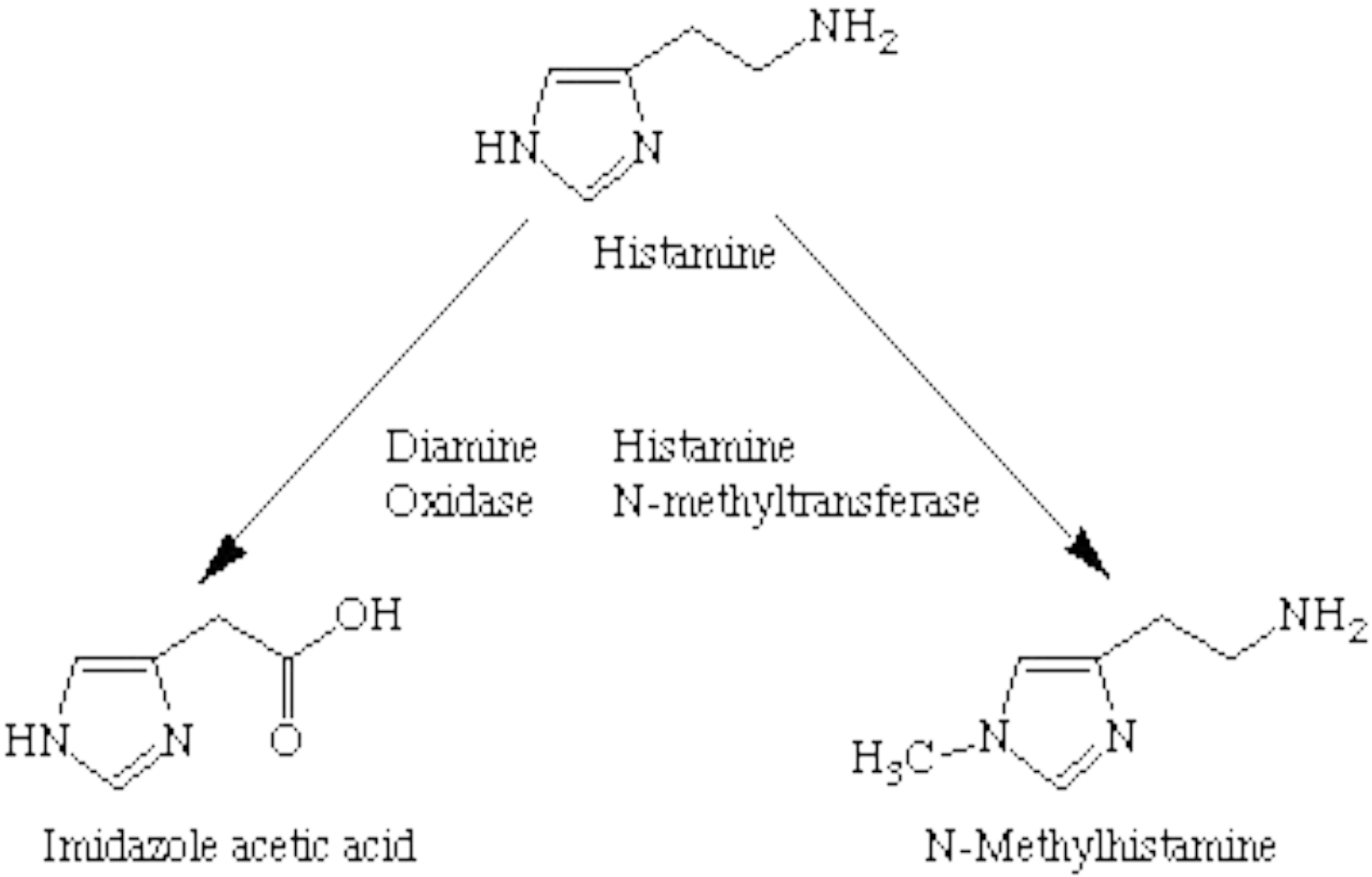
Гистамин образуется под действием фермента гистидиндекарбоксилазы, кофактором является пиридоксальфосфат (ПФ, витамин В6) .



Гистидин

ГИСТАМИН

Гистамин связывается с белками сыворотки крови (гистаминопектическая функция) и метаболизируется в печени путем метилирования (гистамин-N-метилтрансфераза) по азоту кольца с образованием N-метилгистамина и окисления с превращением в N-метилимидазоуксусную кислоту и ее рибозид. Метаболиты не обладают фармакологической активностью.


NH2
HN
N
Histamine
Diamine
Oxidase
Histamine
N-methyltransferase
OH
HN
N
O
Imidazole acetic acid
NH2
H3C
N
N
N-Methylhistamine

Высвободители или "либераторы" гистамина можно классифицировать следующим образом:

1) вещества, сенсибилизирующие организм (антигена и вещества, образующие с белками тканей и органов антигены);

2) вещества, повреждающие структуру тканей (яды змей, бактериальные токсины);

3) протеолитические ферменты (трипсин);

4) поверхностно активные вещества (соли желчных кислот);

5) высокомолекулярные вещества (яичной белок, декстран, поливинил-пирролидон, лошадиная сыворотка, "анафилатоксин");

6) специальные освободители гистамина (вещество 48/80);

7) монооснования (алкил-амины).

Блокаторы высвобождения гистамина.

1. **Кромолин-натрий (интал)**– тормозит вход Са++- снижается транспорт гранул к поверхности тучных клеток.

2. **Кетотифен** (задитен) повышает уровень цАМФ, снижает выход гистамина и других медиаторов аллергии(лимфокинов).

3.Производное аскомицина **пимекролимус (элидел)** специфично связывается с цитозольным рецептором макрофилином-12 Т-лимфоцитов и ингибирует кальцийзависимую фосфатазу - кальциневрин. В результате подавляет активацию Т-лимфоцитов, синтез интерлейкинов 2,4,10, предотвращает антиген-опосредованное высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из тучных клеток. При местном накожном применении близок по активности к глюкокортикоидам но не вызывает атрофии кожи,

4. Некоторые Н1 блокаторы; азеластин (аллертек), **десловатадин** (эриус) и оксатомид, блокирующие как высвобождение гистамина так и непосредственно его Н1 рецепторы.

Известно 4 типа рецепторов гистамина (Н1,2,3,4).

Н1 рецепторы эндотелия, гладких мышц, иммунокомпетентных клеток опосредуют симптомы аллергии – увеличение проницаемости стенки сосудов (отек, крапивницу), спастические реакции бронхов и ЖКТ, повышение хемотаксиса эозино и нейтрофилов, иммуномодуляцию.
Гистамин в ЦНС выделяют гистаминергические нейроны, локализованные в гипоталамусе.
Н1 рецепторы в ЦНС регулируют процессы сна и бодрствования, нейроэндокринные функции гипофиза.
Блокирование центральных Н1 рецепторов вызывает седативный эффект.
Н1 рецептор- мембранный белок, связан с G-белками, активирует фосфолипазу С.

Возбуждение периферических H2-рецепторов — способствует повышению секреции желудочных желез, снижению тонуса мышц матки, кишечника, сосудов, центральных H3-рецепторов — изменению медиации в ЦНС.

Блокаторы Н-1 рецепторов назначают для снижения выраженности симптомов аллергических заболеваний: крапивницы, аллергического отека, зудящих дерматитов, коньюктивита, при некоторых нервных заболеваниях (бессоннице), а также аллергических реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов, укусах ядовитых животных и других повреждениях тканей, ОРВИ.

К Н1 блокаторам первого поколения, обладающим выраженным побочным седативным эффектом относятся дифенгидрамин(димедрол), прометазин (пипольфен), хлоропирамин(супрастин), тавегил (клемастин)-отличается длительностью действия до 24 ч.

Седативный эффект связан с их липофильностью – высокой способностью проникать в ЦНС.
Могут оказывать побочное М-холинолитическое действие на периферии.
- Обладают противорвотным и противоукачивающим эффектами, уменьшают симптомы паркинсонизма - благодаря центральному холинолитическому действию препаратов.

К современным(II поколения) блокаторам Н1 рецепторов без седативного эффекта относятся: азеластин, **лоратадин (кларитин),** Хифенадин (Фенкарол) и др.

Недостатки блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов II поколения.

· Способны блокировать калиевые каналы клеток проводящей системы сердца, что сопровождается удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца (желудочковая тахикардия)

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

Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов III поколения- не вызывают аритмии:

Дезлоратадин (Эриус).

Левоцетиризин (Ксизал).

Фексофенадин (Телфаст, Фексадин).

Цетиризин (Аллертек)

.

H2 рецептор гистамина. Активируется посредством связывания гистамина, положительно связан с аденилатциклазой через Gs. Он является мощным стимулятором генерациии цАМФ, который приводит к активации протеинкиназы А. Н2-гистаминовые рецепторы стимулируют секрецию желудочного сока. Он также регулирует желудочно-кишечную перистальтику и кишечную секрецию.

Антагонисты Н2-рецепторов.

История этих соединений начинается с 1972 г., когда Black et al сообщили об антигистаминовом действии N-метил-N-4-(4,5)-имидазолил-бутил тиомочевины (буримамида). Позже был синтезирован еще ряд соединений этого ряда - метиамид, циметидин и др.

В отличие от Н1-, Н2-антагонисты гидрофильны. Их сходство с гистамином заключается в том, что в их структуру входит имидазольное кольцо

Клиническое применение **циметидина** выявило его выраженную рецепторопосредованную антиандрогенную активность, выражающуюся в развитии гинекомастии и импотенции у 50 % больных. В настоящее время созданы более эффективные препараты со сниженной антиандрогенной активностью - **ранитидин, фамотидин(квамател)**, низатидин, роксатидин. Наиболее эффективным препаратом данной группы является фамотидин- отсутствует антиандрогенная активность. Фамотидин в 40 раз мощнее циметидина и в 8 раз - ранитидина.

Н-2 -блокаторы имеют дополнительные механизмы действия, связанные с их способностью частично повышать синтез простагландинов в слизистой желудка, что, в свою очередь, может приводить к:активизации кровотока в слизистой желудка;повышении синтеза бикарбонатов, нейтрализующих соляную кислоту желудочного сока;способствуют восстановлению (регенерации) клеток поврежденного эпителия в зоне эрозии или язвенного дефекта; возможно, стимулируют продукцию слизи и повышают тонус нижнего сфинктера пищевода (в частности, ранитидин), что особенно важно для устранения изжоги. Показана выраженая клиническая эффективность фамотидина при остром и хроническом панкреатите

Антисекреторный эффект Н-2-антагонистов позволяет их применять для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, причиной которых является повышение образования соляной кислоты и пепсина. Ввиду значительного антисекреторного эффекта Н-2 -блокаторы могут влиять на pH-зависимое всасывание лекарств-электролитов, изменяя их ионизацию и степень диффузии. Так, циметидин снижает всасывание кетоконазола, антипирина, аминазина, препаратов железа. Во избежание возможного нарушения всасывания в желудке другие лекарственные препараты рекомендуется назначать за 1-2 часа до приема Н-2 -блокаторов. Всасывание Н-2 -блокаторов может снижаться до 30% при совместном приеме с алюминийсодержащими антацидами, а также сукральфатом. Антациды целесообразно применять через 2 часа после Н-2 -блокаторов.

Диарея - результат антисекреторного действия. Уменьшение продукции соляной кислоты повышает pH в желудке, что препятствует превращению пепсиногена в пепсин, участвующий в расщеплении белков пищи. Кроме того, уменьшение продукции желудочного сока, а также блокада H-2 -рецепторов поджелудочной железы становятся причиной снижения выделения пищеварительных ферментов поджелудочной железой и желчи. Все это приводит к нарушению процесса пищеварения и развитию диареи. Однако частота этих осложнений невелика (для фамотидина - 0,03-0,4%) и обычно не требует прекращения лечения.

Дополнительно к антисекреторным препаратам для купирования диспепсии, изжоги и болей могут быть назначены **антацидные средства, нейтрализующие соляную кислоту**.

К К ним относятся :

1. **Алюминийсодержащие** - **алюминия фосфат**, сукральфат (комплекс гидроксида алюминия и октасульфата сахарозы)Побочным эффектом является запор, у больных с почечной недостаточностью возможно проявление токсического действия алюминия на ЦНС, кости и паращитовидные железы.

Комбинированные алюминий и магнийсодержащие – **алмагель(**по 0,3 и 0,1 г гидроксида алюминия и магния соответственно), **маалокс** (по 0,4 г гидроокиси алюминия и магния). Побочным эффектом является развитие гипофосфатемии.

Для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения препаратами первой линии являются **ингибиторы протонного насоса (ИПВ)** в сочетании с антимикробной терапией Helicobacter Pylori. Дополнительно назначаются препараты висмута, образующие комплексы с белками на дне язвы и таким образом защищающие ее от действия соляной кислоты и пепсина.

ИПВ назначаются также при неэффективности Н-2 блокаторов в случае хронического течения язвенной болезни. Н–2 блокаторы в настоящее время используются преимущественно для терапии гастритов и профилактики обострений язвенной болезни.

К ИПВ относятся **ОМЕПРАЗОЛ**, Эзомепразол,Лансопразол, Рабепразол

Для всех применяемых в клинике ингибиторов протонного насоса характерен одинаковый механизм действия на Н, К-АТФазу, который включает:

1) концентрирование ингибитора в секреторных канальцах;

2) их протонирование;

3) структурную перестройку молекулы ингибитора с превращением в активный тетрациклический сульфенамид;

4) взаимодействие сульфенамида с существенными для активности SH-группами Н, К-АТФазы.

Все используемые в клинике ингибиторы протонного насоса образуют с SH-группами Н, К-АТФазы ковалентную дисульфидную связь, действуя необратимо

H3-гистаминовый рецептор — интегральный мембранный белок, принадлежит к суперсемейству родопсинподобных рецепторов, связанных с G-белкомH3-рецептор пресинаптически ингибирует высвобождение ряда других нейротрансмиттеров (то есть он действует как ингибиторный гетерорецептор), включая, но не ограничиваясь ими, дофамин, ГАМК, ацетилхолин, норадреналин, гистамин и серотонин.

В настоящее время нет терапевтических препаратов, действующих как селективные агонисты Н3-рецепторов, хотя в качестве инструментов исследования используются несколько соединений, которые являются достаточно избирательными агонистами. ((R)-α-метилгистамин)
Препарат **Бетагистин(бетасерк)** является избирательным антагонистом Н3 рецепторов и слабым Н1 агонистом. Препарат расширяет прекапиллярные сфинктеры сосудов внутреннего уха, улучшает микроциркуляцию. Используется в неврологии для лечения головокружения и болезни Меньера.

H4-рецептор — интегральный мембранный белок, связанный с G-белком. Выявлен в легких, эпителии ротовой полости, печени, кишечнике, лимфоузлах.
H4-рецептор имеет высокий показатель экспрессии в костном мозге и белых кровяных тельцах и регулирует высвобождение нейтрофилов из костного мозга. H4-гистаминовый рецептор участвует в опосредованном изменении формы эозинофилов и хемотаксисе тучных клеток. Это происходит через βγ-субъединицу, действующую на фосфолипазу C, которая вызывает полимеризацию актина и, в конечном итоге, хемотаксис. Ингибиторы H4-рецептора перспективны для лечения бронхиальной астмы и аллергии.

Средства, применяемые при бронхоспазмах (бронхиальной астме)

1. Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)

1). Вещества, стимулирующие β2 –адренорецепторы (сальбутамол, фенотерол, тербуталин, изадрин, орципреналина сульфат (алупент, астмопент), адреналина гидрохдлорид). Длительно действующие β2-адреномиметики - салметерол (серевент), выпускается в виде порошка в ингаляторе с дозирующим устройством), формотерол (форадил) и др

2). М-холиноблокаторы - атропина сульфат, метацин, ипратропия бромид (атровент). Механизм. Расслабляют бронхи и снижают высвобождение из тучных клеток спазмогенных веществ

3). Спазмолитики миотропного действия (теофиллин, эуфиллин)

Механизм бронхорасширяющего действия:

1) При бронхиальной астме аденозин вызывает бронхоспазм и усиливает выброс медиаторов воспаления из тучных клеток при контакте с антигеном.
2) Блок аденозиновых А1-рецепторов (пуриновые Р1-рецепторов) в гладких мышцах бронхов →повышение уровня цАМФ → расслабление бронхов → снижение уровня цитоплазматического Са (при стимуляции этих рецепторов ингибируется аденилатциклаза; снижается уровень цАМФ;
3) Ингибирование ФДЭ I-III в гладких мышцах бронхов (увеличение уровня цАМФ и цГМФ, активация протеинкиназы, активация Са-АТФазы и снижение уровня цитоплазматического кальция.
4) Ингибирование ФДЭ в тучных клетках: при повышении уровня цАМФ снижается секреция гистамина и лейкотриенов из тучных клеток

2. Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью

1. Стероидные противовоспалительные средства

В бронхах плохо всасываются – флутиказон (фликсотид), беклометазон (бекотид, бекодиск,беклофорте), будесонид (пульмикорт) – препараты применяют в виде дозированных аэрозолей для ингаляции 2 раза в сутки.

Внутрь для системного действия (дексаметазон, триамцинолон и др.).

Последние два препарата можно использовать и ингаляционно.

Побочные эффекты ГК: охриплость голоса и кандидоз ротовой полости. НПВС могут ухудшить состояние больных при бронхиальной астме, т.к. ингибируют ЦОГ, в свяхзи с чем активируется липооксигеназный путь превращения АК и увеличивается образование лейкотриенов (аспириновая астма)

2. Стабилизаторы мембран тучных клеток (противоаллергические средства):
недокромил (тайлед), кромоглициевая кислота (кромолин-натрий, интал, кетотифен (задитен)

Недокромил и кромоглициевая кислота препятствуют дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления, в т.ч. гистамина и лейкотриенов C4,D4,E4. Кроме того, эти вещества снижают гиперчувствительность бронхов, уменьшают рефлекторные реакции на раздражение дыхательных путей. Применяют только для профилактики ингаляционно.

3. Средства, влияющие на систему лейкотриенов.

А.Ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (ингибиторы липоксигеназы) (зилеутон –гепатотоксичен, в н.в. не применяется)

Б. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст).

Зафирлукаст (аколат) избирательно, эффективно и длительно блокирует лейкотриеновые рецепторы (LTD4, LTE4).

Монтелукаст (сингулер) является избирательным блокатором рецептора лейкотриена D4 (ЛТD4).

Другие средства, применяемые при бронхиальной астме.

Фенспирид (эреспал): бронхорасширяющее (миотропное спазмолитическое) действие, противоаллергичнеское и противовоспалительное действия – блокирует H1-рецепторы, уменьшает продукцию фактора некроза опухолей альфа (TNF-α).