

УДК: 615.03:615.218.2

## КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ПРОТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ

Чекман І.С.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**Ключові слова:** гістамін, протигістамінні препарати, лоратидин, телфаст.

Гістамін синтезований у 1907 р. відомими німецькими хіміками А. Віндаусом і В. Фогтом. У 1910 р. англійські вчені Г. Барджер і Г. Дейл отримали гістамін з маткових ріжків, а німецький вчений Д. Аккерман – з тканин тварин. В тому ж році Г. Дейл моделював анафілактичну реакцію у гвінейської свинки шляхом парентерального введення гістаміну. З цього часу проводяться експериментальні й клінічні дослідження з вивчення властивостей гістаміну [2, 9, 15].

На сьогодні відомі фізіологічні властивості гістаміну та його роль у виникненні патологічних реакцій [1, 2, 4, 5, 6, 9, 15]. В організмі гістамін синтезується з амінокислоти гістидину і депонується в тканинних базофілах (тучних клітинах) та базофільних гранулоцитах крові, а також у тромбоцитах, еозинофільних гранулоцитах, лімфоцитах та різних біологічних рідинах. В цих клітинах гістамін міститься в неактивній формі в комплексі з білками, сульфатними полісахаридами, сульфатом гепарину, хондроїтином. Розподілений гістамін нерівномірно. Більш висока концентрація його виявлена у шкірі, слизовій оболонці травного каналу, носа, та ротової порожнини, кровоносних судинах, серці, стопах, легенях, в зоні IV шлуночка головного мозку, а також у базофільних гранулоцитах гіпофіза, гіпоталамуса.

З депо гістамін вивільняється кількома шляхами:

1. Механічне пошкодження клітин спричиняє руйнування гранулоцитів та тучних клітин з виділенням гістаміну.

2. Багато хімічних речовин та лікарських засобів (апресин, декстран, тубокурарин, морфін, поліглюкін та інші) сприяють виділенню гістаміну.

3. Виділення гістаміну за допомогою імунних реакцій. Цей шлях виділення гістаміну характерний для алергічних реакцій. На базофільні гранулоцити та тучні клітини впливають сенсibilізовані антигена типу IgE, фіксовані на поверхні клітини. Базофільні гранулоцити та тучні клітини руйнуються з виділенням гістаміну, кінінів, лейкотрієнів, простагландинів, серотоніну, АТФ. Виділений у такий спосіб гістамін є медіатором алергічних реакцій. Імунологічні реакції, що зумовлені

імуноглобулінами IgG або IgM, також сприяють виділенню гістаміну з тучних клітин і базофільних гранулоцитів.

Виділившись з депо, гістамін взаємодіє з спеціальними рецепторами. Виділяють 3 типи гістамінових рецепторів: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>.

H<sub>1</sub>-гістамінові рецептори містяться в гладеньких м'язах бронхів, шлунка, кишечника, жовчного і сечового міхурів, ендотелії судин, мозку. При збудженні рецепторів цього типу підвищується тонус гладеньких м'язів, проникність судин, збільшується випотівання рідини, пригнічується передсердно-шлуночкова провідність, виникає артеріальна гіпотензія.

H<sub>2</sub>-гістамінові рецептори містяться в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, секреторних клітинах слинної залози, підшлунковій залозі, міометрії, гладеньких м'язах стінки артерій, жировій тканині, нейтрофільних гранулоцитах, тканинних базофілах, Т-лімфоцитах, рецепторах симпатичних нервів, нейронах центральної нервової системи (ЦНС). Стимуляція цих рецепторів спричиняє підвищення секреторної активності екскреторних залоз шлунка, підшлункової залози, пригнічення скоротливої активності міометрію, підвищення вивільнення жирних кислот, пригнічення електричної активності нейронів кори великого мозку та інші.

H<sub>3</sub>-гістамінові рецептори розташовані пресинаптично, переважно у нейронах ЦНС, кишечника та інших нейронах. Активація цих рецепторів зумовлює пригнічення вивільнення медіаторів: гістаміну, норадреналіну, серотоніну, ацетилхоліну.

Алергія – це незвичайна імунна реакція організму на екзогенні та ендогенні антигени. Наслідком цієї реакції є такі захворювання, як кропив'янка, сезонний і цілорічний алергічний риніт, астма, харчова алергія. Гістамін, що виділяється у великій кількості з депо, спричиняє виникнення таких клінічних симптомів, як набряк та гіперемія шкіри або слизових оболонок, свербіж, чхання та ін. Отже, основним патогенетичним чинником виникнення алергічних захворювань є гістамін. У

зв'язку з цим для їх лікування найчастіше застосовують протигістамінні засоби.

В цьому повідомленні розглянуті тільки препарати, які пригнічують функцію  $H_1$ -гістамінових рецепторів. Існує три класифікації протигістамінних препаратів: за хімічною структурою, за клінічною ефективністю та переважним впливом на функцію ЦНС, а також за часом впровадження в медичну практику: першого, другого і третього покоління.

За хімічною структурою протигістамінні препарати розподіляють на похідні [2, 9, 15]:

1. Етаноламіну – димедрол, тавегіл.
2. Етилендіаміну – супрастин.
3. Фенотіазину – дипразин (піпольфен).
4. Тетрагідрокардоліну – діазолін.
5. Хінуклідину – фенкарол (квіфенадин).
6. Піперидину – терфенадин (селдан), лоратадин (klarитин), дескарбоетоксилоратадин.
7. Бензімідазолу – астемізол.
8. Бензолактової кислоти – фексофенадин (телфаст).
9. Препарати лікарських рослин.

Протигістамінні препарати за принципом конкурентного антагонізму запобігають або зменшують наступні ефекти гістаміну: спазм гладеньких м'язів бронхів, кишечника, міометрію, проникність стінки капілярів з виникненням набряку та випотівання рідини, гіперемію, свербіння. Зниженню артеріального тиску, проявам алергічних реакцій та місцевим ефектам гістаміну (гіперемія шкіри, виникнення місцевого набряку у вигляді пухирця, болючість) запобігають частково. Ці препарати не впливають на функцію екскреторних залоз шлунка і вивільнення гістаміну з тучних клітин.

Протигістамінним препаратам властиві також ефекти, не зумовлені блокадою гістамінових рецепторів. В першу чергу – це пригнічуюча (седативна), снотворна дія, погіршення психомоторної функції ЦНС. Найбільш виражена ця дія у димедролу, дипразину, супрастину, діазоліну і тавегілу. Тому ці препарати не рекомендують призначати водіям, пілотам та операторам різних машин. Протигістамінні препарати справляють протинудотний, протиблювотний, протипаркінсонічний, атропіноподібний, протиаритмічний, альфа-адреноблокуючий та місцевознеболюючий вплив. Відзначені ефекти протигістамінних препаратів проявляються різною мірою.

Показаннями до застосування протигістамінних препаратів є алергічні стани (кропив'янка, алергічний риніт, поліноз, сезонна гарячка, лікарська алергія), atopічний і контактний дерматит, сироваткова хвороба, екзема, укуси бджіл. Димедрол, дипразин застосовують як снодійні або місцево знеболюючі засоби. Протигістамінні препа-

рати, що мають виражений вплив на функцію ЦНС, застосовують для лікування хворих на паркінсонізм, при виникненні вестибулярних розладів, блювання, для профілактики морської та повітряної хвороб.

За клінічною ефективністю та переважним впливом на функцію ЦНС протигістамінні препарати в практичній діяльності лікаря розділяють на медикаменти першого, другого і третього покоління.

До протигістамінних препаратів першого покоління належать димедрол, тавегіл, дипразин, супрастин, які почали широко використовувати в медичній практиці з початку 40-х років ХХ століття. Помірна протигістамінна активність, неселективна блокада гістамінових рецепторів, наявність вираженої пригнічуючої дії на функцію ЦНС, а також інші побічні реакції (біль у надчеревній ділянці, диспепсія, сухість слизової оболонки рота і носа, алергічні реакції, можливість виникнення імпотенції та залежності) зумовили необхідність пошуку нових препаратів, що більш вибірково зменшували б дію гістаміну (селективна протигістамінна дія).

Першим протигістамінним препаратом другого покоління був терфенадин, який почали застосовувати в Європі з 1981 р., в Америці – з 1985 р. При застосуванні терфенадину в дозі 60 мг на добу відзначена виражена протигістамінна дія (селективний вплив на гістамінові рецептори). Препарат добре переносився, не справляв пригнічуючого впливу на функцію ЦНС, не спричиняв холінергічних реакцій. Проте вже у 1986 р. з'явилися повідомлення, що терфенадин зумовлює виникнення шлуночкової аритмії, в тому числі за типом пірует, яка може призводити до раптової смерті. З 1997 р. в США терфенадин заборонений до застосування в клінічній практиці [10].

Іншим селективним неседативним протигістамінним препаратом, що почали використовувати в медичній практиці з 1988 р., був астемізол (гістамал). Проте, препарат також спричиняє аритмію, тому має обмежене застосування [10].

Кроком вперед у пошуку протигістамінних препаратів було впровадження в медичну практику похідної піперидину – лоратадину, що селективно блокує гістамінові рецептори. Лоратадин швидко (через 30–60 хв) зупиняє алергічну реакцію, діє тривало (протягом 24 год), добре переноситься, не спричиняє седативного ефекту, до препарату не розвивається залежність [2]. Лоратадин можна застосовувати місцево (туби, під назвою лорадерм-КМП) та всередину (таблетки по 0,01 г).

До протигістамінних препаратів третього покоління належать фексофенадин (телфаст), норастемізол і дескарбоетоксилоратадин (дезлоратадин), що є метаболітами препаратів другого покоління відповідно: терфенадину, астемізолу і лора-

тадину. Це цікавий клініко-фармакологічний факт, що вперше проявився в групі протигістамінних засобів. Метаболіти виявилися більш ефективними і менш токсичними препаратами [8, 10].

Фексофенадин (телфаст, алерга) дозволений до застосування в США у 1996 р. Тепер цей протигістамінний засіб найбільш часто застосовують для лікування алергічних станів.

Фексофенадин швидко всмоктується в травному каналі, досягаючи максимального рівня в крові через 1–3 год. Прийом їжі суттєво не впливає на всмоктування препарату. Майже 70% фексофенадину зв'язується з білками крові. Метаболізується тільки 5% введеної дози, решта – виводиться в незміненому вигляді з сечею та екскретується жовчю, а потім виводиться з калом. Період напіввиведення фексофенадину складає 11–15 год. Тривалість протигістамінної дії майже 24 год, що дозволяє застосовувати препарат 1 раз на добу. Порушення функції нирок або печінки не впливає на фармакокінетичні показники препарату.

Фексофенадин не проявляє дії на калієві канали міокарда, не подовжує інтервал QT в дозах, що в 10 раз перевищували стандартну дозу (60 мг 2 рази на добу, 120 мг один раз на добу), не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому не зумовлює седативний ефект. У здорових добровольців та хворих на алергічний риніт фексофенадин не впливав на здатність керувати транспортними засобами та психомоторні реакції.

Телфаст – єдиний протигістамінний препарат, який не проявляє седативну дію в дозах, що перевищують стандартну більш ніж удвічі (480 мг). Тому телфаст став першим і єдиним препаратом, дозволеним у багатьох країнах для використання пілотами авіації та авіадиспетчерами. У здорових добровольців фексофенадин в дозах 690 мг двічі на добу не викликав сухість слизової оболонки рота, сонливість, збільшення частоти скорочень серця, зміни показників ЕКГ, включаючи інтервал QT, частіше, ніж у осіб, яким призначали плацебо [12, 13].

Препарат проявляє швидкий фармакологічний ефект, оскільки є метаболітом і не потребує часу для утворення активної речовини. У 80% хворих на алергічний риніт часткове або повне зникнення симптомів спостерігали вже протягом 30 хв після введення препарату.

В плацебо-контрольованих дослідженнях з подвійним сліпим контролем у 4000 пацієнтів з ознаками алергії та 500 добровольців фексофенадин в дозі 60–120 мг на добу запобігав виникненню гіперемії та пухирців за наявності сезонного алергічного риніту і хронічної ідіопатичної кропив'янки, а також значно зменшував інтенсивність симптомів, зумовлених введенням гістаміну [8, 11, 14].

В проведених дослідженнях не виявлена різниця частоти побічних реакцій в підгрупах хворих, яким призначали фексофенадин та плацебо. Це переконливо свідчить про хорошу переносність фексофенадину хворими різного віку [10, 13, 16].

У хворих з факторами ризику (похилий вік, порушення функцій нирок та печінки) фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості фексофенадину не змінюються, що є позитивним у клінічній фармакології препарату.

Позитивною властивістю фексофенадину є також те, що препарат не взаємодіє з іншими лікарськими засобами (немає потреби коригувати дозу під час проведення комбінованої фармакотерапії), за винятком антацидних препаратів, які містять алюмінію гідроокис (перерву між застосуванням цих препаратів слід подовжити до 2 год).

Норастемізол порівняно з астемізолом має переваги. Норастемізол проявляє виражену протигістамінну дію завдяки більш вибірково блокуючому впливові на  $H_1$ -гістамінові рецептори, тому клінічний ефект спостерігають швидше. Концентрація в крові норастемізolu досягає максимуму протягом 1 год і повністю залежить від дози. В організмі норастемізол не метаболізується і виводиться з сечею у незміненому вигляді. Основною перевагою норастемізolu є відсутність кардіотоксичної дії та аритмій у пацієнтів з алергічними захворюваннями.

Дескарбоетоксилоратадин (дезлоратадин) має більш високу спорідненість до  $H_1$ -гістамінових рецепторів, ніж лоратадин. На відміну від інших протигістамінних засобів нового покоління, дескарбоетоксилоратадин метаболізується в організмі за допомогою ферментів, тому його не можна одночасно застосовувати з препаратами, що перетворюються цитохромом P-450, зокрема, еритроміцином, фенобарбіталом та іншими. Деєлоратадин слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з нирковою і печінковою недостатністю.

Протигістамінна активність характерна для лікарських рослин: кропиви дводомної, кульбаби лікарської, ранника вузлуватого, солодки голої, череди трироздільної. Препарати цих рослин з давніх часів застосовують для лікування алергічних захворювань [3, 7].

Виповнилося 92 роки, як вперше була встановлена роль гістаміну у виникненні алергічних реакцій. Виконані дослідження були тим фундаментом, на якому став можливим пошук протигістамінних препаратів. Сучасна клінічна фармакологія має у своєму розпорядженні високоефективні протигістамінні препарати. Впровадження в медичну практику протигістамінних препаратів третього покоління, особливо фексофенадину (телфасту), дозволяє значно ефективніше лікувати алергічні захворювання.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астафєва Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия // Аллергология. — 2000. — №2. — С.40–50.
2. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т. Т. 1 / Пер. с англ. — М.; СПб: Бином; Невский Диалект, 1998. — 608 с.
3. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М.Гродзінський. — К.: Гол. ред. УРЕ, 1989. — 544 с.
4. Лусс Л.В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи // Аллергология. — 2000. — №3. — С.29–33.
5. Пыцкий В.И., Адошанова Н.В., Артамасова А.В. Аллергические заболевания. — М.: Триада-Х, 1999. — 472 с.
6. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. — К.: Здоровья, 1991. — 201 с.
7. Чекман И.С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує. — К.: Рада, 2000. — 510 с.
8. Bernstein D.L., Van Veggel L., O'hanlon J.F. et al. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 1997. — V.79. — P.443–448
9. Brody T., Larner J., Minneman K. Human Pharmacology. Molecular to Clinic. — N.Y.: Mosby, 1998. — 1001 p.
10. Handley D, Magnetti A., Higgins A. Therapeutic advantage antihistaminic drugs the third of generation // Drugs. — 1998. — V.7, N.7. — P.1045–1054.
11. Juniper E.F. Rhinitis management: the patient's perspective // Clin. Expe. Allergy. — 1998. — 28 (suppl. 6) P. 34–38.
12. Mason J., Reynord R., Rao N. Systemic safety of fexofenadine hydrochloride // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — V.29, suppl. 3. — P.163–170.
13. Markham A., Wagstaff A. J. Fexofenadine // Drugs. — 1998. — N.55. — P.269–274.
14. Paul E., Berth-Jones J., Ortorine J.P., Stern M.A. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study // J. Dermatol Treat. — 1998. — N.9. — P.143–149.
15. Salerno E. Pharmacology for Health professionals. N.Y.: Mosby, 1999. — 827 p.
16. Vermeeren A., O'hanlon J. Fexofenadine's effects, alone and alcohol, on actual driving and psychomotor performance // J. Allergy Clin. Immunol. — 1998. — V.101. — P.306–311.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Чекман И.С.

Представлены сведения о клинико-фармакологических свойствах противогистаминных препаратов. Приведена классификация противогистаминных препаратов, описаны их фармакологическая активность, показания и противопоказания к назначению, безопасность препаратов первого (димедрол, дипразин, тавегил, супрастин, диазолин, фенкарол), второго (лоратадин) и третьего (телфаст) поколения, а также препаратов лекарственных растений. Изложены особенности клинической фармакологии телфаста — препарата, который сейчас наиболее широко применяют для лечения аллергических заболеваний.

## CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIHISTAMINIC DRUGS

Chekman I. S.

The data upon clinical-pharmacological properties of the antihistaminic drugs are presented. The classification of the antihistaminic drugs is presented, their pharmacological activity, indications and contraindication and safety of the drugs of a first (dimedrolum, diprazinum, tavegilum, suprastinum, diazolinum, phencarolum), second (loratadinum) and third (telfast) generation, and also the medicines of medical plants are described. The peculiarities of the clinical pharmacology of telfast are stated in detail, which one now is widely applied to treatment of the allergic diseases.