**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ**

**Государственное высшее учебное заведение «Украинский государственный химико-технологический университет»**

Кафедра Технологии органических соединений и фармацевтических препаратов

Курсовой проект по дисциплине

Биологически Активные Вещества

на тему:

на тему: **Антигистаминные средства**

Выполнила

ст.гр. 4-Ф-62

Корягина О.В.

## **Днепропетровск - 2008**

**Введение**

Гистамин - 5[2-аминоэтил] имидазол - присутствует в большинстве тканей организма человека и выполняет функцию посредника разнообразных физиологических и патологических реакций. Образуется гистамин из аминокислоты гистидин при действии фермента клеточной цитоплазмы гистидин декарбоксилазы. Гистамин накапливается и сохраняется в гранулах тучных клеток, базофильных лейкоцитов, отчасти в тромбоцитах. Вне этих клеток определяются лишь следы гистамина. В крови концентрация не связанного с базофилами гистамина составляют около 0,2-0,4 нг/мл. Содержание гистамина подвержено циркадным ритмам: наивысших величин оно достигает в утренние часы. Около 3% связанного циркулирующего гистамина выводиться из организма в неизменном состоянии с мочой (10-15 мкг в течение суток). Остальная часть свободного амина метаболизируется у высших животных главным образом гистамин метилтрансферазой и диаминоксидазой (гистаминазой), а затем выводиться с мочой в виде метилгистамина и имидазолуксусной кислоты.

Высвобождение гистамина из клеток происходит при действии неиммунологических стимулов. Освобожденный гистамин вызывает эффекты, которые связаны с его действием на разные типы рецепторов: Н1-, Н2- и Н3-рецепторы (табл. 1).

Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет разнообразие клинических проявлений, связанных с высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов. Со стороны кожи типичными клиническими проявлениями действия гистамина является чувство зуда и волдырно-гиперемическая реакция. В воздухоносных путях - отек слизистой носа, гиперсекреция слизи в носу, бронхоспазм и гиперпродукция слизи бронхиальными железами. В желудочно-кишечном тракте - кишечные колики, усилие продукции пепсина и соляной кислоты в желудке, избыточное образование слизи. В сердечно-сосудистой системе - падение артериального давления, нарушение сердечного ритма. Столь выраженная клиническая симптоматика, возникающая при воздействии на организм гистамина и имитирующая основные клинические симптомы анафилаксии и других проявлений аллергии, позволила рассматривать гистамин как один из важнейших медиаторов аллергии.

Антигистаминные препараты, группа веществ, способных подавлять действие свободного гистамина - биологически активного вещества, содержащегося в клетках и тканях. А. п. снимают вызываемый гистамином спазм гладкой мускулатуры бронхов и кишечника, уменьшают проницаемость капилляров, препятствуют развитию отёка тканей, вызываемого им, облегчают течение аллергических реакций. Механизм действия А. п. окончательно не выяснен. Предполагают, что антигистаминная активность А. п. объясняется вытеснением ими гистамина из биохимических тканевых систем и блокированием рецепторов клеток гладкой мускулатуры и желёз. Есть данные, что А. п. повышают активность гитаминазы - фермента, способствующего распаду гистамина. Наряду с противогистаминным действием многие А. п. угнетающе влияют на центральную нервную систему, вызывают снотворный эффект, усиливают действие наркотических, снотворных, анальгезирующих и местноанестезирующих средств, снижают температуру тела, обладают противовоспалительным действием, предупреждают тошноту и рвоту при морской и воздушной болезнях, успокаивают рвоту у беременных и т. д. Эти свойства наиболее выражены у дипразина, этизина, в несколько меньшей степени - у димедрола и значительно слабее - у супрастина; некоторые А. п., например диазолин, угнетающего действия на центральную нервную систему не оказывают. А. п. применяют главным образом при аллергических заболеваниях, в начальной стадии бронхиальной астмы, при болезни Меньера и т. п. Ряд А. п. (димедрол, дипразин) можно использовать для предупреждения воздушной и морской болезней, а также при лечении паркинсонизма, хореи, чрезмерной рвоты беременных, для устранения симптомов лучевой болезни и т. п.

А. п. применяют по назначению врача внутрь, реже в инъекциях (подкожных, внутримышечных, внутривенных). А. п. обычно хорошо переносятся больными. Однако у некоторых они вызывают головокружение. При длительном применении иногда возникают изменения крови (лейкопения). Большинство А. п., в связи с их угнетающим действием на центральную нервную систему, нельзя принимать при выполнении работы, требующей быстрой умственной и физической реакции (например, вождение автомобиля) [11].

**1. Общие положения**

## **1.1 Нормальная физиология нервной системы**

**Нервная система** (sustema nervosum) - комплекс анатоми ческих структур, обеспечивающих индивидуальное приспособление организма к внешней среде и регуляцию деятельности отдельных органов и тканей.

Существовать может только такая биологическая система, которая способна действовать сообразно внешним условиям в тесной связи с возможностями самого организма. Именно этой единой цели - установлению адекватного среде поведения и состояния организма - подчинены функции отдельных систем и органов в каждый момент времени. В этом плане биологическая система выступает как единое целое.

Нервная система вместе с железами внутренней секреции (эндокринными железами) является главным интегрирующим и координирующим аппаратом, который, с одной стороны, обеспечивает целостность организма, с другой, - его поведение, адекватное внешнему окружению.

К нервной системе относятс**я** головной и спинной мозг, а также нервы, нервные узлы, сплетения и т.п. Все эти образования преимущественно построены из нервной ткани, которая

способна возбуждаться под влиянием раздражения из внутренней или внешней для организма среды и

проводить возбуждение в виде нервного импульса к различным нервным центрам для анализа, а затем

передавать выработанный в центре «приказ» исполнительным органам для выполнения ответной реакции организма в форме движения (перемещения в пространстве) или изменения функции внутренних органов.

Возбуждение - активный физиологическийпроцесс, которым некоторые виды клеток отвечают на внешнее воздействие. Способность клеток к возникновению возбуждения называется возбудимостью. К возбудимым клеткам относятся нервные, мышечные и железистые.

Все остальные клетки обладают только раздражимостью, т.е. способностью изменять свои метаболические процессы при действии на них каких-либо факторов (раздражителей).

В возбудимых тканях, особенно в нервной, возбуждение может распространяться по нервному волокну и является носителем информации о свойствах раздражителя. В мышечных и железистых клетках возбуждение является фактором, запускающим их специфическую деятельность, - сокращение, секрецию.

Торможение в центральной нервной системе - активный физиологический процесс, результатом которого является задержка возбуждения нервной клетки.

Вместе с возбуждением торможение составляет основу интегративной деятельности нервной системы и обеспечивает координацию всех функций организма.

Нервная система человека классифицируется по условиям формирования и виду управления как:

Низшая нервная деятельность

Высшая нервная деятельность

по способу передачи информации как:

Нейрогуморальная регуляция

Рефлекторная деятельность

по области локализации как:

Центральная нервная система

Периферическая нервная система

по функциональной принадлежности как:

Вегетативная нервная система

Соматическая нервная система

Симпатическая нервная система

Парасимпатическая нервная система

Анатомической и функциональной единицей нервной системы является нервная клетка - нейрон. Нейроны имеют отростки, с помощью которых соединяются между собой и с иннервируемыми образованиями (мышечными волокнами, кровеносными сосудами, железами). Отростки нервной клетки неравнозначны в функциональном отношении: некоторые из них проводятраздражение к телу нейрона - это дендриты, и только один отросток - аксон - от тела нервной клетки к другим нейронам или органам.

Отростки нейронов окружены оболочками и объединены в пучки, которые и образуют нервы. Оболочки изолируют отростки разных нейронов друг от друга и способствуют проведению возбуждения. Покрытые оболочками отростки нервных клеток называются нервными волокнами. Число нервных волокон в различных нервах колеблется от 102 до 105. Большинство нервов содержат отростки как чувствительных, так и двигательных нейронов. Вставочные нейроны преимущественно располагаются в спинном и головном мозге, их отростки образуют проводящие пути центральной нервной системы.

Большинство нервов человеческого тела смешанные, то есть содержат и чувствительные, и двигательные нервные волокна. Именно поэтому при поражении нервов расстройства чувствительности почти всегда сочетаются с двигательными нарушениями.

Раздражение воспринимается нервной системой через органы чувств (глаз, ухо, органы обоняния и вкуса) и специальные чувствительные нервные окончания - рецепторы, расположенные в коже, внутренних органах, сосудах, скелетных мышцах и суставах.

В основе функционирования нервной системы лежат нейрогуморальная регуляция и рефлекторная деятельность.

Нейрогуморальная регуляция (греч. neuron нерв + лат. humor жидкость) - регулирующее и координирующее влияние нервной системы и содержащихся в крови, лимфе и тканевой жидкости биологически активных веществ на процессы жизнедеятельности организма человека и животных. В нейрогуморальной регуляции функций участвуют многочисленные специфические и неспецифические продукты обмена веществ (метаболиты). Н.р.ф. имеет важное значение для поддержания относительного постоянства состава и свойств внутренней среды организма, а также для приспособления организма к меняющимся условиям существования. Взаимодействуя с соматической (анимальной) нервной системой и эндокринной системой, нейрогуморальная регулятивная функция обеспечивает поддержание постоянства гомеостаза и адаптацию в меняющихся условиях внешней среды.

Длительное время нервную регуляцию активно противопоставляли гуморальной. Современная физиология полностью отвергла противопоставление отдельных видов регуляции (например, рефлекторной - гуморально-гормональной или иной). На ранних этапах эволюционного развития животных нервная система находилась в зачаточном состоянии. Связь между отдельными клетками или органами у таких организмов осуществлялась с помощью различных химических веществ, выделяемых работающими клетками или органами (т.е. носила гуморальный характер). По мере совершенствования нервной системы гуморальная регуляция постепенно попадала под контролирующее влияние более совершенной нервной системы. В то же время многие передатчики нервного возбуждения (ацетилхолин, норадреналин, гемма-аминомасляная кислота, серотонин и др.), выполнив свою основную роль - роль медиаторов и избежав ферментативной инактивации или обратного захвата нервными окончаниями, поступают в кровь, осуществляя дистантное (немедиаторное) действие. При этом биологически активные вещества проникают через гистогематические барьеры в органы и ткани, направляют и регулируют их жизнедеятельность.

**1.1.1 Рефлекторная деятельность**

Рефлекс (лат. reflexus повернутый назад, отраженный) - это ответная реакция организма на внешнее или внутреннее раздражение с участием нервной системы, обеспечивающая возникновение, изменение или прекращение функциональной активности органов, тканей или целостного организма, осуществляемаяпри участии центральной нервной системы в ответ на раздражение рецепторов организма.

Путь рефлекса в организме - это цепочка последовательно связанных между собой нейронов, передающих раздражение от рецептора в спинной или головной мозг, а оттуда - к рабочему органу (мышце, железе). Это называется рефлекторной дугой.

Каждый нейрон в рефлекторной дуге выполняет свою функцию. Среди нейронов можно выделить три вида:

воспринимающий раздражение - чувствительный (афферентный) нейрон,

передающий раздражение на рабочий орган - двигательный (эфферентный) нейрон,

соединяющий между собой чувствительный и двигательный нейроны - вставочный (ассоциативный нейрон). При этом возбуждение всегда проводится в одном направлении: от чувствительного к двигательному нейрону.

Безусловные рефлексы подразделяются на простые (пищевые, оборонительные, половые, висцеральные, сухожильные) и сложные рефлексы (инстинкты, эмоции). Некоторые исследователи к безусловным рефлексам относят и ориентировочные (ориентировочно-исследовательские) рефлексы. Инстинктивная деятельность животных (инстинкты) включает несколько этапов поведения животного, причем отдельные этапы его выполнения последовательно связаны друг с другом по типу цепного рефлекса.

Условные рефлексы - реакции организма (рефлексы), вырабатываемые при определенных условиях в течение жизни человека или животного на базе врожденных безусловных рефлексов. В отличие от безусловных рефлексов, условные рефлексы обладают способностью к быстрому образованию (когда это необходимо организму в данной ситуации) и к такому же быстрому угасанию (когда в них исчезает необходимость).

Условный рефлекс - один из основных видов приспособительной деятельности организма, осуществляемой высшими отделами ц.н.с. путем образования временных связей между сигнальным раздражением и безусловной (врожденной) реакцией организма.

В основе классификации условных рефлексов могут лежать характер ответной реакции (двигательные, секреторные и др.); способ образования (У.р. первого, второго и других порядков, ассоциативные, имитационные и т.д.), биологическое значение (пищевые, оборонительные, ориентировочно-исследовательские и др.).

Совокупность безусловных рефлексов составляет высшую нервную деятельность.

**1.1.2 Центральная нервная система**

Центральная нервная система (systema nervosum centrale) представлена головным и спинным мозгом. В их толще отчетливо определяются участки серого цвета (серое вещество), такой вид имеют скопления тел нейронов, и белое вещество, образованное отростками нервных клеток, посредством которых они устанавливают связи между собой. Количество нейронов и степень их концентрации значительно выше в верхнем отделе, который в результате принимает вид объемного головного мозга.

Спинной мозг находится в позвоночном канале на протяжении от I шейного до II поясничного позвонка. Внешне спинной мозг напоминает тяж цилиндрической формы. От спинного мозга отходит 31 пара спинномозговых нервов, которые покидают позвоночный канал через соответствующие межпозвоночные отверстия и симметрично разветвляются в правой и левой половинах тела. В спинном мозге выделяют шейный, грудной, поясничный, крестцовый и копчиковый отделы, соответственно, среди спинномозговых нервов рассматривают 8 шейных, 12 грудных, 5 поясничных, 5 крестцовых и 1-3 копчиковых нерва. Участок спинного мозга, соответствующий паре (правому и левому) спинномозговых нервов, называют сегментом спинного мозга.

Каждый спинномозговой нерв образуется в результате слияния переднего и заднего корешков, отходящих от спинного мозга. На заднем корешке расположено утолщение - спинномозговой узел, здесь находятся тела чувствительных нейронов. По отросткам чувствительных нейронов возбуждение проводится от рецепторов в спинной мозг.

Передние корешки спинномозговых нервов образованы отростками двигательных нейронов, по которым передаются команды из центральной нервной системы к скелетным мышцам и внутренним органам.

На уровне спинного мозга замыкаются рефлекторные дуги, обеспечивающие наиболее простые рефлекторные реакции, такие как сухожильные рефлексы (например, коленный рефлекс), сгибательные рефлексы при раздражении болевых рецепторов кожи, мышц и внутренних органов. Примером простейшего спинномозгового рефлекса может служить отдергивание руки при ее прикосновении к горячему предмету. С рефлекторной деятельностью спинного мозга связано поддержание позы, сохранение устойчивого положения тела при поворотах и наклонах головы, чередование сгибания и разгибания парных конечностей при ходьбе, беге и т.п. Кроме того, спинной мозг играет важную роль в регуляции деятельности внутренних органов, в частности, кишечника, мочевого пузыря, сосудов.

Периферическая нервная система в своей основе является связующим звеном между центральной нервной системой и органами. Нервы, составляющие периферическую нервную систему, не являются самостоятельными структурами, их образуют отростки двигательных нейронов, тела которых находятся в головном и спинном мозге, и отростки чувствительных нейронов, несущих информацию в центральную нервную систему. Таким образом, с точки зрения функций и строения, деление нервной системы на центральную и периферическую имеет относительный характер, нервная система едина.

Нервы, составляющие периферическую нервную систему, образованы двигательными, чувствительными и вегетативными волокнами.

Периферическая нервная системапредставлена:

а) 12-ю черепными нервами (с обеих сторон), которые обеспечивают контроль головного мозга над областью головы и части шеи;

б) 31-й парой спинномозговых нервов, через которые спинной мозг контролирует туловище, конечности, органы грудной и брюшной полостей.

Нервную систему подразделяют также на соматическую и вегетативную (автономную).

К соматической нервной системе относят те ее части, которые иннервируют органы опорно-двигательного аппарата и кожу (греч. sōma, sōmatos - тело, «относящийся к телу»).

Вегетативная нервная система (systema nervosum autonomicum; синоним: автономная нервная система, непроизвольная нервная система, висцеральная нервная система) - часть нервной системы, обеспечивающая деятельность внутренних органов, регуляцию сосудистого тонуса, иннервацию желез, трофическую иннервацию скелетной мускулатуры, рецепторов и самой нервной системы [15].

## **1.2 Патологическая физиология**

### **.2.1 ОРВИ**

Использование антигистаминных препаратов при «простуде» (ОРЗ) базируется на данных об их эффективности, как в естественных, так и экспериментальных условиях. Аантигистаминные препараты I поколения способны уменьшать ринорею, отек слизистой носа и чихание при ОРВИ, a тaкжe общую тяжесть заболевания. Эти свойства обнаружены у таких антигистаминных препаратов I поколения, как бромфенирамин, хлорфенирамин и хлоропирамин (Супрастин).

Так, эффективность супрастина при ОРВИ изучена в клинике ЛОР-болезней ММА имени И.М.Сеченова проф. С.В.Морозовой. В исследовании приняли участие 20 больных c острым неосложненным ринитом в возрасте 20-55 лет. Эффективность терапии оценивали по выраженности чихания и ринореи, a тaкжe инфильтрации и гиперемии слизистой носа (по данным риноскопии). Монотерапия супрастином способствовала сокращению продолжительности заболевания до 2-3 дней. Тяжесть симптомов также уменьшалась, больные обходились без применения сосудосуживающих капель. У ряда больных отмечалась сонливость. Осложнений ринита не возникло ни в одном случае.

Несмотря на известную эффективность антигистаминных препаратов I поколения при ОРВИ, механизмы их действия оставались малоизученными. В ограниченных исследованиях было показано, что антигистаминные препараты II поколения не способны уменьшать чихание при ОРВИ.

Исследования ОРВИ в естественных условиях c помощью экспериментальной риновирусной инфекции, позволяющей точно оценить чихание. Такое исследование было проведено P.S. Muether и J.M. Gwaltney, kotopыe изучали эффекты лоратадина - антигистаминного препарата II поколения при экспериментальной риновирусной инфекции. В исследование было включено 66 взрослых добровольцев, у которых титры антител к риновирусу 16 типа не превышали 2 единиц, и не переносивших ОРВИ или другое заболевание c лихорадкой за последнюю неделю. Кроме того, исключались пациенты c любыми серьезными сопутствующими заболеваниями, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом; принимавшие в последнее время (в соответствии c особенностями их фармакокинетики) антигистаминные препараты, средства от простуды и дpyгиe препараты, кoтopыe мoгyт оказать влияние на результаты исследования.

### **.2.2 Квинке отек**

Отек Квинке, названный так по фамилии впервые описавшего его ученого, относится к аллергическим реакциям. Он представляет собой реакцию кожи на воздействие различных факторов:

· Воздействие аллергенов вибрация (нередко этому предшествует наличие отеков, спровоцированных давлением, например, отек ягодиц после сидения, отек стоп - после ходьбы)

· Воздействие лекарств (например, жаропонижающих и некоторых красителей.

Отек Квинке нередко сопровождается крапивницей.

Проявления отека Квинке таковы: увеличение лица (или только век, губ, языка) или конечности (кисть, стопа, вся рука и т.д.), при этом цвет кожи остается нормальным.

Лечение отека Квинке включает помимо лекарств обязательное выявление аллергена или других провоцирующих факторов и их устранение (по возможности [8].

### **.2.3 Крапивница**

Крапивница - аллергическое заболевание, характеризующееся образованием на коже и слизистых оболочках волдырей.

Причины появления

Факторы, обусловливающие развитие крапивницы, делят на экзогенные (физические - температурные, механические, химические и др.) и эндогенные (патологические процессы во внутренних органах, нарушения нервной системы). Патогенез во всех случаях имеет много общих звеньев. Этиологические факторы вызывают накопление в тканях химически активных веществ типа гистамина, которые повышают проницаемость сосудистых стенок, расширяют капилляры, следствием чего является отек сосочкового слоя дермы, обусловливающий появление волдырей.

Роль аллергенов могут играть неполностью расщепленные белковые продукты, еще не утратившие специфичность (проникая в ток крови, они индуцируют выработку антител к определенному пищевому продукту), токсины (испорченные продукты, неполностью переваренные), токсические вещества, образующиеся при колитах, недостаточной функции почек. Возможна бактериальная аллергия. Важную роль в патогенезе крапивницы играют функциональные нарушения нервной системы, особенно вегетативной. В частности, известна холинергическая крапивница, развивающаяся при нервном возбуждении и обусловленная выделением ацетилхолина в тканях под влиянием раздражения парасимпатической нервной системы.

Течение заболевания

Клиническая картина крапивницы характеризуется образованием на коже (реже слизистых оболочках) экссудативных бесполостных эфемерных элементов - волдырей, отечных, плотных, ярко-розового цвета, приподнимающихся над уровнем кожи, различных размеров (диаметром от 0,5 до 10-15 см) и очертаний (округлых, крупнофестончатых и др.), нередко с зоной побледнения в центре. Волдыри исчезают (иногда через несколько минут) бесследно.

Острая крапивница характеризуется внезапным началом, появлением сильного зуда, жжения и высыпаний на любых участках кожного покрова, а также на слизистых оболочках губ, языка, мягкого неба, гортани. Волдыри могут быть различных размеров и очертаний, возможно их слияние, сопровождающееся нарушением общего состояния (крапивная лихорадка, артралгии). Острая крапивница чаще обусловлена лекарственной или пищевой аллергией, парентеральным введением лекарств, сывороток, вакцин, переливанием крови.

Острый ограниченный отек Квинке (гигантская крапивница) характеризуется также внезапным развитием ограниченного отека кожи (слизистой оболочки) и подкожной жировой клетчатки лица (губы, щеки, веки и др.) или половых органов. При этом кожа становится плотноэластической, белого, реже розового цвета. Субъективные ощущения обычно отсутствуют. Через несколько часов или 1-2 дня отек спадает. Возможно сочетание отека Квинке с обычной крапивницей. При отеке, развивающемся в области гортани, возможны стеноз и асфиксия.

Хроническая рецидивирующая крапивница обычно развивается на фоне продолжительной сенсибилизации, обусловленной очагами хронической инфекции (тонзиллит, холецистит, аднексит и др.), нарушением деятельности желудочно-кишечного тракта, печени и др. Рецидивы заболевания, характеризующиеся появлением волдырей на различных участках кожного покрова, сменяются ремиссиями различной длительности. Во время приступа возможны головная боль, слабость, повышение температуры тела, артралгии, при отеке слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта - тошнота, рвота, понос. Мучительный зуд может сопровождаться бессонницей, невротическими расстройствами.

Солнечная крапивница - разновидность фотодерматоза; развивается у лиц, страдающих заболеванием печени и нарушенным порфириновым обменом при выраженной сенсибилизации к ультрафиолетовым лучам. Болеют чаще женщины. Заболевание характеризуется появлением высыпаний на открытых участках кожи (лицо, руки и др.). Характерна сезонность (весна-лето). При длительном пребывании на солнце высыпания могут сопровождаться общей реакцией организма в виде нарушения дыхания и сердечной деятельности, возможен шок.

Диагноз в типичных случаях затруднений не представляет. Дифференциальный диагноз проводят с дерматозом Дюринга, для которого, помимо уртикарных элементов, характерны везикулы, папулы.

Лечение

При острой крапивнице, вызванной приемом внутрь лекарственных и пищевых веществ, показаны слабительные средства, гипосенсибилизирующие препараты - 10% раствор хлорида кальция в/в, глюконат кальция в/м, антигистаминные препараты. В тяжелых случаях приступ можно купировать введением п/к 1 мл адреналина, кортико-стероидных препаратов (при угрожающем отеке гортани лучше вводить в/в). Наружно - противозудные средства: 1% спиртовой раствор ментола, салициловой кислоты, календулы.

При хронической крапивнице необходимо выявить этиологический фактор. В случае обнаружения аллергена показана специфическая гипосенсибилизация, санация очагов хронической инфекции, лечение болезней желудочно-кишечного тракта, дегельминтизация. При нарушениях нервной системы - седативная терапия. Рекомендуется молочно-растительная диета с исключением возбуждающих средств. Показаны также общая ионогальванизация с хлоридом кальция, субаквальные ванны. В случае солнечной крапивницы - фотодесенсибилизирующие препараты (делагил, плаквекил).

Профилактика

Лечение очагов хронической инфекции, заболеваний желудочно-кишечного тракта, нервной системы, исключение повторных воздействий аллергенов.

### **.2.4 Бронхиальная астма**

Бронхиальная астма- хроническое аллергическое заболевание легких, проявляющееся приступами одышки или удушья, иногда сухим кашлем, в ответ на воздействие аллергена или на фоне простудного заболевания, физической нагрузки, эмоционального стресса.

Лечение - длительный процесс, требующий постоянного врачебного контроля и высокой ответственности больного. Действие препаратов для лечения астмы направлено не на устранение причины заболевания (которая, кстати, еще не известна), а на снятие приступов и их профилактику. Именно поэтому столько внимания уделяется врачами именно предотвращению приступов, и в первую очередь немедикаментозными средствами.

Профилактика включает в себя мероприятия, направленные на устранение причин, вызывающих ухудшение состояния больного. Это - здоровый образ жизни (исключение курения, содержание в чистоте рабочих и жилых помещений, регулярное пребывание на свежем воздухе). При кажущейся простоте этих мер, они реально (научно обоснованный факт!) способствуют значительному снижению частоты приступов.

Необходимо знание «своего» аллергена

Если известно, что аллергеном является шерсть домашних животных, то необходимо либо исключить контакт с ними, либо, если все-таки есть вероятность единичных контактов, использовать препараты для снятия приступов в качестве профилактики перед контактом с животным.

Аллергеном может быть сухой корм для аквариумных рыбок - необходимо заменить его на другие виды корма.

Часто причиной плохого самочувствия является перо, которым набивают подушки, и шерсть в матрасах. Поэтому астматику необходимо заменить эти постельные принадлежности на содержащие синтетический материал (лучше всего синтепон), которые сейчас можно найти в продаже без особых проблем.

Необходимо пересмотреть весь арсенал косметики и парфюмерии, которым Вы (или те, кто живет вместе с Вами) пользуетесь - среди этих средств могут быть те, которые провоцируют аллергию.

Аллергия на пыльцу растений - один из наиболее частых видов, поэтому если Вы отметили, что приступы чаще возникают в определенное время года (в момент цветения определенных видов трав или деревьев), Вам необходимо по возможности удалиться из этого региона, а при невозможности - принять меры медикаментозной профилактики.

Приступ астмы и другие проявления аллергии могут вызываться также лекарствами, в частности ацетилсалициловой кислотой, парацетамолом и другими обезболивающими препаратами.

Необходимо исключить из рациона те продукты, которые могут провоцировать приступы астмы (мед, цитрусовые фрукты, орехи, шоколад, продукты, содержащие красители и консерванты и др.).

Необходимо понимать, что от неукоснительного следования этим принципам самочувствие улучшается и соответственно снижается потребность в лекарствах. Однако во многих случаях избежать лекарственной терапии нельзя. Поэтому необходимо под контролем врача-аллерголога или пульмонолога подобрать тот режим и ту терапию, которая максимально полно обеспечит защиту от приступов.

Существует несколько критериев, на основании которых можно судить как о тяжести астмы, так и об эффективности контроля за ее течением:

частота приступов в течение недели, месяца, года;

тяжесть этих приступов (насколько тяжело они переносятся больным и насколько эффективно они снимаются лекарственными препаратами);

какие препараты и как часто должен использовать больной;

наличие других проявлений аллергии (аллергический насморк, конъюнктивит, кожные проявления);

показатели функции внешнего дыхания (параметры дыхания больного, регистрируемые или с помощью компьютера в медицинских учреждениях, или с помощью несложного прибора - пикфлуометра - самим больным).

На основании этих критериев врачи выделяют три степени тяжести астмы: легкую, среднюю и тяжелую. Каждая из них лечится по-своему и соответственно этому лечению выделяют три ступени терапии. Если лечение эффективное, то больной переходит с более высокой ступени на предыдущую, где применяют более «слабые» препараты, или те же, что он принимал, но реже или в меньших дозах.

**1.2.5 Экзема**

Экзема - воспаление поверхностных слоев кожи нервно-аллергического характера, возникающее в ответ на воздействие внешних или внутренних раздражителей, отличающееся полиморфизмом сыпи, зудом и длительным рецидивирующим течением.

В настоящее время до 40 процентов от всех кожных заболеваний приходится именно на экзему, все большее количество людей страдают этим заболеванием. К примеру, 30 лет назад это число было в 2-3 раза меньше. Среди детей заболевание приходится на 15% (каждый 15-й ребенок имеет экзему), среди взрослых это значение меньше - 1-3% (болеют экземой 1-3 человека на каждые 100 взрослых). Редко экзема начинается во взрослом возрасте.

Экзема серьезное заболевание и если не начать правильное лечение при первых признаках заболевания, болезнь может перейти в хроническую форму и продолжаться всю жизнь.

Выделяют следующие основные формы экземы: истинная, микробная, себорейная, профессиональная, детская, атопическая.

Виды экзем

Истинная экзема обычно начинается остро в любом возрасте, протекает толчкообразно с частыми рецидивами и, как правило, переходит в хроническую стадию с периодическими обострениями. В острую стадию процесс характеризуется высыпанием микровезикул (в результате спонгиоза), расположенных на отечном эритематозном фоне. Везикулы быстро вскрываются, обнажая мелкие точечные эрозии (экзематозные колодцы), отделяющие серозный экссудат (мокнутие) - мокнущая острая экзема.

По мере стихания воспалительных явлений количество везикул уменьшается, эрозии подсыхают и на поверхности очагов появляются отрубевидное шелушение и мелкие корочки от ссохшихся везикул. Переход процесса в хроническую стадию совершается постепенно, сопровождаясь появлением застойной эритемы, чешуек и трещин. Очаги истинной эритемы имеют различную величину, нечеткие контуры и разбросаны как острова архипелага, чередующиеся с участками здоровой кожи. Процесс обычно симметричный и локализуется преимущественно на тыле кистей, предплечий, стоп, у детей - на лице, ягодицах, конечностях, груди. Беспокоит зуд. Процесс может захватить и другие участки кожного покрова.

Вариантом истинной экземы является дисгидротическая экзема, локализующаяся на ладонях, подошвах и боковых поверхностях пальцев и характеризующаяся появлением множества мелких с плотной покрышкой пузырьков 1-3 мм в диаметре, напоминающих разваренные саговые зерна. Эритема в очагах поражения из-за большой толщины рогового слоя в этих зонах выражена слабо. Очаги дисгидротической экземы в развитом виде четко ограничены и нередко окружены ободком отслаивающегося рогового слоя, за пределами которых при обострении можно видеть новые везикулы. В центре очагов видны также микроэрозии, корочки, чешуйки.

Микробная экзема чаще возникает вследствие вторичной экзематизации очагов пиодермии, микоза (микотическая экзема), инфицированных травм, ожогов, свищей (паратравматическая экзема), на фоне трофических нарушений на нижних конечностях с явлениями трофических язв, лимфостаза (варикозная экзема). Очаги поражения при этом часто располагаются асимметрично, имеют резкие границы, округлые или фестончатые очертания, по периферии которых часто виден воротничок отслаивающегося рогового слоя. Очаг представлен сочной эритемой с пластинчатыми корками, после удаления которых обнаруживается интенсивно мокнущая поверхность, на фоне которой отчетливо видны ярко-красные мелкие точечные эрозии с каплями серозного экссудата. Вокруг основного очага видны микровезикулы, мелкие пустулы, серопапулы. Аллергические высыпания (аллергиды) могут возникнуть вдали от основного очага.

Своеобразной разновидностью микробной экземы является нуммулярная (монетовидная) экзема, характеризующаяся образованием резко ограниченных округлых очагов поражения диаметром от 1,5 до 3 см и более синюшно-красного цвета с везикулами, серопапулами, мокнутием, чешуйками на поверхности. Очаги поражения чаще локализуются на тыле кистей и разгибательных поверхностях конечностей.

Экзема себорейная часто ассоциируется с наличием в очагах поражения Pityrosporum ovale. Антигенную роль могут играть также грибы рода Candida и стафилококки. К развитию заболевания предрасполагают себорея и связанные с ней нейроэндокринные расстройства. Поражаются волосистая часть головы, лоб, складки кожи за ушными раковинами, верхняя часть груди, межлопаточная область, сгибы конечностей. На волосистой части головы на фоне сухой гиперемированной кожи возникает большое количество серых отрубевидных чешуек, серозных желтых корок, после снятия которых обнажается мокнущая поверхность. Границы очагов четкие, волосы склеены. В складках кожи - отек, гиперемия, глубокие болезненные трещины, по периферии очагов - желтые чешуйки или чешуйко-корки. На туловище и конечностях появляются желто-розовые шелушащиеся пятна с четкими границами, в центре очагов - иногда мелкоузелковые элементы.

Экзема у детей проявляется клиническими признаками истинной, себорейной и микробной экзем, при этом эти признаки могут комбинироваться в различных сочетаниях, на одних участках могут преобладать признаки истинной, на других себорейной или микробной экземы. Признаки экземы у детей (обычно находящихся на искусственном вскармливании) возникают в возрасте 3-6 мес. Очаги поражения симметричные, границы их нечеткие. Кожа в очагах поражения гиперемирована, отечна, на этом фоне располагаются микровезикулы и участки мокнутия в виде колодцев, а также желто-бурые корки, чешуйки, реже папулы. Вначале поражаются щеки и лоб (носогубной треугольник остается интактным), затем процесс распространяется на волосистую часть головы, ушные раковины, шею, разгибательные поверхности конечностей, ягодицы, туловище. Дети страдают от зуда и бессонницы. Клиническая картина себорейной экземы может развиться уже на 2-3-й неделе жизни на фоне пониженного питания. Сыпь локализуется на волосистой части головы, лбу, щеках, ушлых раковинах, в заушных и шейных складках.

Экзема профессиональная - аллергическое заболевание кожи, развивающееся вследствие контакта с раздражающими ее веществами в условиях производства. Вначале поражаются открытые участки кожи: тыльные поверхности кистей, предплечья, лицо, шея, реже - голени и стопы. Очаги поражения гиперемированы, отечны, с наличием везикул, мокнутия и зуда. Со временем появляются признаки, характерные для истинной экземы. Течение длительное, но регресс быстро наступает после устранения контакта с производственным аллергеном. Каждое новое обострение протекает тяжелее. Диагноз устанавливается профпатологом на основании анамнеза, клинических проявлений, течения заболевания, выяснения условий работы и этиологического фактора болезни. Повышенная чувствительность к производственным аллергенам выявляется с помощью кожных проб или in vitro (резко положительной РТМЛ и др.). Больного профессиональной экземой необходимо перевести на работу вне контакта с производственными аллергенами, раздражающими кожу веществами, неблагоприятными физическими факторами; при упорном течении профессиональной экземы больного освидетельствуют для определения инвалидности по профзаболеванию.

Экзема протекает хронически с периодами обострений и ремиссий и часто осложняется присоединением пиодермии, герпеса [9].

Таблица 1. Основные эффекты стимуляции разных типов рецепторов гистамина [1]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип рецепторов и антагонисты | Антагонисты | Эффекты стимуляции рецепторов |
| Н1: 2-[2-тиазолил] этиламил 2-[2-пиридил] этиламил 2-метилгистамин | Н1-антагонисты 1-го и 2-го поколения | Сокращение гладкой мускулатуры Повышение проницаемости сосудов Повышение уровня цГМФ  |
| Н2: Димаприт 4-метилгистамин | Бурамамид Метаамид Циметидин Ранитидин Фатомидин Низатидин | Желудочная секреция НСІ Увеличение секреции слизи в дыхательных путях Повышение уровня цАМФ Сокращение пищевода Торможение секреции гистамина из базофилов Торможение хемотаксиса нейтрофилов и секреции ферментов Стимуляция супрессорных эффектов Т-лимфоцитов |
| Н3: R-α-метилгистамин (R), (S)-диметилгистамин Иметид Иммепип | Тиоперамид | Торможение передачи возбуждения в симпатической нервной системе Торможение высвобождения и синтеза гистамина в нервной системе |

Широкое использование антагонистов Н1-рецепторов гистамина в качестве противоаллергических лекарственных средств обосновано важнейшей ролью гистамина в патогенезе большинства симптомов аллергических заболеваний.

В табл.2 приведены сведения о наиболее вероятных медиаторах основных симптомов таких заболеваний как аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница.

Обязательное участие гистамина в механизме главных симптомов аллергических заболеваний делает понятным, что противогистаминные препараты были, есть и будут важнейшей группой противоаллергических лекарств. Именно эти препараты исторически явились первым, направленно созданным классом противоаллергических фармакологических лечебных средств. Потребность в них за последние десятилетия не только не уменьшилась, но существенно увеличилась, о чем свидетельствует возросший объем продаж во всем мире. За последние 20 лет достигнуты значительные успехи в радикальном совершенствовании антагонистов Н1-рецепторов, в повышении их терапевтического действия, в расширении клинических показаний для их использования, в снижении их нежелательных побочных действий и в повышении, таким образом, безопасности их медицинского использования.

антигистаминный препарат биологический антацидный

Таблица 2. Медиаторы симптомов некоторых аллергических заболеваний

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Заболевание и симптомы | Патофизиологический механизм | Предполагаемые медиаторы |
| Аллергический ринит Зуд Заложенность носа Чиханье Ринорея Неспецифическая гиперрактивность | Стимуляция нервных окончаний Отек слизистой Стимуляция нервных окончаний Стимуляция секреции слизи Поздняя фаза ответа Вазодилатация  | Гистамин (Н1-), простагландины Гистамин (Н1-), кинины, ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4 Гистамин (Н1-), ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4 Гистамин (Н1-) - прямое действие и через мускариновый эффект, ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4 Эйкозаноиды, хемокины |
| Бронхиальная астма Приступ удушья | Бронхоспазм Отек слизистой Гиперсекреция слизи Поддержание аллергического воспаления | Гистамин (Н1-), ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4, ПГД2, тромбоксан А2, ФАТ Гистамин (Н1-), ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4, ПГЕ2, ФАТ, брадикинин Гистамин (Н1-, Н2-), ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4, эйкозаноиды, ПГ-генерирующий фактор Хемокины для эозинофилов, ЛТВ4, ФАТ |
| Крапивница Отек Гиперемия Зуд  | Повышение проницаемости сосудов Вазодилатация Стимуляция нервных окончаний | Гистамин (Н1-), ПГД2,ФАТ, брадикинин, ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4 Гистамин (Н1-), ПГ, ФАТ, брадикинин Гистамин (Н1-) |

Примечание. ЛТ - лейкотриены, ПГ - простагландины, ФАТ - фактор активации тромбоцитов.

Таблица 3. Локализация гистаминовых рецепторов и эффекты гистамина

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Гистаминовый рецептор | Локализация гистаминовых рецепторов | Эффекты, которые связаны с возбуждением гистаминовых рецепторов |
| Н1 | Гладкие мускулы стенки бронхов | Повышение тонуса |
|  | Гладкие мускулы стенок кишок, желудка | Повышение тонуса |
|  | Сердце | Угнетение передсердно-желудочной проводимости  |
|  | Мочевой пузырь | Сокращение |
|  | Желчегонный пузырь | Сокращение |
|  | Гладкие мускулы стенки артерии | Снижение тонуса |
|  | Гладкие мускулы стенки вен | Повышение тонуса |
|  | Капилляры  | Повышение проницаемости |
|  | Гипофиз  | Стимуляция секреции вазопрессина, кортикотропина, пролактина |
|  | Невроны ЦНС | Седативный эффект, гликогенолиз, тахикардия, артериальная гипертензия, рвотный эффект |
| Н2 | Париетальные клетки слизистой оболочки желудка | Повышение секреторной активности |
|  | Секреторные клетки слизистой железы | Повышение секреторной активности |
|  | Поджелудочная железа  | Стимуляция секреции панкреатичного полипептида  |
|  | Сердце | Снижение тонуса миокарда |
|  | Гладкие мускулы стенки артерии | Снижение тонуса |
|  | Биометрий | Угнетение сократительной активности  |
|  | Тканевые базофильные гранулоциты (тучные клетки) | Угнетение дегрануляции (регуляция высвобождения гистамина по обратной связи) |
|  | Базофильные гранулоциты крови | Снижение хемотаксиса. Угнетение высвобождение лизосомных ферментов |
|  | Нейтрофильные гранулоциты Т-лимфоциты | Снижение цитотоксичного свойства, уменьшение продукции фактора, который угнетает миграцию микрофагов |
|  | Жировая ткань | Повышенное высвобождение жирних кислот  |
|  | Рецепторы симпатичних нервов | Угнетение высвобождения катехоламинов  |
|  | Неврони ЦНС | Медиация возбуждения ЦНС (угнетение электрической активності невронов коры головного мозга) |
| Н3 | Неврони ЦНС | Угнетение высвобождения медиаторов в синапсах  |

**2. История использования в медицине антигистаминных препаратов**

История создания Н1-противогистаминных лекарственных препаратов поучительна во многих отношениях. Она служит примером длинного и трудного пути направленного поиска фармакологического контроля одной из важнейших форм патологии, которой является аллергия.

Впервые гистамин был выделен из продуктов гниения белков в 1876г. Внимания фармакологов это вещество тогда не привлекло. Гистамин - важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 году. Однако, когда в 1910г. Баджер, Дейл и Ледлоу выдели гистамин из спорыньи, произвели его синтез и обнаружили, что он вызывает сильное сокращение гладкой мускулатуры и снижает артериальное давление, быстро началось его широкое физиологическое и фармакологическое изучение. В 1919г. Кеннон обнаружил «шокоподобное» действие гистамина при его внутреннем введении животным. Интерес к гистамину еще больше повысился, когда в 1927г. Его обнаружили в легких и других тканях животных (Бест, Дейл). В 1917-1929гг. было обнаружено, что гистамин высвобождается из клеток организма при ожогах, реакциях антиген-антитело, воспалении. Гистамин стал рассматривается как один из «медиаторов» воспаления и аллергии. Таким образом, стала назревать идея о создании фармакологических средств, влияющих на гистаминергические процессы, в первую очередь противогистаминных препаратов. Реализовать эту идею удалось впервые в 1970г. был осуществлен синтез гистамина из имидазолпропионовой кислоты (A.Windaus, W.Vogt).

г. оказался особенно удачным для становления учения о гистамине. Гистамин извлечен из спорыньи (G.Barger, H.Dale; F.Kutscher) и было показано, что его образуют гнилостные бактерии из гистидина под влиянием фермента декарбоксилазы (D.Ackermann). В этом же году было установлено фармакологическое действие гистамина на животных, что позволило рассматривать его как важный физиологический медиатор. Серия исследований, выполненных в 20-е годы, дала возможность сформулировать представление о том, что гистамин является важнейшим посредником таких аллергических проявлений как анафилактический шок, риниты, бронхиальная астма, крапивница. В 1937г. впервые в эксперименте на животных показано противогистаминное действие синтезированных несколько ранее соединений, которые, однако, не могли быть использованы в клинике из-за высокой токсичности при относительно низкой противогистаминной активности. Всего лишь через 5 лет были получены первые противогистаминные препараты, применимые у человека: фенбензамин (Антерган), а затем - пириламин малеат (Нео-Антерган). Вслед за этим стали появляться новые противогистаминные препараты, доступные для использования в клинике. Позже очень большая группа этих препаратов получила название противогистаминных препаратов первого поколения (или классических антигистамиников).

В 1966г. получены доказательства гетерогенности клеточных рецепторов гистамина, а затем сформулировано понятие о гистаминовых рецепторах 1-го и 2-го типов (Н1- и Н2-рецепторы) и показано, что стимуляция последних ответственна за желудочную секрецию соляной кислоты. Позже были описаны и Н3-рецепторы, представленные преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС).

С конца 70-х годов начинается период выхода в широкую медицинскую практику Н1-противогистаминных препаратов нового (2-го) поколения, среди особых свойств которых следует, прежде всего, упомянуть высокую избирательность (селективность) блокады Н1-рецепторов (в отсутствии блокады других рецепторов), невозможность прохождения через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, отсутствие седативного действия. Первым представителем этих препаратов явился терфенадин (1977г.).

Первые блокаторы Н2-рецепторов (буремамид, метиамид) были синтезированы в 1972г., а в 1975г. один из первых блокаторов Н2-рецепторов циметидин вошел в медицинскую практику. Препарат оказался высокоэффективным при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Более активными и лучше переносимым (чем циметидин) противоязвенным препаратом - блокатором Н2-рецепторов оказался ранитидин (1979), а в 1984г. появился еще более активный противоязвенный Н2-блокатор фамотидин (Х).

Совершенствование противогистаминных лекарственных средств на этом не останавливается. Дело в том, что большинство Н1-антагонистов 2-го поколения, поступив в организм, оказывают противогистаминное действие за счет образующихся метаболитов, которые и осуществляют блокаду Н1-рецепторов и, соответственно, противогистаминное действие. Исключение составляет цетиризин, являющийся активным метаболитом Н1-антагониста 1-го поколения гидроксизина. Использование в качестве лекарственного средства конечного фармакологически активного метаболита, а не исходного соединения позволяет радикально освободиться от нежелательных побочных действий, которыми может обладать исходный метаболизируемый продукт. Во второй половине 90-х годов в медицинскую практику впервые поступил такой препарат. Им явился фексофенадин (Телфаст), который представляет собой конечный фармакологически активный метаболит Н1-антагониста 2-го поколения терфенадина. Таким образом, усовершенствованную форму Н1-антагониста 2-го поколения фексофенадин, имеющую фармакологические преимущества предшественника, но лишенную его побочных эффектов, можно считать первым представителем Н1-антагонистов 3-го поколения.

Антигистаминные препараты - основа лечения аллергических заболеваний.

-е поколение - седативные антигистаминные препараты: фенирамин, клемастин, хлорферамин, ципрогептадин, прометазин, гидроксизин.

-е поколение - неседативные или слегка седативные антигистаминные препараты: терфенадин, астемизол, лоратидин, цетеризин.

-е поколение - активные метаболиты неседативных антигистаминных препаратов: Телфаст (фексофенадин).

## **2.1 Хронология изучения гистамина и создания противогистаминных препаратов**

г. - Обнаружение гистамина в продуктах гниения белков (Ненцки)

г. - Химически синтезирован гистамин

г. - Обнаружение гистамина в спорынье. Синтез гистамина. Обнаружение стимуляции гистамином гладкой мускулатуры, ЖКТ и способности снижать давление (Дейл, Ледлоу, Баргер).

г. - «Шокоподобное» действие гистамина (Кеннон)

г. - Выделение гистамина из легких и других тканей (Дейл, Бест)

-29 гг. - Обнаружение высвобождения гистамина из клеток при ожогах, реакциях «антиген-антитело», при воспалительных и других патологических процессах. Стимуляции гистамином секреции желудка. Предположение о роли гистамина как «медиатора воспаления и аллергии» (Льюис)

г. - Создание первых синтетических противогистаминных веществ (Бонэ и др.)

г. - Первый противогистаминный препарат ангедпан.

-46 гг. - Создание фенотиазиновых противогистаминных препаратов нитразина, антизина и др.

-е гг. - Начало широкого применения дифенгидрамина (димедрола)

- 55 гг. - Первые сведения о гистаминовых Н1- и Н2-рецепторах (Эш, Шилд и др.)

-72 гг. - Идентификация Н1 и Н2-рецепторов (Блэк)

-е г. - Создание оригинальных отечественных препаратов - фенкарол и бикарфен

г. - Создание первых блокаторов Н2-рецепторов - буремазида, метизамида

г. - Циметидин - первый противоязвенный препарат, блокатор Н2-рецепторов

г. - Новый противоязвеннный препарат, блокатор Н2-рецепторов - ранитидин

г. - Противоязвенный препарат, блокатор Н2-рецепторов - фамотидин

- 90гг. - Поиски новых противогистаминных препаратов блокаторов Н1- и Н2-рецепторов. Поиски и создание первых блокаторов центральных гистаминовых Н3-рецепторов [5].

**Структура и классификация Н1-противогистаминных соединений**

Антагонисты Н1-рецепторов (Н1-антагонисты) представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь (как в молекуле гистамина) замещенного этиламина, которая является важнейшей для проявления противогистаминной активности. Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам. Присоединение осуществляется через «соединительный» атом азота, углеводорода, кислорода. В отличие от гистамина, атом азота является двузамещенным (R1 и R2). Особенными свойствами Н1-антагонистов являются следующие:

липофильные свойства (в отличие от гистамина и Н2-антагонистов), связанные с наличием в молекуле различных ароматических или гетероциклических колец и алкильных заместителей;

основные свойства нитрогруппы;

особенность «соединительного» атома: в зависимости от природу этого атома классические противогистаминные препараты принято делить на 6 основных групп (табл.3).

Сравнение структуры гистамина (а) и общей формулы Н1 - антагонистов (б)

а) 

Таблица 3. Классические Н1-противогистаминные препараты (1-го поколения)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Классы | Международное название | Классы | Международное название |
| Этаноламины Фенотиазины | Diphenhydramine Dimenhydrinate Doxylamine Clemastine Carbinoxamine Phenytoloxamine Diphenylpyraline Prometazine Dimethothiazine Oxometazine Isothipendyl Trimeprazine Alimemazine  | Этилендиамины Алкиламины Пиперазины Пиперидины  | Tripelennamine Pyrilamine Mepyramine Cloropyramine Antazoline Chloropheniramine Dexchlorpheniramine Bromphelamine Triprolidine Dimetindene Cyclizine Hydroxyzine Cyproheptadine Azatadine  |

Относительно новые представители Н1-противогистаминных препаратов и Н1-антагонисты последнего поколения по своей химической природе могут иметь принципиального отличия от описанных Н1-антагонистов 1-го поколения.

В лаборатории Д.М. Машковского создана оригинальная группа Н1-противогистаминных препаратов, не имеющая аналогов, - хинуклидиновые производные: квифенадин (Фенкарол) и секвифенадин (Бикарфен). Фенкарол обладает низкой лиофильностью, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает существенного седативного и снотворного действия. Он не имеет адренолитической активности. Помимо блокады Н1-рецепторов фенкарол уменьшает содержание гистамина в тканях за счет активации диаминоксидазы, инактивирующей гистамин. Бикарфен по своему фармакологическому действию отличается от фенкарола тем, что помимо блокады Н1-рецепторов блокирует и серотониновые рецепторы 1-го типа.

Специальную группу препаратов составляют Н1-антагонисты, в фармакологическом действии которых изначально предполагалось помимо противогистаминного действия способность тормозить секрецию медиаторов из эффекторных клеток-мишеней (тучных клеток). К этим Н1-противогистаминным препаратам относят кетотифен, оксатомид, азеластин. Выраженные свойства Н1-антагонистов 1-го поколения, обладая действием на ЦНС, в часности, седативным эффектом и/или стимуляцией аппетита.

Таблица 4. Н1-антагонисты гистамина 2-го и 3-го поколений

|  |  |
| --- | --- |
| Классы | Международное название |
|  | 2-е поколение | 3-е поколение |
| Пиперидиновые (буитрофены) | Terfenadine  | Fexofenadine  |
| Пипиридин-имидазоловые | Astemizole  |  |
| Пиперазиновые  | Cetirizine  |  |
| Азитидиновые  | Loratadine  |  |
| Трипролидиновые  | Acrivastine  |  |
| Оксипиперидиновые | Ebastine  |  |
| Бензимидазол-пиперидиновые | Mizolastine  |  |

Н1-антагогнисты 2-го поколения, отличающиеся высокой избирательной способностью блокировать периферические Н1-рецепторы и рядом других свойств, принадлежат к разным химическим группам (табл.4) - астемизол, терфенадин, эбастин, цетиризин, лоратидин, мизилостин. Наконец, Н1-блокаторы 3-го поколения фексофенатидин (фармакологически активный метаболит терфенадина).

**3. Классификация антигистаминных препаратов**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Блокаторы Н1-гистаминовых и серотониновых рецепторов | Мембраностабилизаторы и антимедиаторные средства | Глюкокортикостероиды | Селективные антагонисты лейкотриеновых Д4-рецепторов, комбинированные |
| Оксатомид Хлоропирамин Азеластин Мебгидролин Лоратидин Клемастин Терфенадин Прометазин Дифенгидрамин Ципрогептадин | Кромоглицевая кислота Кетотифен Фенспирид | Преднизолон Дексаметазон | Клариназе Зафирлукаст  |

Современные блокаторы Н1-рецепторов разделяют по химической структуре или по клинической эффективностью.

По химической структуре их чаще всего распределяют на производные:

. этанол амин - димедрол (дифенгидрамина гидрохлорид, бенадрил), тавегил (клемастин);

. этилендиамин - супрастин (хлоропирамин);

. фенотиазин - дипразин (прометазин гидрохлорид, пипольфен);

. хинуклидин - фенкарол (квифенадин);

. тетрагидрокардолин - диазолин (мебгидролин нападисилат, омерил);

. пиперидин - терфенадин (селдан), лоратидин (кларитин).

В клинической практике используют такую классификацию Н1-рецепторов:

. с выраженным седативным эффектом (димедрол, дипразин, супрастин);

. с меньшим седативным эффектом (диазолин, терфенадин);

. с очень слабым седативным эффектомз дуже слабким седативним ефектом (фенкарол, тавегил, лоратидин).

Принято разделять антигистаминные лекарственные средства на седативные, или I поколения (классические), и неседативные, или II поколения.

Антигистаминные лекарственные средства I поколения**:**

. Этаноламины (дифенилгидрамин, дименгидринат, доксиламин, клемастин, карбеноксамин, фенилтолксамин, дифенилпералин);

. Фенотиазины (прометазин, диметотиазин, оксомемазин, изотипендил, тримепразин, олимемазин);

. Этилендиамины (трипеленамин, пираламин, метерамин, хлоропирамин, антазолин);

. Алкиламины (хлорфенирамин, бромфенирамин, трипролидин, диметинден);

. Пиперазины (циклизин, гидроксизин, меклизин, хлорциклизин);

. Пиперидины (ципрогептадин, азатадин);

. Хинуклидины (квифенадин, секвифенадин) [10].

## **3.1 Структура и классификация Н1-противогистаминных соединений**

Антагонисты Н1-рецепторов (Н1-антагонисты) представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь (как в молекуле гистамина) замещенного этиламина, которая является важнейшей для проявления противогистаминной активности. Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам. Присоединение осуществляется через «соединительный» атом азота, углеводорода, кислорода. В отличие от гистамина, атом азота является двузамещенным (R1 и R2). Особенными свойствами Н1-антагонистов являются следующие:

липофильные свойства (в отличие от гистамина и Н2-антагонистов), связанные с наличием в молекуле различных ароматических или гетероциклических колец и алкильных заместителей;

основные свойства нитрогруппы;

особенность «соединительного» атома: в зависимости от природу этого атома классические противогистаминные препараты принято делить на 6 основных групп (табл.3).

Сравнение структуры гистамина (а) и общей формулы Н1 - антагонистов (б)

а) 

б) 

Таблица 3.1.1. Классические Н1-противогистаминные препараты (1-го поколения)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Классы | Международное название | Классы | Международное название |
| Этаноламины Фенотиазины | Diphenhydramine Dimenhydrinate Doxylamine Clemastine Carbinoxamine Phenytoloxamine Diphenylpyraline Prometazine Dimethothiazine Oxometazine Isothipendyl Trimeprazine Alimemazine  | Этилендиамины Алкиламины Пиперазины Пиперидины  | Tripelennamine Pyrilamine Mepyramine Cloropyramine Antazoline Chloropheniramine Dexchlorpheniramine Bromphelamine Triprolidine Dimetindene Cyclizine Hydroxyzine Cyproheptadine Azatadine  |

Относительно новые представители Н1-противогистаминных препаратов и Н1-антагонисты последнего поколения по своей химической природе могут иметь принципиального отличия от описанных Н1-антагонистов 1-го поколения.

В лаборатории Д.М. Машковского создана оригинальная группа Н1-противогистаминных препаратов, не имеющая аналогов, - хинуклидиновые производные: квифенадин (Фенкарол) и секвифенадин (Бикарфен). Фенкарол обладает низкой лиофильностью, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает существенного седативного и снотворного действия.

Он не имеет адренолитической активности. Помимо блокады Н1-рецепторов фенкарол уменьшает содержание гистамина в тканях за счет активации диаминоксидазы, инактивирующей гистамин. Бикарфен по своему фармакологическому действию отличается от фенкарола тем, что помимо блокады Н1-рецепторов блокирует и серотониновые рецепторы 1-го типа.

Специальную группу препаратов составляют Н1-антагонисты, в фармакологическом действии которых изначально предполагалось помимо противогистаминного действия способность тормозить секрецию медиаторов из эффекторных клеток-мишеней (тучных клеток). К этим Н1-противогистаминным препаратам относят кетотифен, оксатомид, азеластин. Выраженные свойства Н1-антагонистов 1-го поколения, обладая действием на ЦНС, в частности, седативным эффектом и/или стимуляцией аппетита.

Таблица 3.1.2. Н1-антагонисты гистамина 2-го и 3-го поколений

|  |  |
| --- | --- |
| Классы | Международное название |
|  | 2-е поколение | 3-е поколение |
| Пиперидиновые (буитрофены) | Terfenadine  | Fexofenadine  |
| Пипиридин-имидазоловые | Astemizole  |  |
| Пиперазиновые  | Cetirizine  |  |
| Азитидиновые  | Loratadine  |  |
| Трипролидиновые  | Acrivastine  |  |
| Оксипиперидиновые | Ebastine  |  |
| Бензимидазол-пиперидиновые | Mizolastine  |  |

Н1-антагогнисты 2-го поколения, отличающиеся высокой избирательной способностью блокировать периферические Н1-рецепторы и рядом других свойств, принадлежат к разным химическим группам (табл.4) - астемизол, терфенадин, эбастин, цетиризин, лоратидин, мизилостин. Наконец, Н1-блокаторы 3-го поколения фексофенатидин (фармакологически активный метаболит терфенадина) [1].

**4. Механизм биологической активности препаратов группы вяжущих, обволакивающих и антацидных средств**

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные). Все они хорошо растворяются в жирах и, помимо Н1-гистаминовых, блокируют также холинергические, мускариновые и серотониновые рецепторы. Являясь конкурентными блокаторами, они обратимо связываются с Н1-рецепторами, что обусловливает использование довольно высоких доз.

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. Для супрастина характерно быстрое наступление эффекта и кратковременность (в том числе и побочного) действия. При этом хлоропирамин может комбинироваться с неседативными Н1-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.

Дифенгидрамин

Наиболее известный в нашей стране под названием димедрол, - один из первых синтезированных Н1-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. Димедрол представлен в различных лекарственных формах, в том числе и для парентерального применения, что определило его широкое использование в неотложной терапии. Однако значительный спектр побочных эффектов, непредсказуемость последствий и воздействия на ЦНС требуют повышенного внимания при его применении и по возможности использования альтернативных средств.

Клемастин (тавегил)

Высокоэффективный антигистаминный препарат, сходный по действию с дифенгидрамином. 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.

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 (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 (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 Н1-рецепторы, но и снижает содержание гистамина в тканях. Может использоваться при развитии толерантности к другим седативным антигистаминным препаратам.

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 Н1-, так и на другие рецепторы (серотониновые, центральные и периферические холинорецепторы, a-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 Н1-рецепторы. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект.

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 Н1-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

Один из самых длительно действующих препаратов группы (период полувыведения его активного метаболита до 20 суток). Ему свойственно необратимое связывание с Н1-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 (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 (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 (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 Н1-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.

Левокабастин (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 (аллергодил)

Высокоэффективное средство для лечения аллергического ринита и конъюнктивита. Применяемый в виде назального спрея и глазных капель, азеластин практически лишен системного действия.

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 (зиртек)

Высокоселективный антагонист периферических Н1-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, что предопределило область практического использования препаратов-метаболитов и определило создание нового средства - фексофенадина.

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. Таким образом, особенности фармакокинетики, профиль безопасности и высокая клиническая эффективность делают фексофенадин наиболее перспективным из антигистаминных препаратов в настоящее время.

## **4.1 Сравнительная характеристика препаратов**

Эталонным препаратом «ночных» антигистаминных препаратов является дифенгидрамин (димедрол). Кроме специфичного антагонизма с гистамином, димедрол характеризуется рядом других особенностей, основная из которых - угнетающее влияние на ЦНС. Она проявляется седативным и снотворным эффектами.

Кроме того, димедрол имеет ганглиоблокирующее, противовоспалительное, местноанастезирующее и противорвотное (как центральный холиноблокатор) действия. Димедрол осуществляет спазмолитическое действие. Он потенцируют действие снотворных, нейролептических средств, местных анестетиков, снижает температуру тела.

Прометазинпо сравнению с димедролом дает очень сильный, продолжительный, долго наступающий антигистаминный и потенциирующий эффекты, осуществляет гипотермическое и противокашлевое действие.

Хлорпираминрядом с антигистаминным проявляет выраженный седативный эффект. Препарат осуществляет раздражительное действие, поэтому при работе с ним нужно выполнять правила безопасности.

Клемастинболее активен, чем димедрол, действует дольше (8-12 ч.). Потенциирует действие алкоголя, поэтому в процессе лечения нельзя употреблять алкоголь. Не влияет на ЦНС.

Квифенадин **-** активный антигистаминный препарат. Инактивирует гистаминазу, имеет более выборочное действие в сравнении с другими антигистаминными препаратами. Не осуществляет угнетающего действия на ЦНС, мало токсичен, хорошо переносится больными. Эффективный при поллинозах. В некоторых случаях эффективен при толерантности к другим антигистаминным препаратам.

Оксатомидпрепятствует выделению медиаторов аллергии из тучных клеток, угнетает ЦНС. Назначают 2 раза в день.

Терфенадин- селективный Н1-гистаминолитик. Быстро всасывается, через 1 час образовывается необходимая концентрация в крови. Применяется при аллергических ринитах, поллинозах (у 85% больных эффект наступает на 1 сутки), крапивнице, экземе, аллергии при переливании крови.

Лоратидинобладает антиаллергическим, спазмолитическим, антиэксудативным, противозудным действием. Антиаллергическое действие наблюдается через 30мин., продолжается 24ч. Назначают 1 раз в день.

Азеластинвыпускается в виде назального спрея. Применяют для лечения и профилактики аллергических ринитов и аденосинуситов.

Цыпрогептадинблокирует серотониновые и Н1-гистаминорецепторы, уменьшает спазмогенные и другие эффекты, которые вызывает серотонин. Кроме того, имеет седативный, холинолетический эффекты [7].

Сравнение антигистаминных препаратов, которые блокируют Н1-рецепторы [4]:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Лоратидин | ++ | 24 | Слабо седативное | \_\_ |  |  |
| Терфенадин | ++ | 12 - 24 | Слабо седативное | \_\_ |  |  |
| Фенкарол | ++ | 6 - 8 | Слабо седативное | Незначительное | +(в середи ну) |  |
| Диазолин | ++ | До 24 - 48 | \_\_ | \_\_ | + (в середи ну) | + |
| Дипразин | ++++ | 4 - 6 | Выражено седативное | + | + (п/к) | + |
| Супрастин | ++ | 4 - 6 | Выражено седативное | + | + (п/к) | + |
| Тавегил | +++ | 8 - 12 | Незначительное седативное | Незначительное | + (п/к) | + |
| Димедрол | ++ | 4 - 6 | Седативное, снотворное | \_\_ | + (п/к) | + |
| Фармакологические свойства | Антигистаминная активность | Продолжительность действия в часах | Влияние на ЦНС | М-холиноблокирующее действие | Раздражающее действие | Анестезирующее действие |

**5. Методы получения субстанций**

## **.1 Димедрол (дифенгидрамин)**

Димедрол. Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира бензгидрола

(С6Н3)2СНОСН2СН2N(CH3)2 \* HCl

Синонимы: Amidryl, Benodin, Benadril.

М.в. 291,83

Впервые синтезирован Ривешлом в 1944г.

Получают гидрированием бензофенона цинковой пылью в присутствии спиртовой щелочи в среде изопропанола с последующей эфиризацией бензгидрола диметиламиноэтилхлоридом в присутствии едкого натра



Бензофенон получают из бензола и четыреххлористого углерода с последующим гидролизом дихлордифенилметана



Димедрол - белый мелкокриссталический гигроскопический порошок без запаха, Т.пл. 166-1700С, легко растворимый в воде, спирте, мало растворим в хлороформе и почти не растворим в эфире и в бензоле. Водные растворы стойки и не разлагаются при стерилизации. Концентрированной серной кислотой окрашивается в желтый цвет, переходящий в кирпично-красный; при добавлении воды окраска исчезает. При кипячении с разведенной соляной кислотой разлагается с образованием бензгидрола. Т.пл. 62-670С. Хлор-ион определяют реакцией с нитритом серебра.

Чистоту препарата определяют по отсутствию примесей сульфатов, тяжелых металлов, мышьяка и других веществ в соответствии с требованиями ГФІХ.

Количественное определение производят после разложения соли раствором едкого натра и извлечения основания эфиром (в присутствии NaCl с целью «высаливания» основания). После удаления эфира отгонкой до объема около 15мл, прибавления избытка 0,1н раствора соляной кислоты и отгонки эфира, избыток соляной кислоты оттитровывают 0,1н раствором едкого натра в присутствии индикатора метилового красного.

мл 0,1н раствора соляной кислоты соответствует 0,02918г димедрола, которого в препарате должно быть не менее 98,5%.

Хранят с предосторожностью (список Б) в хорошо закупоренных банках, в защищенном от света месте. Высшая разовая доза - 0,1г, суточная - 0,25г

## **6.2 Гистадин (Histidinum)**

Гистадин. Гидрохлорид α-амино-β-имидазолилпропионовой кислоты



С6Н7О2N3\*HCl\*H2O

М.в. 209,59

Синонимы: Gerulcin? Heruclin, Stellidin

Выделен впервые в 1896г. из продуктов расщепления белков. Особенно богаты белки крови, содержащие до 10% гистидина. Получают гидролизом бычьей или лошадиной крови 19-20%-ной соляной кислотой при нагревании; при охлаждении реакционную смесь, содержащую, кроме гистидина, аргинин



Нейтрализуют щелочью и к фильтрату слабощелочной реакции прибавляют насыщенный раствор хлорной ртути - при этом выделяется гистидин в виде комплексного соединения с HgCl2. Осадок промывают водой и осаждают ртуть сероводородом. Фильтрат после концентрирования обрабатывают 960-ным спиртом - при этом выделяется гистидин. Из 1л крови получают 12-13г l-гистидин-гидрохлорида. Структура гистидина подвержена реакциями распада и синтезом; синтез гистидина не получил промышленного значения.-гистидин-гидрохлорид - белый кристаллический порошок кисловато-соленого вкуса, Т.пл. 245-2500. вращает плоскость поляризации вправо. Растворяется в 8ч. Воды, не растворим в спирте, эфире, хлороформе. С диазобензолсульфокислотой в присутствии соды дает вишнево-красную окраску, извлекаемую амиловым спиртом (реакция Паули); эту же реакцию дает тирозин. Из водного раствора гидрохлорида гистидина последний осаждается пикролоновой кислотой и флавиановой кислотами [14].

**6. Фармакопейный анализ антигистаминных препаратов**

## **.1 Димедрол (дифенгидрамин)**

Димедрол (Dimedrolum)Hydrochloridum

р-Диметиламиноэтилового эфира бензгидрола гидрохлорид



17H21NO·HCI. в. 291,82

**Описание**. Белый мелкокристаллический порошок, без запаха или с едва уловимым запахом, горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения. Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, очень мало растворим в эфире и бензоле.

**Подлинность**. На часовое стекло наносят 3-4 капли концентрированной серной кислоты и прибавляют 0,02г препарата: появляется ярко-желтое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное. От прибавления нескольких капель воды окраска исчезает.

К 0,01г препарата прибавляют 2мл смеси, состоящей из 1 мл концентрированной азотной кислоты и 9 мл концентрированной серной кислоты; появляется красное окрашивание. Прибавляют по каплям при постоянном помешивании и охлаждении 5мл воды; окраска переходит в коричневую, желтую и затем в оранжевую. При взбалтывании полученного раствора с 3мл хлороформа хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

,1г препарата растворяют в 5мл воды, прибавляют 2мл разведенной соляной кислоты и кипятят в течение 3 минут. После охлаждения кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из небольшого количества воды. Температура плавления полученного бензгидрола 62-67°.

Раствор препарата (1:100) дает характерную реакцию на хлориды.

**Температура плавления** 166-170°.

**Прозрачность** **раствора**. Раствор препарата (1:5) должен быть прозрачным.

**Кислотность**. 0,5 г препарата растворяют в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 1 каплю метилового красного. Появившееся красное окрашивание должно перейти в желтое от прибавления не более 0,1 мл 0,05 н. раствора едкого натра.

**Сульфаты**. 10мл раствора препарата (1:10) должны выдерживать, испытание на сульфаты (не более 0,01% в препарате).

**Потеря в весе при высушивании.** Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

**Сульфатная зола и тяжелые металлы.** Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате).

**Количественное определение**. Около 0,3г препарата (точная навеска) растворяют в 10мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 5мл раствора ацетата окисной ртути и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты до зеленовато-голубого окрашивания (индикатор - кристаллический фиолетовый).

Параллельно проводят контрольный опыт.

мл 0,1 н. раствора хлорной кислоты соответствует 0,02918г C17H21NO·HCI, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

**Хранение**. Список Б. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Высшая разовая доза внутрь 0,1г.

Высшая суточная доза внутрь 0,25г.

Высшая разовая доза внутримышечно 0,05г.

Высшая суточная доза внутримышечно 0,15г.

Противогистаминное (противоаллергическое) средство [12].

## **6.2 Циметидин**

**Молекулярная формула**. С10H16N6S.

**Относительная молекулярная масса**. 252,3.

**Структурная формула**



**Химическое наименование**. 2-циано-1-метил-3-[2-[[(5-метилимидаол-4ил) метил]-тио]этил] гуанидин

**Описание**. Белый или почти белый порошок без запаха или с легким запахом.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде; очень легко растворим в метаноле Р.

**Категория**. Средство для лечения язвенной болезни желудка.

**Общее требование**. Циметидин содержит не менее 98,5 и не более 101,1% С10Н16N6S в пересчете на сухое вещество.

**Подлинность.** Температура плавления около 1420С.

**Сульфатная зола**. Не более 1,0мг/г.

**Потеря при высушивании**. Высушивают до постоянной массы при 1050С; потеря не более 10,0мг/г.

**рН раствора**. рН раствора испытуемого вещества с концентрацией 5,0мг/мл в свободной от диоксида углерода воде Р составляет 8,0-9,5 [16].

**7. Сводная таблица препаратов**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Структурная формула | Синонимы | Система название | Методы получен | Методы анализа | Разное  |
| Cimetidinum Циметидин  |  |  |  |  |  |
| ПипельфенДипразин  |  |  |  |  |  |
| SuprastinСупрастин |  |  |  |  |  |
|  | Димедрол | Дифенгид рамин |  |  |  |
| Гистамин |  |  |  |  |  |

**Словарь терминов**

**Рефлекс** (лат. reflexus повернутый назад, отраженный) - это ответная реакция организма на внешнее или внутреннее раздражение с участием нервной системы, обеспечивающая возникновение, изменение или прекращение функциональной активности органов, тканей или целостного организма, осуществляемаяпри участии центральной нервной системы в ответ на раздражение рецепторов организма

**Нервная система** (sustema nervosum) - комплекс анатомических структур, обеспечивающих индивидуальное приспособление организма к внешней среде и регуляцию деятельности отдельных органов и тканей.

**Нейрогуморальная регуляция** (греч. neuron нерв + лат. humor жидкость) - регулирующее и координирующее влияние нервной системы и содержащихся в крови, лимфе и тканевой жидкости биологически активных веществ на процессы жизнедеятельности организма человека и животных. В нейрогуморальной регуляции функций участвуют многочисленные специфические и неспецифические продукты обмена веществ (метаболиты)

**Условный рефлекс** - один из основных видов приспособительной деятельности организма, осуществляемой высшими отделами ц.н.с. путем образования временных связей между сигнальным раздражением и безусловной (врожденной) реакцией организма

**Экзематизация** - возникновение патологических изменений кожи, клинически напоминающих экзему, обусловленное воздействием внешних раздражающих факторов, как правило, на участки кожи, ранее пораженные каким-либо хроническим дерматозом

**Квинке отек** (Квинке болезнь, крапивница гиганская) - аллергическая или наследственная болезнь, характеризующая остро развивающимся и спонтанно проходящим, нередко рецидивирующим отеком кожи и подкожной клетчатки или слизистых оболочек

**Этиология** (этио- + греч. logos учение, наука) - учение о причинах и условиях возникновения болезней или патологического состояния.

**Резистентность** - (лат. resistentia сопротивление, противодействие, син. сопротивляемость) - устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов.

**Заключение**

Н1-антагонисты наиболее давно и эффективно используемые противоаллергические фармакотерапевтические препараты, за последние 2 десятилетия были кардинальным образом усовершенствованы. Результатом этого явилось создание целой серии новых Н1-антагонистов. На фармацевтическом рынке Украины они представлены препаратами 2-го поколения (терфенадином, астемизолом, цетиризином, лоратидином, эбастином) и недавно появившимся препаратом 3-го поколения - фексофенодином. Принципиальными их преимуществами по сравнению с Н1-антагонистами первого поколения являются следующие. Это - высокое сродство к Н1-рецепторам и избирательность их блокады, в связи, с чем Н1-антагонисты 2 и 3-го поколений в терапевтических дозах не блокируют другие рецепторы (например, холино- и адренорецепторы) и не оказывают соответствующие нежелательные побочные действия, свойственные Н1-антагонистам 1-го поколения. Отличительным свойством Н1-антагонистов 2 и 3-го поколений является прочность связывания с Н1-рецепторами, обеспечивающая значительную продолжительность терапевтического действия препаратов и возможность их однократного приема в течение суток. Важнейшим отличием Н1-антагонистов 2 и 3-го поколений от противогистаминных препаратов 1-го поколения является отсутствие седативного действия и вмешательства в психомоторные функции. Такое преимущество позволило использовать противогистаминные средства пациентам, занятым деятельностью, требующей повышенного внимания и четкости выполнения операций. Даже те препараты, применение которых сопровождалось несколько более частым появление признаков седативности, чем в группе «плацебо» (цетиризин, например) или для которых были получены в некоторых случаях электроэнцефалографические свидетельства действия на ЦНС (терфенадин и лоратадин) совершенно несопоставимы по этим свойствам с Н1-антагонистами первого поколения. Для последних седативное действие является давно и хорошо известным побочным эффектом, существенно ограничивающим их применение у большой группы пациентов, нуждающихся в таких препаратах. Другим преимуществом Н1-антагонистов 2 и 3-го поколений является сохранность терапевтической противогистаминной активности, несмотря на продолжительное применение препарата, что позволяет применять лекарственный препарат длительное время без замены на другое альтернативное средство. Это свойство особенно полезно при лечении аллергических заболеваний, которые являются хроническими и требуют длительного, а нередко и постоянного применения (при круглогодичном аллергическом рините, хронической рецидивирующей крапивнице) [1].

**Литература**

1. Гущин И.С. Антигистаминные препараты. - М.: Здоровье, 2000, 52с.

. К.И.Бендер, А.Н.Лучевич Фармакокинетика антигистаминных (Н1) препаратов: Науч. обзор. - М.: Медицина, 1988, 125с.

. Беликов В.Г. Синтентетические и природные лекарственные средства. Краткий справочник. - М.: Высш. шк., 1993. - 720с.

. Драговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю провізору, студенту: Підручник-довідник. - Х.: Видавничий центр «ХАІ» - 480с.

. Машковский М.Д. Лекарства ХХ века. - М.: ООО «Издадельство Новая Вол-на», 1998.- 320 с.

. http://diamedcom.ru/php/content.php?group=2&id=2600// Еремина А.А. Шемякина Е.А., Г.П. Смирнова

 7. www.osp.ru/doctore/" \t "\_blank //

. http://kvinke-oedema.aptekaonline.ru

. http://medinfo.com.ua/diseases/2611/728/

. "http://pharmvestnik.ru/" \t "\_blank" // Еремина А.А.

. http://www.cultinfo.ru/fulltext// Машковский М. Д., Лекарственные средства, 6 изд., ч. 1-2, М., 1967.// А. А. Цофина.

. Государственная Фармакопея СССР, вып. 2, т.2 - М: Медицина, 1990. - 385 с.

. http://www.galactic.org.ua/clovo/f\_n3.htm//

14. Халецкий А.М. Фармацевтическая химия. - М.: «Медицина», 1966. - 658 с.

.Физиология человека: Учебник/В двух томах. Т.1/ В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько, В.И. Кобрин и др.; Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. - М.: Медицина, 1997. - 448 с.

. Международная Фармакопея, т.3. - Женева, Медицина, 1990. - 435 с.