АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

 КЛАССИФИКАЦИЯ

#  Н 1  - ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

#  1-е поколение

 Дифенгидрамин=Димедрол

 Прометазин=Дипразин

 Антазолин=Супрастин

 Клемастин=Тавегил

 2-е поколение

 Фенкарол

 Диазолин

 *пролонгированные*

 Астемизол=Гисманал

 Лоратидин=Кларитин

 Цетиризин=Зиртек

 3-е поколение

 Фексофенадин=Телфаст

 Н 2 - ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

 1-е поколение

 Циметидин

 2-е поколение

 Ранитидин меньше проникают через ГЭБ

 3-е поколение

 Фамотидин

 Низатидин

.

ГИСТАМИН

Функции

1) Нормальные физиологические процессы в организме

2) Нейротрансмиттер

3) Патобиологические процессы в организме

Содержится

в растительных и животных тканях,

# компонент некоторых ядов и секретов (волоски крапивы, комары).

После образования гистамин

-либо депонируется,

-либо быстро инактивируется.

Распределяется в тканях человека очень неравномерно.

*Основное депо гистамина – тучные клетки* в большинстве тканей (а в крови – *базофилы*).

Его концентрация высока в тканях, богатых этими клетками:

-коже,

-слизистых бронхов,

-кишечника.

Во внутриклеточных депо находится в связанном виде,

не проявляет физиологической активности/ Нахордится в двух формах:

Лабильно связанная - *обеспечивает участие в физиологических реакциях*

во многих тканях и ЦНС:

-регуляция секреторной деятельности и трофики слизистой желудка

-синтез белков в регенерирующей и растущей ткани,

-регуляция капиллярного кровотока,

-передача нервных импульсов в ЦНС,

 *участие в осуществлении вестибулярных рефлексов,*

 *в работе триггер-зоны рвотного центра,*

 *мобилизации симпато-адреналовой и гипофиз-адреналовой систем при стрессе.*

-активация рецепторов боли и зуда

Относительно прочно связанная с гепарин-белковым комплексом *освобождается при аллергии*

в тучных клетках и базофилах.

*Гистамин участвует в развитии воспалительного процесса любой природы.*

Вызывает: -гиперемию тканей,

 -повышение сосудистой проницаемости для воды, белков, нейтрофилов,

 -образование воспалительного отека.

Рецепторы

### Н1

Гладкие мышцы Сокращение

Эндотелиальные клетки Сокращение Повышение сосудистой проницаемости

Мозговое вещество надпочечников Выброс катехоламинов

Миокард Тахикардия

ЦНС Нейрональная передача, возбуждение

*Н2*

Париетальные клетки Повышение желудочной секреции

Гладкие мышцы сосудов Расслабление гладких мышц

Т-супрессоры Торможение функции лимфоцитов

Нейтрофилы

Миокард

ЦНС

Миометрий

*Н3*

ЦНС Уменьшение выброса гистамина

Окончания периферических нервов Увеличение кальциевого тока в гладкомышечных клетках

(сердце, легкие, ЖКТ)

Эндотелий Снижение частоты разрядов в гистаминергических нейронах

 Н1-АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Фармакологические эффекты определяются ролью гистамина в патогенезе расстройств.

-Частичный антагонизм к сосудорасширяющему действию гистамина

-Стабилизация проницаемости сосудистой стенки,

 уменьшение выхода жидкой части крови в ткани.

-Снятие бронхоспазма, индуцированного гистамином.

-Местноанестезирующая активность.

-М-холинолитическая активность.

-Центральное действие (угнетающий характер).

Показания к применению:

1. Аллергические реакции немедленного типа

 (крапивница, аллергический ринит, ангионевротический отек, нейродермит)

2. Комплексное лечение бронхиальной астмы, анафилактического шока.

3. Предупреждение эффектов гистамина, высвобождающегося

 -при использовании лекарственных средств (морфин, тубокурарин).

 -при обширных травмах кожи и мягких тканей.

4. Для потенцирования действия неопиоидных анальгетиков

 при болевом синдроме в послеоперационном периоде.

Побочные эффекты:

Связаны с М-холинолитическими свойствами:

 сухость слизистых, расстройства мочеиспускания, тахикардия, нарушения аккомодации.

Связаны с седативным действием:

 сонливость, ухудшение внимания, работоспособности.

Препараты 1 поколения

1) Конкурентная обратимая блокада рецепторов – короткое действие (прием 3-4 раза в сутки).

2) Избирательность действия на рецепторы невысокая – блокируют рецепторы

 -ацетилхолина (М-холинолитики)

 (сухость слизистых, расстройства мочеиспускания, нарушения аккомодации,

 противорвотное действие),

 -серотонина (анальгетический эффект),

 -дофамина.

3) Влияние на ЦНС – седативное и снотворное действие.

4) Мембраностабилизирующее действие на миокард -желудочковая тахикардия.

#### Противопоказания

1) Заболевания ССС.

2) Глаукома, атония кишечника и мочевого пузыря.

3) Беременность и кормление грудью.

4) Детям до 1 года.

5) Нельзя принимать алкоголь на фоне приема этих препаратов

 в связи с угрозой остановки дыхания.

*У детей* при передозировке препаратов 1 поколения могут возникать возбуждение и судороги.

Препараты 2 поколения

1) Неконкурентная блокада рецепторов – более длительное действие.

2) Большая избирательность действия на Н1-гистаминовые рецепторы

3) Отсутствие влияния на ЦНС.

### Но

1) Риск развития аритмий (астемизол) вплоть до летальных нарушений ритма

 вследствие блокады калиевых каналов в миокардиоцитах.

2) Кардиотоксичность повышается при одновременном приеме с

 антибиотиками-макролидами, противогрибковыми, блокаторами кальциевых каналов,

 антидепрессантами, фторхинолонами.

3) Лоратидин – потенциально седативный.

Препараты 3 поколения

1) Высокая избирательность действия.

2) Высокая биодоступность.

3) Незначительный метаболизм в печени – нет опасного взаимодействия с другими препаратами.

4) Длительное действие.

5) Нет седативного действия.

#### Противопоказания

1) Беременность, кормление грудью.

2) Детям до 12 лет.

Димедрол *Внутрь, внутривенно, внутримышечно, местно*

Слабое ганглиоблокирующее действие *(При парентеральном введении может понижать АД)*

Повышает судорожную готовность мозга

Местноанестезирующее действие

Спазмолитическое действие (расслабляет гладкую мускулатуру)

Седативное действие, снотворный эффект.

Дипразин *Внутрь, внутримышечно, внутривенно, подкожно нельзя (раздражающее действие)*

Сильный Н1-гистаминоблокатор

α1-адренолитическое действие (*Понижение АД*)

Раздражает желудок (*Тошнота, рвота*).

Понижает температуру тела.

Холинолитическое действие (центральное и периферическое).

Выраженное седативное действие.

Супрастин *Внутрь, редко внутримышечно, внутривенно.*

Холинолитическое периферическое действие

Седативное действие

Раздражает желудок

Тавегил *Внутрь*.

По строению и фармакологическим свойствам близок к димедролу,

но более активен и действует более продолжительно (8-12 часов).

Умеренный седативный эффект.

Не назначают при беременности и кормлении грудью

Фенкарол *Внутрь*

Не оказывает выраженного влияния на ЦНС.

Не только блокирует Н1-рецепторы, но и уменьшает содержание гистамина

в тканях (активирует диаминоксидазу - фермент, инактивирующий гистамин).

Хорошо переносится.

Не назначают в первые 3 месяца беременности.

Диазолин *Внутрь.*

Нет выраженного влияния на ЦНС.

Хорошо переносится.

Кларитин *Внутрь.*

Высокоактивный Н1-гистаминоблокатор.

Длительность действия 24 часа.

Отсутствует выраженный седативный эффект.

Хорошо переносится.

Противопоказан при кормлении грудью.

Гисманал *Внутрь.*

Высокая Н1-блокирующая активность.

Большая длительность действия.

Отсутствует выраженный седативный эффект.

При беременности не назначают.

Возможно повышение аппетита с увеличением массы тела.

Лекарственные средства, стимулирующие высвобождение гистамина:

-тубокурарин

-морфин

-рентгеноконтрастные вещества

-кровезаменители на основе декстрана

-антибиотики (ванкомицин)

Эти препараты могут стать причиной внезапных анафилактоидных реакций.

# Гистаминовый шок

Резкое выраженное снижение АД.

*Расширяются мелкие сосуды, захватывая значительную часть крови,*

*Возрастает их проницаемость,*

*Плазма выходит за пределы сосудистого русла.*

 *-уменьшается эффективный ОЦК*

 *-венозный возврат*

 *-резко падает сердечный выброс*

Применение в стоматологии

1) При стоматитах, гингивитах, глосситах аллергического и др. происхождения.

2) При ангионевротическом отеке.

*Дипразин, димедрол, клемастин, лоратидин, астемизол.*

3) При лекарственной аллергии, реакции на стоматологические материалы. *Фенкарол.*

###### 4) При повышенном рвотном рефлексе. Дипразин

5) Для местной анестезии полости рта. *Димедрол.* Н2-АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Н2-гистаминоблокаторы блокируют рецепторы по конкурентному типу.

Поэтому очень важна степень сродства препарата к рецептору.

Гистаминоблокаторы 3-го поколения имеют значительно более высокое сродство к рецептору – возможно назначение в более низких дозах.

Не проникают в ЦНС.

Связываются в основном с Н2-рецепторами париетальных клеток слизистой желудка.

-Подавляют секрецию НС1, вызываемую гистамином, гастрином, (*слабее - стимуляцией вагуса*).

 базальную и стимулированную секрецию НС1 и пепсина.

 продукцию пепсиногена.

-Увеличивают продукцию простагландина Е2 в слизистой оболочке желудка и

 двенадцатиперстной кишке, опосредующего цитопротективный эффект.

Фармакологические эффекты

определяются ролью гистамина в патогенезе расстройств.

-устранение симптомов заболевания (боли, изжоги)

-ускорение заживлений эрозий и язв на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки

*Но* отсутствует противорецидивное действие препаратов, может возникать синдром «рикошета».

## Связано с

-гипергастриенмией *( возникающей в ответ на подавление кислотности желудочного сока)*

-блокадой рецепторов тучных клеток, способствуя освобождению из них гистамина.

При отмене важно постепенное уменьшение дозировки и защита другими антисекреторными.

Вводят: -внутрь (чаще),

 -парентерально (капельно, болюсно),

Биоусвоение-ранитидин, фамотидин 50%,-циметидин 70%

Проходят через плацентарный барьер, выделяются с молоком

Не рекомендуются при беременности и лактации.

Биотрансформация в печени.

Подвергается циметидин, ранитидин меньше, фамотидин не подвергается.

# Взаимодействие

# одновременно с циметидином (меньше с ранитидином) нельзя назначать:

-бета-блокаторы, -теофиллин, -антикоагулянты непрямого действия, -седативные

возможна кумуляция из-за угнетения функции микросомальной окислительной системы в печени.

Показания к применению:

- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки

- Лечение гиперацидных гастритов, дуоденита.

- Профилактика эрозивных и язвенных повреждений при множественных травмах, ожогах.

- Неотложная терапия при кровоточащей язве желудка.

Побочные реакции: в основном при применении *циметидина*.

-Изменения состава крови (тромбоцитопения. лейкопения),

-Мышечные и суставные боли,

-Головные боли.

-В больших дозах, при внутривенном введении, могут вызывать:

 *значительное снжение АД,*

 *тяжелую брадикардию, аритмии.*

-длительное искусственное изменение среды желудка предрасполагает к канцерогенезу.

-циметидин может снижать секрецию гонадотропных гормонов и увеличивать уровень пролактина

 *вызывает гинекомастию, галакторею, задержку полового развития мальчиков*

*Циметидин*  4 раза в день (1 раз перед сном)

*Ранитидин*  2 раза вдень (1 раз перед сном)

*Фамотидин* 1 раз в день (перед сном)