**Лекция №4. Гистамин и гистаминергические средства.**

**Гистамин** — наиболее известен из-за своей роли при аллергических реакциях.

Он расширяет мелкие кровеносные сосуды, повышает их проницаемость для клеток иммунной системы и вызывает основные симптомы аллергии: воспаление, отёк, зуд, покраснение кожи и глаз.

Также гистамин играет важную роль в развитии анафилактического шока — острой аллергической реакции, для которой характерно быстрое снижение артериального давления из-за резкого расширения сосудов.

Но гистамин также играет роль при передаче нервных импульсов и может влиять на эмоции и поведение человека.

Он помогает управлять циклом сна и пробуждения и способствует высвобождению адреналина и норадреналина.

Высокий уровень

Высокий уровень гистамина был связан с навязчивыми маниакальными состояниями, депрессией и головными болями.

Низкий уровень

Низкий уровень гистамина может способствовать развитию паранойи, низкому либидо, утомляемости, чувствительности к лекарственным средствам.

Гистамин — важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме.

Функции гистамина:

-желудочная секреция;

-нейромедиаторная функция в ЦНС;

-аллергические реакции, воспаление.

В настоящее время выделены 3 подтипа гистаминовых рецепторов — Н1, Н2, Н3, различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде.

Локализация Н-рецепторов:

Н1- слизистая респираторной системы, глаз, кожа.

Н2 — слизистая желудка;

Н3- ЦНС.

Н1- постсинаптический рецепторы. Возбуждаются гистамином. Их возбуждение приводит к расширению капиллярных сосудов, спазму гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и бронхов, к увеличению выработки слизи в дыхательных путях. Блокируются классическими противогистаминными препаратами.

Н2 - постсинаптические рецепторы. Находятся в сердце, ЖКТ (желудке), матке и ЦНС. Возбуждение этих рецепторов увеличивает выделение желудочного сока и слизи в дыхательных путях, стимулирует деятельность сердца. Блокируются ранитидином и фамотидином. Роль их в головном мозге не изучена.

Н3 - пресинаптические. Находятся в коре головного мозга. Физиологическим эффектом активации этих рецепторов является снижение синтеза и высвобождения гистамина.

**Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов.**

Антигистаминные препараты блокируют действие гистамина на Н1-рецепторы по механизму конкурентного ингибирования. Сродство этих препаратов с рецепторами значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому антигистаминные препараты не способны вытеснять гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. Соответственно Н1-блокаторы наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа, а в случае развившейся реакции, предупреждают выброс новых порций гистамина. Они снимают вызываемые гистамином спазмы гладкой мускулатуры, уменьшают проницаемость капилляров, предупреждают развитие гистаминового отека, предупреждают развитие и облегчают течение аллергических реакций и воспаления, уменьшают гипотензивное действие гистамина. Недостаточная эффективность некоторых антигистаминных препаратов при аллергических заболеваниях связана с тем, что гистамин лишь один из нескольких биологически активных веществ, выделяющихся при аллергии.

**Классификация антигистаминных лекарственных препаратов:**

1. По химической структуре.

2. По времени создания подразделяют на препараты первого и второго, третьего поколения.

**Фармакологические свойства антигистаминных препаратов 1 поколения:**

Седативное действие — легко проникают через ГЭБ и блокируют серотониновые и ацетилхолиновые рецепторы. Степень седативного эффекта у разных препаратов и разных пациентов разная — от умеренного до выраженного. Некоторые из них используются как снотворные (доксиламин). Из-за седативного эффекта эти препараты нельзя использовать в период выполнения работ, требующих внимания. Все препараты 1 поколения потенцируют действие седативных и снотворных лекарств, наркотических анальгетиков, ингибиторов МАО и алкоголя.

**Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов 1 поколения**

|  |  |
| --- | --- |
| МНН | Торговое название, форма выпуска |
| Дифенгидрамин | Димедрол р-р д/ин.1% 1мл №10амп.,  табл. 50 мг №10 |
| Псило-бальзам гель 1% 2 0,0 |
| Клемастин | Тавегил р-р д/ин. 1мг/мл 2мл №5 амп.,  табл. 1 мг №20 |
| Доксиламин | Донормил табл. 15 мг №30 |
| Дименгидринат | Драмина табл.50 мг №5; №10 |
| Хлоропирамин | Супрастин р-р д/ин. 2% 1мл №5 амп.,  табл.25 мг №20 |
| Хлорфенирамин | Входят в состав комбинированных препаратов, в основном, симптоматических средств при гриппе и ОРВИ. |
| Фенирамин |
| Мебгидролин | Диазолин драже 50 мг и 100 мг №10 и №20 |
| Хифенадин | Фенкарол р-р в/м 10мг/мл 2мл №10 амп.,  табл. 10 мг и 25 мг №20 |
| Прометазин | Пипольфен р-р д/ин. 2,5% 2мл №10 амп.,  драже 25 мг №20 |
| Диметинден | Фенистил капли (фл) 0,1% 20мл, гель 0,1% 30,0 и 50,0.  эмульсия (фл) 0,1% 8мл |
| Гидроксизин | Атаракс р-р д/ин. 50 мг/1 мл 2 мл №6 амп., табл. 25 мг №25 |

**Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов 2 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.

**Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов 11 поколения**

|  |  |
| --- | --- |
| МНН | Торговое название, форма выпуска |
| Азеластин | Аллергодил капли глазные 0,05% 6мл, спрей наз.доз. 0,14мг/доза 10мл. |
| Левокабостин | Визин капли глазные 0.05%: фл. 4 мл  Тизин Алерджи спрей наз. 10Мл (100 доз) |
| Лоратадин | Кларидол, Кларисенс, Кларитин, Клоротадин, Ломилан, Лорагексал, Лоратадин табл. 10 мг; сироп 1мг/1 мл, у Ломилана — суспензия 5мг/5мл. |
| Цетиризин | Аллертек, Зиртек, Зодак, Летизен, Парлазин, Цетиризин, Цетрин табл. 10 мг;  капли — Зиртек, Зодак, Парлазин, Цетиризин |
| Эбастин | Кестин табл. п/о 10 мг №5 и №10; табл. лиофил.20 мг №10 |

**Цетиризин относят, в некоторых источниках, к 111 поколению, т к является активным метаболитом 1го поколения.**

**Антигистаминные препараты 3 поколения (метаболиты).**

Их принципиальное отличие в том, что они являются активными метаболитами антигистаминными препаратами предыдущих поколений. Их главная особенность — отсутствие кардиотоксичности.

**Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов 111 поколения**

|  |  |
| --- | --- |
| МНН | Торговое название и форма выпуска |
| Левоцетиризан | Гленцет, Ксизал, Левоцетиризин, Супрастинекс табл. 5 мг |
| Фексофенадин | Телфаст, Фексадин, Фексофаст табл. 120 мг и 180 мг |
| Дезлоратадин | Дезлоратадин, Лордестин, Эриус табл. 5 мг,  сироп — Эриус |

Показания: Аллергические реакции.

**Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов.**

**Механизм действия.**

Гистамин- стимулирует желудочную секрецию, связываясь с Н2-рецепторами, расположенными в пристеночных клетках тканей желудка. Антагонисты Н2-рецепторов “распознают” эти рецепторы, соединяются с ними, тем самым ликвидируют эффект гистамина (т.е.действуют конкурентно с гистамином). Препараты этой группы подавляют выделение кислотной продукции желудка, вызванной не только гистамином, но и ацетилхолином, инсулином, кофеином и при приеме пищи. Это важнейшее качество блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов, уменьшают объем и кислотность желудочного сока.

**Препараты:**

|  |  |
| --- | --- |
| МНН | Торговое название |
| 1 поколение:  Циметидин | В настоящее время не применяется из-за побочных эффектов. |
| 2 поколение:  Ранитидин | Ранисан 150 мг №20 |
| Ранитидин 150 мг №20; №30; №60;  300 мг №20 |
| 3 поколение:  Фамотидин | Гастросидин 20 мг №30 |
| Квамател лиоф.пор.(фл) 20мг 72,8г х5 с р-лем;  табл. 20мг №28; 40мг №14 |
| Фамосан табл. 20 мг и 40 мг №10 |
| Фамотидин табл. 20 мг №20; №30;  40 мг №20; №30; |
| Квамател мини табл. 10 мг №14 |

**Показания**

Применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, не связанной с хеликобактерной инфекцией, и других гиперацидных состояниях, рефлюкс-эзофагите, синдроме Золлингера-Эллисона.

**Агонисты-антагонисты гистаминовых рецепторов.**

**Препараты:**

|  |  |
| --- | --- |
| МНН | Торговое название, форма выпуска |
| Бетагистин | Бетавер, Бетагистин, Бетасерк, Бетацетрин, Вестикап, Вестибо, Тагиста табл. 8мг, 16мг, 24мг  Микрозер капли для приема внутрь 1,25% -- 30мл |

Бетагистин оказывает сходное с гистамином фармакологическое действие.

Механизм действия.

Является агонистом рецепторов Н1 (постсинаптических) и антагонистом рецепторов Н3 (пресинаптических). Стимулирующее действие на Н1-рецепторы кровеносных сосудов приводит к их вазодитлатации (увеличение просвета кровеносных сосудов, обусловленное преходящим снижением тонуса мышц сосудистой стенки) сосудов.

Блокада Н3-рецепторов увеличивает высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний (гистамина, серотонина), что усиливает вазодилатирующее действие.

В результате улучшается кровообращение во внутреннем ухе и вестибулярных ядрах в стволе продолговатого мозга.

Показания:

Болезнь Меньера; синдромы, характеризующиеся головокружением, шумом в ушах и/или прогрессирующей потерей слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения (включая головокружение, шум и боль в ушах, головная боль, тошнота, рвота, снижение слуха), атеросклероз сосудов головного мозга (в составе комплексной терапии).

*Болезнь Меньера – это состояние, при котором отмечается поражение внутреннего уха в виде эпизодов головокружений, шума в ушах, нарушения равновесия, а также развитием нарушения слуха.*

*Обычно это заболевание встречается как у мужчин, так и у женщин, в возрасте 40 – 60 лет. Болезнь Меньера может поражать и детей.*

*Предполагается, что ее развитие связано с отеком (чрезмерным содержанием жидкости) в эндолимфатическом канале вестибулярного аппарата. Считается, что при этой патологии жидкость из эндолимфатического канала попадает в другие отделы внутреннего уха и вызывает повреждение его элементов и структур. При этом возникает отек эндолимфатического мешочка, а также поражение других структур, которые отвечают за чувство равновесия организма.*

*Симптомы этой болезни возникают при наличии инфекции среднего уха, черепно-мозговой травмы или инфекции верхних дыхательных путей.*

*Симптомы болезни Меньера:*

*-Периодические эпизоды головокружения.*

*-Прогрессирующее снижение слуха на одно или оба уха, чаще всего на низких частотах звука.*

*-Одно- или двусторонний тиннитус (ощущение шума в ушах).*

*-Ощущение заложенности в одном или обоих ушах.*

*-К другим симптомам болезни Меньера относятся: временные короткие периоды потери памяти, забывчивость, усталость, сонливость, головные боли, проблемы со зрением и депрессия. Большинство этих симптомов обычно появляются при хронизации процесса.*

*У большинства больных четко прослеживается фазность заболевания: чередование частых приступов с периодами благополучия. В фазе обострения в течение нескольких недель приступы могут повторяться неоднократно; в промежутках между ними вестибулярные расстройства полностью не исчезают, а только стихают. В период ремиссии, продолжающееся в течение нескольких месяцев и даже лет, состояние улучшается и больные становятся трудоспособными. Однако с течением времени приступы становятся тяжелее и даже в период ремиссии сохраняются общая слабость, легкие расстройства равновесия, ощущение тяжести в голове.*

*Побочные эффекты:*

*Клинические исследования показали, что Бетасерк® очень хорошо переносится. В большинстве клинических испытаний не было никаких упоминаний о возникших побочных эффектах.*

Отсутствие седативного эффекта и сонливости. Препарат стимулирует Н1-рецепторы, а не блокирует их, поэтому больные, принимающие Бетаистин остаются активными и продолжают вести обычный образ жизни.

Способность управлять автомобилем не нарушается.

Способ применения:

Препарат назначают внутрь во время еды. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от реакции на лечение.

Для взрослых доза составляет 24-48 мг/сут.

Правила отпуска из аптеки — по рецепту врача.

**Гистаглобулин** ( в настоящее время не зарегистрирован)

МНН - Иммуноглобулин человека нормальный+Гистамин

Механизм действия.

При введении препарата в организм вырабатываются противогистаминные

антитела и повышается способность сыворотки инактивировать свободный гистамин.

Показания:

Аллергические заболевания в стадии ремиссии: в т.ч. крапивница, атопический дерматит, экзема, мигрень аллергического генеза, атопическая форма бронхиальной астмы (при невозможности применения специфической терапии аллергенами), астматический бронхит, риносинусопатия, конъюнктивит, поллиноз, рецидивирующий ангионевротический отек.

*Реми́ссия (лат. remissio «уменьшение, ослабление») — период течения хронической болезни, который проявляется значительным ослаблением (неполная ремиссия) или исчезновением (полная ремиссия) её симптомов (признаков заболевания).*

Способ применения и дозы:

П/к, в верхнюю область наружной поверхности плеча, предварительно растворив в 2 мл прилагаемого 0.9% раствора NaCl (приготовленный раствор должен быть использован в течение 30 мин). Взрослым - по 2 мл (1 доза), курс - 4-10 инъекций с интервалом 3-4 сут; детям — по назначению врача в зависимости от возраста.

Правила отпуска из аптеки — по рецепту врача.

**Вопросы для закрепления материала**

1.За какие патологические процессы в организме человека отвечает гистамин?

2.В какой области медицины применяются лекарственные средства, блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов?

3.Чем отличаются антигистаминные средства 1 и 2 поколения?

4.Для чего применяются агонисты-антагонисты гистамина в медицинской практике?