

## КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ БЛОКАТОРІВ ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

Федір Юрочко

Гістамін утворюється внаслідок декарбоксилування гістидину і накопичується переважно в гранулах цитоплазми тканинних базофілів і базофілів крові. Тканинних базофілів (тучних клітин, мастоцитів) найбільше в дихальних шляхах і травному каналі. Як і серотонін та простагландини, гістамін діє як місцевий гормон (аутокоід) або місцевий хімічний медіатор. З клітин він вивільнюється під впливом фізичної травми, нейрогуморальної стимуляції, реакцій "антиген-антитіло", дії різноманітних хімічних речовин (протеолітичні ферменти, отрути змій і комах, морфій тощо). У слизових оболонках і шкірі він бере участь у нейтралізації чужорідних речовин, у залозах зовнішньої секреції — у секреторному процесі, гістамін периваскулярно розміщених клітин регулює мікроциркуляцію. Гістамін відіграє важливу роль у процесах запалення, в алергічних і стресових реакціях, ішемічно-ревараскуляризаційних ушкодженнях, тощо. Ця біологічно активна речовина також є нейромедіатором (нейромодулятором) у головному мозку.

Те, що функції гістаміну опосередковані через його взаємодію зі специфічними H-рецепторами, з'ясовано в 1937 році. Проте синтезовані селективні антагоністи H-рецепторів не блокували гістамін-стимульовану секрецію соляної кислоти в шлунку. У 1972 році відкрито другий тип рецепторів — H<sub>2</sub>, який блокується іншими препаратами. Ще пізніше, у 1987 р., Ishikawa та Sperelakis описали H<sub>3</sub>-рецептори.

Різнноманітна дія гістаміну в організмі залежить від його взаємодії з цими трьома типами рецепторів (табл. 1).

Ефекти взаємодії гістаміну з різними типами рецепторів можуть бути як синергічними, так і антагоністичними одні відносно одних. Через H<sub>1</sub>-рецептори опо-

**Таблиця 1.**  
**Ефекти впливу гістаміну на H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>- та H<sub>3</sub>-гістамінорецептори**

H <sub>1</sub> -ГІСТАМІНОРЕЦЕПТОРИ	H <sub>2</sub> -ГІСТАМІНОРЕЦЕПТОРИ	H <sub>3</sub> -ГІСТАМІНОРЕЦЕПТОРИ
1. Скорочення гладких м'язів, особливо - трахеї і бронхів 2. Дилатація капілярів 3. Підвищена проникність капілярів, що призводить до набряку і згущення крові 4. Уповільнення атріовентрикулярної провідності, негативний інотропний ефект 5. Зниження артеріального тиску 6. Рефлекторний (у відповідь на вазодилатацію і гіпотензію) викид катехоламінів 7. Посилення виділення факторів запалення з нейтрофілів 8. Посилення виділення слизу в дихальних шляхах	1. Посилення виділення соляної кислоти в шлунку 2. Посилення виділення слизу в шлунку 3. Підвищення автоматизму синоаурикулярного вузла, позитивний хронотропний та інотропний ефекти 4. Інгібування виділення факторів запалення з нейтрофілів 5. Активація T-супресорів 6. Гальмівний вплив на ЦНС	Відіграють регулюючу роль у синтезі та вивільненні гістаміну в центральній і периферичній нервовій системі, органах травлення

середкована участь гістаміну в реакціях запалення, в негайних алергічних IgE-залежних реакціях, змінах при травмі, стресі, ішемії тощо, його вплив на периферичні судини і більшість тканин і органів.

Натомість  $H_2$ -рецептори є центральною кінцевою ланкою механізму регуляції шлункової секреції. Ці рецептори містяться також у серці, лімфоцитах, матці, мозку і шкірі, хоча тут їх фізіологічна роль є суттєво меншою. У мозку вони передають гальмівні сигнали.

Функції  $H_3$ -рецепторів вивчено недостатньо. Їх поділяють на підтипи  $H_{3a}$  і  $H_{3b}$ , перші переважають у шлунково-кишковому каналі.  $H_3$ -рецептори в ЦНС беруть участь у регуляції судинної функції, описано регуляторну роль  $H_3$ -рецепторів у вивільненні ацетилхоліну та норадреналіну в корі головного мозку; крім того, вони є у вестибулярній системі. Активація  $H_3$ -рецепторів травної системи пригнічує шлункову секрецію та знижує моторну активність кишки. Пригнічувальні пресинаптичні  $H_3$ -рецептори розміщені в судинах твердої мозкової оболонки і, як вважають, відіграють роль у патогенезі мігрені. Тепер вивчають роль  $H_3$ -рецепторів у виникненні артеріальної гіпертензії.

Препаратів, які впливають на вивільнення, кінетику, динаміку та метаболізм гістаміну, є дуже багато. До них, зокрема, належать його фізіологічні антагоністи, наприклад адреналін, який викликає звуження капілярів, зменшення їх проникності, бронходилатацію тощо; блокатори гістамінових рецепторів; стабілізатори мембрани клітин, які містять гістамін, передусім мастоцитів (кромолін-натрій, недокроміл-натрій, кетотифен, глюкокортикоїди). Тому, хоча назва “антигістамінні препарати” досить поширена, щодо ліків, про які буде йти мова, правильнішим є термін “блокатори гістамінових рецепторів” (синоніми — “ $H$ -блокатори”, “антагоністи гістамінових рецепторів”).

Блокатори з'єднуються з гістаміновим рецептором без його збудження, здебільшого діючи конкурентно з гістаміном. Залежно від селективної дії, їх поділяють на  $H_1$ -,  $H_2$ - і  $H_3$ -блокатори.

### **Блокатори $H_1$ -рецепторів**

Перші блокатори гістамінових рецепторів було синтезовано напередодні Другої світової війни, а в клінічну практику впроваджено в 40-х роках. За впливом на ЦНС  $H_1$ -блокатори поділяють на препарати першого (“класичні”, “старі”, “седативні”) та другого (“нові”) покоління.

### **Блокатори гістамінових $H_1$ -рецепторів I покоління (БГР-I)**

Антигістамінні ліки I покоління (класичні) мають специфічний спосіб дії, що полягає в блокуванні  $H_1$ -гістамінорецепторів. Вони не руйнують гістамін і не утворюють з ним сполук, проте ефективно пригнічують прояви його дії. Ці ліки пригнічують передусім прояви дії ендogenousого гістаміну та, вірогідно, не мають впливу на сенсibiliзацію до алергену. Препарати всмоктуються з травного каналу, досягаючи максимальної концентрації в крові через 1—2 години, а їхня дія триває 3—6 годин.

Застосування БГР-I супроводжується певними незручностями. Вони блокують не тільки  $H_1$ -рецептори, але також і холінергічні (атропіноподібна дія), серотонінергічні, дофамінергічні та адренергічні рецептори. Така додаткова дія зумовлена структурною схожістю цих амінів і є причиною побічних ефектів. До них належать відчуття втоми, сонливості, запаморочення, біль голови, шум у вухах, порушення координації рухів, диспептичні явища, сухість у роті, нудота і тахікардія. Відзначають також вплив на концентрацію уваги та дієздатність. Такі прояви трапляються у 20—60% хворих, їх вираженість індивідуально дуже відрізняється. Побічні ефекти можуть знижувати якість життя більше, ніж прояви основної хвороби. Натомість зменшення дози призводить до недостатнього клінічного ефекту. Недоліком блокаторів I покоління є також

тахіфілаксія (привикання, зменшення ефективності препарату), що розвивається вже через 7–12 днів від початку прийому. Одночасний прийом з алкоголем та препаратами, які пригнічують роботу ЦНС, потенціює седативний ефект. Однією з парадоксальних побічних реакцій БГР-I є алергія на них — описано випадки алергії на БГР-I фенотіазинового та етилендіамінового ряду, зрідка — на гідроксизин. Побічні ефекти обмежують застосування БГР-I для лікування хронічних алергічних хвороб. Препара-

**Таблиця 2.**  
**Блокатори гістамінових рецепторів першого покоління**  
(за А. Resef (Ізраїль) зі змінами та доповненнями)

Група	Міжнародна назва	Комерційна назва (в т.ч. як один із активних компонентів)
Етилендіаміни	Трипеленамін	Пірибензамін
	Піриламін	Афуріол, Пентусол
	Хлорпірамін	Супрастин, Галопірамін
Етаноламіни	Дифенгідрамін	Дімедрол, Бенадрил, Бенілін, Банофен, Діабеніл
	Карбіноксамін	Ринопронт, Риновіс, Карбісет
	Клемастин	Клемастин, Тавегіл, Ривтагіл, Тавіст-D
	Доксиламін	Донорміл
Алкіламіни	Хлорфенірамін	Агістон, Анафіл, Колдекс, Алкінал, Дизорамін
	Трипролідин	Трифед, Актідил, Актіфед, Гістафед, Актаген
	Дексхлорфенірамін	Нусідекс, Поларамін, Поларген
	Дексбромфенірамін	
	Диментидин	Феністил
Фенотіазини	Прометазин	Піпольфен, Дипразин, Диферган, Фенерган, Протіазон, Фентазин
	Алімемазин	Тералін
	Оксомемазин	Оксазин, Доксерган, Топлексин
Піперазини	Гідроксизин	Атаракс, Отарекс, Анксаніл
	Меклізін	Антіверт, Бонін
	Циклізін	
Піперидини	Азатидин	Оптимін, Триналін
	Ципрогептадин	Перитол, Орактин, Періактин
	Квіфенадин	Фенкарол
	Мєбгідролін	Діазолін, Інцидал, Цидалін
Інші	Доксепін	Гілекс

ти протипоказані при закритокутовій глаукомі, багато з них — при виразковій хворобі (особливо при стенозі ворота, оскільки вони сповільнюють евакуацію з шлунка) тощо. Ці ліки, як звичайно, посилюють апетит, що створює проблеми для осіб з надмірною вагою.

Ліки I генерації призначають кожні 4—6 годин, за винятком клемастину, який приймають двічі на день. Під час лікування антигістамінними ліками I покоління не можна керувати механічними засобами, зокрема автомобілем.

Для зменшення побічної дії на ЦНС створено препарати БГР-I подовженої дії, до складу яких входять також симпатоміметичні ліки (наприклад, псевдоефедрин). Така комбінація поліпшує також носову прохідність (внаслідок звуження судин зменшується набряк слизівки). Прикладом комбінованого препарату може бути Дисофрол (до його складу входить БГР-I дексбромфенірамін).

Проте БГР-I мають і певні переваги. Порівняно з другою генерацією, вони мають швидшу дію, їх можна вводити парентерально, наприклад, в ургентних ситуаціях. Іноді додаткову холінергічну, серотонінергічну, дофамінергічну та адренергічну дію використовують свідомо: для знеболювання, потенціювання дії інших ліків (наприклад, при премедикації), з протиеметичною чи снодійною метою. Препарати першої генерації дешевші, що досить суттєво в Україні.

До  $H_1$ -блокаторів належать також препарати, які не застосовують при лікуванні алергічних хвороб — дименгідрилат (Авіомарин), який використовують для попередження запаморочення та нудоти при “морській хворобі”; цинаризин<sup>1</sup>, який поліпшує мозковий кровообіг.

### Властивості окремих БГР-I

*Дифенгідрамін* має седативну та снотворну дію, помірно виражену антиеметичну та холінолітичну активність. Потенціює дію анальгетиків та деяких психотропних засобів.

*Прометазин* — похідна сполука фенотіазину, сильний блокатор гістамінових рецепторів, за структурою і дією частково подібний до аміназину. Має виражену дію на ЦНС — має виражений седативний ефект, посилює дію наркотичних, снодійних, анальгетиків, місцевих анестетиків. Знижує температуру тіла, запобігає блюванню та усуває його. Має помірну периферичну та центральну холінолітичну дію, виражену адренолітичну дію. Пригнічує кашлевий рефлекс, тому його не бажано призначати при гострих і хронічних респіраторних хворобах. Посилює дію антигіпертензивних засобів.

*Ципрогептадин* має досить виражену антисеротонінову активність. Блокує гіперсекрецію соматотропіну при акромегалії і секрецію АКТГ при синдромі Іценка-Кушинга. Препарат стимулює апетит, тому його іноді призначають при анорексії.

*Доксиламін* має виражену седативну і М-холінолітичну дію, тому його призначають тільки для лікування безсоння та інших розладів сну. Скорочує час засинання, подовжує тривалість і поліпшує якість сну, не впливаючи на його фізіологічні фази.

*Фенспірид*, крім  $H_1$ -блокуючої дії, має спазмолітичну дію та гальмує продукцію таких факторів запалення, як цитокіни, похідні арахідонової кислоти, вільні радикали. Має протизапальну і бронходилатуючу дію.

*Меггідролін* та *квіфенадин* найменш седативні, проте за фармакодинамічними та фармакокінетичними характеристиками їх зараховують до БГР-I. Проте ці препарати можна вважати перехідними до другого покоління.

*Хлорпірамін* має виражену седативну та снодійну дію. Виявляє периферичну антихолінергічну активність, помірні спазмолітичні властивості.

<sup>1</sup> Блокатор кальцієвих каналів, який блокує також гістамінові рецептори.

*Дименгідринат* та *меклізин* — препарати, які застосовують специфічно при кінетозах<sup>2</sup>. Дименгідринат — поєднання дифенгідраміну з іншими компонентами, зокрема з 8-хлортеофіліном. Препарати переважно гальмують функцію статокінетичного апарату, запобігають запамороченню, нудоті та блюванню, пов'язаним з кінетозами. Повністю механізм їхньої дії не з'ясовано, але відомо, що меклізин діє також і на рівні головного мозку. Їх ліпше призначати для запобігання, ніж для лікування кінетозів: препарат приймають за 0,5—1 год. до подорожі. Меклізин починає діяти пізніше, ніж дименгідринат, але діє довше (до 24 год.).

### Блокатори гістамінових $H_1$ -рецепторів II покоління (БГР-II).

На початку 80-х років з'явилися нова генерація ліків, які блокують  $H_1$ -гістамінорецептори (табл. 3). Для них характерні селективне блокування  $H_1$ -рецепторів, незначний побічний вплив на ЦНС або ж його відсутність, а також триваліша дія і відсутність тахіфілаксії. Наприклад, повний ефект астемізолу з'являється на третій-п'ятий день лікування. Ліки цього покоління слабо проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Вони не мають холінергічної, протисеротонінової та заспокійливої дії, переважно не викликають відчуття сонливості чи збудження, на відміну від більшості класичних  $H_1$ -блокаторів. На противагу до ліків I покоління, які мають суттєвий вплив на ЦНС, що можна виявити психометричними пробами (проби на увагу та концентрацію), ліки нової генерації не спричиняли жодних змін у цих пробах і діяли нарівні з плацебо, навіть тоді, коли їх вводили у дозі, вдвічі більшій за рекомендовану. Їх можна приймати одночасно з ліками, які пригнічують ЦНС. Якщо всі БГР-I є конкурентними антагоністами гістаміну, то терфенадин, а в дуже великих дозах і астемізол діють як неконкурентні антагоністи.

Протиалергічний ефект препаратів II покоління не обмежується впливом на  $H_1$ -рецептори, але й включає т. зв. позарецепторну дію. Вони гальмують вивільнення медіаторів ранньої та пізньої фази atopічної реакції (лейкотрієнів, простагландинів) у носі, шкірі, бронхах, стабілізують мембрани мастоцитів і базофілів, гальмують міграцію еозинофілів і агрегацію тромбоцитів. Деякі БГР-II зменшують

Таблиця 3.

#### Блокатори $H_1$ -рецепторів другого покоління (за A. Resef (Ізраїль) зі змінами та доповненнями)

Група	Міжнародна назва	Комерційна назва (в т. ч. як один із активних компонентів)
Піперидини	Астемізол	Гісманал, Стеміз, Астемізан
	Терфенадин	Трексил, Терналін, Селдан, Телдан
	Фексофенадин	Алегра, Телфаст
Азатидини	Лоратидин	Кларитин, Кларіназе, Лорастин, Кларитин-D
Гідроксизини	Цетиризин	Цетрин, Зиртек, Реактин
Алкіламіни	Акривастин	Семпрекс, Семпрекс-D
	Ебастин	Кестин

<sup>2</sup> Хвороби пересування — “морська хвороба”, “повітряна хвороба”, коли внаслідок перезбудження вестибулярного апарату виникають запаморочення, нудота, блювання.

вираженість на епітеліальних клітинах молекул міжклітинної адгезії, які також відіграють роль в алергічному запаленні.

Тривала дія дає змогу застосовувати БГР-II рідше (до одного разу на добу). Такі властивості спричинили майже повну зміну препаратів вибору при лікуванні хронічних алергічних хвороб.

**Фармакокінетика.** БГР-II відрізняються також і фармакокінетичними параметрами, які можуть мати значення при виборі препарату. Всі вони добре всмоктуються з травного каналу, проте повільніше, ніж ліки першого покоління (найповільніше — астемізол, найшвидше — цетиризин). Всі БГР-II, за винятком цетиризину, метаболізуються в печінці. У випадку астемізолу клінічний ефект залежить від його метаболіту (дексметилоастемізолу), а тому при його призначенні слід враховувати функціональний стан печінки.

**Покази до застосування.** Ці ліки мають значну клінічну ефективність у лікуванні багатьох алергічних хвороб, зокрема сезонного та цілорічного алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту, кропивниці та деяких форм бронхіальної астми. Деякі препарати є ефективними для профілактики приступів мігрені в дітей, для цього застосовують астемізол і лоратадин. За даними A. Malick et al. (США), БГР-II, передусім цетиризин, поліпшують перебіг астми. Проте подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване вивчення із застосуванням функціональних досліджень легень, проведене E. Van Ganse et al. (Бельгія), не засвідчило переваги цих препаратів при лікуванні астми.

Таблиця 4.  
Класифікація БГР-II за їх фармакокінетикою

Група	I	II	III
Всмоктування	Швидке	Помірне та середнє	Повільне
Тривалість дії	Коротка	Середня	Довга
Ліки	Лоратадин Фексофенадин Терфенадин	Цетиризин Ебастин	Астемізол

**Побічні ефекти.** Під час приймання БГР-II можна керувати механічними засобами. Проте слід пам'ятати, що є велика індивідуальна відмінність у реакції ЦНС на БГР-II. З огляду на це треба утриматися від керування автомобілями в перший день приймання нового  $H_1$ -блокатора. Якщо БГР-II викликає виражену сонливість протягом 3—5 днів, то його слід замінити на інший. Найменше небажаних проявів серед БГР-II з боку ЦНС зафіксовано при використанні астемізолу. Цетиризин вважають лише відносно неседативним, бо він має заспокійливу та антихолінергічну дію, хоч і набагато меншу, ніж БГР-I.

Хоча тератогенної дії в БГР-II не виявлено, проте у фармакологічних довідниках їх не рекомендують призначати під час вагітності та годування грудьми (оскільки деякі БГР-I мають таку дію). Останнім часом у Канаді проводились дослідження щодо впливу H-блокаторів при вагітності (результати див. "Застосування блокаторів гістамінових рецепторів у вагітних").

Терфенадин і астемізол не слід призначати при значному супутньому ураженні печінки. Кардіодепресивна дія, яка іноді проявляється при застосуванні БГР-I, може теж з'явитися при призначенні терфенадину і астемізолу, якщо перевищити

рекомендовану дозу 10 мг/добу. Натомість лоратадин і цетиризин не мають побічного впливу на серце. Лікування астемізолом у дітей треба проводити під ретельним лікарським контролем з огляду на можливість появи серцевої аритмії. В деяких осіб астемізол може спричинити збільшення маси тіла.

При лікуванні БГР гальмуються шкірні реакції на алергени та гістамін, таке пригнічення триває набагато довше у випадку призначення БГР-II. Тому шкірні проби на визначення алергену треба проводити лише через 7 днів після відміни БГР-II, а у випадку прийому астемізолу перерва має тривати 4–6 тижнів.

**Взаємодія з іншими ліками.** Антибіотики-макроліди (наприклад еритроміцин), протигрибкові препарати (похідні імідазолу — кетоконазол, ітраконазол), а також циметидин і ранітидин сповільнюють метаболізм БГР-II (зокрема, астемізолу, терфенадину, ебастину), що підвищує ризик появи побічних ефектів, передусім з боку серця. Фексофенадин і лоратадин з точки зору взаємодії з цими ліками найбільш безпечні і не викликають загрозливих життю ситуацій. Астемізол може знижувати ефект антикоагулянтів.

**Особливості застосування.** Різниця в індивідуальній реакції на БГР-II стосується також і клінічної ефективності. Важко виділити серед препаратів нової генерації ліки ліпші чи гірші, сильніші чи слабші, проте можна припустити (як і у випадку класичних БГР), що в певних хворих препарати мають індивідуальну ефективність. Тому при недостатньому пригніченні проявів хвороби слід замінити препарат на інший замість того, щоб узагалі відмовитися від призначення антигістамінних ліків.

БГР-II не мають вираженої антихолінергічної (атропіноподібної) дії, а тому їх можна застосовувати при глаукомі (за винятком астемізолу). Для визначення ефективності БГР у кожному конкретному випадку деякі вчені рекомендують тест гістамін-індукованого пухиря і припливу крові до обличчя та пригнічення цієї реакції БГР.

Медикаментозна блокада  $H_2$ -рецепторів (наприклад, при лікуванні виразкової хвороби) викликає підвищення концентрації гістаміну, що може призвести до загострення наявних алергічних хвороб. Такий ефект слід передбачити та доповнювати лікування  $H_1$ -блокаторами.

### Властивості деяких БГР-II

**Астемізол** повільно всмоктується і має найдовшу тривалість дії — приблизно 10 днів. Пролонгована дія зумовлена дуже сильним зв'язуванням з  $H_1$ -рецепторами. Протипокази до призначення — період вагітності та годування грудьми, вік до 2 років. Астемізолу бажано уникати при глаукомі, виразковій хворобі та інших важких хворобах шлунка (внаслідок подразнюючої дії). Дозування — всередину один раз на добу дорослим 10 мг, діти 6–12 років — 5 мг, діти молодші 6 років — 0,2 мг/кг. Ефективність препарату в перші дні невисока і досягає піку на 9–12 добу, а тому пропонують іншу схему призначення астемізолу: по 30 мг протягом п'яти днів, а потім по 10 мг на добу. Астемізол ліпше приймати зранку.

**Цетиризин** швидко всмоктується з травного каналу (приблизно за 1 годину) і швидко діє. Він добре зв'язується з білками крові, погано з тканинами головного мозку, має низьку ліпофільність, блокує міграцію еозинофілів. На думку A. Ragliaga (Швейцарія), цетиризин слід зарахувати до антигістамінних препаратів третього покоління у зв'язку з його особливою фармакокінетикою та фармакодинамікою. Як вважають, він діє також і на пізню фазу алергічних реакцій. Цетиризин сильніше, ніж лоратадин і терфенадин, пригнічує гістамін-індуковані алергічні реакції в шкірі. Вивчається можливість його місцевого застосування при шкірних хворобах. Згідно з деякими повідомленнями, цетиризин при алергічному риніті діє швидше, ніж лоратадин. При призначенні профілактичного курсу (по 15 мг двічі на день протягом 7 днів)

цетиризин у хворих на астму запобігав розвитку бронхоспазму, викликаного специфічними алергенами. Цетиризин виділяється переважно нирками, а тому показаний передусім при супутніх хворобах печінки. При нирковій недостатності його виведення може бути сповільнене, в таких випадках слід зменшити дозу вдвічі або призначити інший препарат (наприклад, лоратадин).

Дозування — як звичайно, раз на добу дорослим і дітям старшим 6 років — 10 мг, дітям 2—6 років — 5 мг. Цетиризин краще приймати ввечері натще.

*Лоратадин* дуже швидко всмоктується. Час напіввиведення — 11 годин. Має протиексудативну дію, зменшує проникність капілярів, запобігає набряку тканин, знімає спазм гладкої мускулатури. Не проникає через ГЕБ, не потенціює дію алкоголю. Препарат виділяється з грудним молоком, тому у зв'язку з ризиком для дитини треба зробити вибір між припиненням приймання препарату та припиненням годування грудьми. Дозування — раз на добу дорослим і дітям понад 12 років — 10 мг, дітям 2—6 років — 5 мг. Препарат ліпше приймати зранку.

*Ебастин* має швидкий початок і суттєву тривалість дії, а також високу селективність до  $H_1$ -рецепторів, помірну активність проти інших потенційних факторів алергії (наприклад, лейкотрієнів  $C_4$ ), він не впливає на серцево-судинну систему. Швидко всмоктується і діє тривалий час (після п'ятиденного лікування ефект утримується 72 години). Виділяється з сечею, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Протипокази — підвищена чутливість до ебастину, важка печінкова недостатність, вагітність і період годування грудьми. Безпечності застосування препарату в дітей, молодших за 12 років, не з'ясовано. У деяких дослідженнях ебастин визнано безпечнішим за терфенадин. Дозування — 10 мг раз на добу, при вираженій симптоматиці дозу збільшують до 20 мг. Препарат бажано приймати після їди.

*Терфенадин* дуже швидко всмоктується. У хворих з сезонним алергічним ринітом ефект настає в першу добу і спостерігається у понад 85% хворих. Він ефективний і безпечний, лише зрідка траплялися випадки подовження інтервалу QT на ЕКГ та аритмії. Дозування — всередину дорослим і дітям від 12 років — по 60 мг 1—2 рази на день або 120 мг раз на день, дітям 6—12 років — по 0,5 мг/кг двічі на день. Препарат ліпше приймати натще, не можна запивати грейпфрутовим соком<sup>3</sup>.

*Фексофенадин* поки що недоступний на українському ринку. У деяких дослідженнях виявлено, що фексофенадин у дозі по 60 мг двічі на день або 120 мг один раз на день мав швидший початок дії, ніж лоратадин. Дозування — всередину дорослим і дітям від 12 років — 60 мг двічі на день або 120 мг раз на день.

Названі препарати значно збільшили можливості ефективного лікування поширених алергічних хвороб. Блокатори гістамінових рецепторів нової генерації на загал добре переносяться хворими та мають знижену до мінімуму седативну дію. Отже, їх можна легко та безпечно застосовувати тривалий час при різноманітних хронічних алергічних хворобах. Вони дуже зручні у вживанні (як звичайно, один раз на день), тому не порушують звичного стилю життя хворого.

Число ліків з групи БГР-II постійно зростає. Зокрема, проходять дослідження епінастин та мізоластин. Епінастин схожий на терфенадин. Призначення швидкодіючого і потужного мізоластину перед сезоном поширення пилку затримує розвиток полінозу та успішно лікує сезонний алергічний ринокон'юнктивіт.

### **Блокатори гістамінових рецепторів для місцевого застосування**

До селективних  $H_1$ -блокаторів, які використовують тільки місцево, належать ацеластин (Алергодил, Астелін) та левокабастин (Гістімет, Лівостин). Призначають

<sup>3</sup> Див.: Мед світу 1999; 7 (2) с. 422.



для лікування та профілактики алергічного риніту й/або кон'юнктивіту, таке лікування не загрожує появою системних побічних ефектів.

*Левокабастин* застосовують для лікування алергічного риніту та кон'юнктивіту. Місцевий левокабастин ефективніший, ніж пероральний терфенадин, при алергічному кон'юнктивіті і ринокон'юнктивіті так само ефективний, як і натрію кромоглікат при сезонному алергічному риніті. Його не можна призначати вагітним жінкам, проте можна під час годування грудьми. До місцевих побічних ефектів належить незначне подразнення, яке проявляється печінням та поколюванням у місці введення; іноді — біль голови, розлади зору. Не можна використовувати одночасно з іншими очними краплями. В період крапання препарату в очі не рекомендують користуватись м'якими (гідрофільними) контактними лінзами. Дозування — дорослим та дітям, старшим 12 років, — 2 впорскування аерозолу в кожную ніздрю двічі на день, 1 крапля в кожен око двічі на день. Тривалість лікування — не довше 6 місяців.

*Ацеластин* за хімічною будовою — похідна фталазину. Це потужний селективний H<sub>1</sub>-блокатор, який, крім того, пригнічує виділення гістаміну з тучних клітин, синтез і вивільнення інших медіаторів гіперчутливості, зокрема лейкотрієнів і фактору агрегації тромбоцитів. Призначають при алергічному цілорічному і сезонному риніті. Побічні місцеві ефекти — подразнення слизовки носа і глотки, носові кровотечі, порушення смаку — виникають рідко (1–2,7%), системні ефекти фактично відсутні внаслідок низької концентрації в плазмі. Все ж під час лікування препаратом слід відмовитися від годування грудьми, не можна призначати препарат у I триместрі вагітності та при вживанні оральних контрацептивів. Безпечно призначати дітям від 2 років. У деяких дослідженнях за ефективністю зняття закладеності носа наближається до ендоназальних кортикостероїдів (будезонід). Деякі вчені твердять, що ацеластин при алергічному риніті ефективніший, ніж пероральний терфенадин і локальний беклометазон. Дозування — по одному впорскуванню в кожную ніздрю 1–2 рази на добу, не довше 5 місяців поспіль.

Місцево при алергічних ринітах також застосовують *лоратадин* у вигляді гелю “КМП-лоризан”. Його наносять на слизовку носа двічі на день, при необхідності процедуру можна повторювати 3–4 рази на день.

*Дифенгідрамін* у вигляді гелю для місцевого застосування Псило-Бальзам призначають для місцевого лікування сонячних і термічних опіків, укусів комах, при алергічних хворобах шкіри.

### **Застосування блокаторів гістамінових рецепторів у вагітних**

Ці ліки, як звичайно, не рекомендують призначати вагітним, за винятком крайньої необхідності. Проте є препарати, які не мають негативної дії на плід. Хлорфенірамін безпечний у дозі 12 мг двічі на день або по 4 мг чотири рази на день. У важких випадках можна призначити дифенгідрамін.

Останнім часом з'явилися повідомлення про безпечність застосування БГР-II у вагітних. Дослідження було проведено в *Teratology Information Service* (Торонто) в рамках *Motherisk Program*. На думку А. Einarson et al (Канада), застосування гідроксизину і його активного метаболіту цетиризину при вагітності не пов'язано з підвищеним тератогенним ризиком; мало того, мета-аналіз, проведений ними, засвідчив, що H<sub>1</sub>-блокатори мають захисний вплив — унаслідок припинення блювання при гестозах поліпшується метаболізм плода, і тому зменшується ризик деяких вроджених вад.

Закінчення в наступному числі журналу