

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ БЛОКАТОРІВ ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ¹

Федір Юрочко

БЛОКАТОРИ H₂-РЕЦЕПТОРІВ

Після відкриття H₂-рецепторів дослідники розпочали "конструювання" молекул, подібних на гістамін, але без його фізіологічних ефектів. Успіху досяг англійський вчений Дж. Блек зі співавторами, який до того подібним шляхом відкрив β-адреноблокатори. У 1977 році за створення цих двох груп препаратів він отримав Нобелівську премію. У клінічній практиці H₂-блокатори дебютували в 1977 році, коли офіційно дозволили використовувати циметидин².

Фармакодинаміка і фармакокінетика. H₂-блокатори добре всмоктуються з травного каналу. Максимальні концентрації препаратів у крові досягаються через 1—2 год. після прийому. H₂-блокатори зазнають часткової біотрансформації в печінці і в значній кількості (до 60%, особливо при парентеральному введенні) виводяться нирками як з ультрафільтратом, так і за механізмом канальцевої секреції. Це зумовлює необхідність коригування дози препарату при нирковій недостатності (відповідно до кліренсу креатиніну), цирозі печінки, а також пацієнтам старечого віку. Середній період піввиведення коливається від 2 до 2,6 год., а в нізатидину суттєво коротший — 1,3 год.

Препарати зворотно зв'язуються з H₂-рецепторами і діють як конкурентні антагоністи гістаміну, зокрема на поверхні парієтальних клітин шлункових залоз. Вони пригнічують базальну та стимульовану секрецію шлункового соку, зменшуючи об'єм секрету та концентрацію в ньому соляної кислоти. Вираженість ефекту залежить від спорідненості до рецепторів (афінних характеристик), кінетики зв'язування з рецептором і дисоціації. Вона має дозозалежний характер, у великих дозах H₂-блокатори останніх поколінь фактично повністю пригнічують секрецію: після прийому 300 мг нізатидину рН базального секрету утримується на рівні 6,15, а після прийому 20 мг міфентидину — 7,3. Із збільшенням дози зростає і тривалість ефекту, оскільки концентрація триваліший час утримується в межах, достатніх для пригнічення кислотопродукції. H₂-блокатори не впливають на секрецію пепсину безпосередньо, проте вона знижується на 30—90% пропорційно до зменшення загального об'єму шлункового соку. При цьому секреція бікарбонату і слизу змінюється мало. Слід звернути увагу, що після тривалого лікування більшістю препаратів знижується "мукопротективний індекс" — відношення нейтральних мукопротеїдів до їх загальної кількості. Проте це явище не спостерігають після лікування ранітидином. Це може впливати на частоту рецидивів виразки.

Окремі з H₂-блокаторів, зокрема циметидин, стимулюють ендогенний синтез простагландинів, що може відігравати певну роль у прискоренні загоєння виразок. У механізмі антисекреторної дії ранітидину, крім дії на H₂-рецептори, очевидно, певну роль відіграє його здатність посилювати інактивацію гістаміну. Є дані, що H₂-блокатори стимулюють репаративні процеси в гастродуоденальній слизовій, про що свідчить збільшення кількості ДНК-синтезуючих клітин. Виражену гастропротективну дію (переважає навіть дію сукральфату) має новий H₂-блокатор ебротидин (див. далі).

¹ Закінчення. Початок у попередньому числі журналу.

² Першим H₂-блокатором був метамід, проте його не дозволили застосовувати в клініці у зв'язку з суттєвими побічними ефектами.

H₂-блокатори менш ліпофільні, ніж H₁-блокатори, тому гірше проникають у ЦНС. Нині випробовується золентидин — високоліпофільний H₂-блокатор, який запобігає дії гістаміну в ЦНС, проте мало впливає на шлункову секрецію.

Покази до застосування. Препарати створювалися для лікування хвороб верхніх відділів шлунково-кишкового каналу, зумовлених кислотно-пептичною агресією: пептичних виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, гастродуоденітів, гастроезофагальної рефлюксної хвороби, ерозивних гастропатій, симптоматичних виразок, синдрому Золінгера-Елісона. Їх призначають також з метою профілактики стресових виразок та ерозій і кровотеч з них, синдрому Мендельсона (що розвивається внаслідок аспірації кислого вмісту шлунка під час наркозу), підтримування ремісії виразкової хвороби. Іноді H₂-блокатори призначають при шкірних хворобах (див. далі). Деякі дослідники пропонують призначати H₂-блокатори для лікування імуносупресії, спричиненої травмою, переливанням крові чи сепсисом.

Особливості призначення. Більшість виразок (60—80%) загоюються після чотирьох тижнів лікування H₂-блокаторами, якщо вони не зарубцювалися, то курс лікування слід продовжити ще на кілька тижнів (переважно ще на чотири) з наступним ендоскопічним контролем. Шлункові виразки гояться повільніше. Тривалість лікування можна скоротити при ендоскопічному підтвердженні загоєння виразки. Серед причин рефрактерності до H₂-блокаторів J. Gustavsson et al. (1992) відзначають високу максимальну шлункову секрецію, певні структурні особливості виразки (великі розміри, лінійна форма, локалізація біля пілоричного каналу), чоловічу стать, заядле куріння, зловживання анальгетиками (НСПЗП), гелікобактерну інфекцію, небажання лікуватися.

Дослідження порівняльної ефективності одно- та дворазового прийому H₂-блокаторів не виявили відмінностей в частоті і термінах рубцювання виразок. Це пояснюється особливостями секреції соляної кислоти при пептичних виразках: вона збільшена в основному вночі — в 3,5—4 рази з піком від 24 до 4 години ранку. Вдень їжа нейтралізує секрецію. Тому північноамериканські автори вважають патогенетично виправданим призначення усієї добової дози препарату ввечері (що зручніше для хворого). Проте європейські клініцисти віддають перевагу призначенню H₂-блокаторів двічі на день. Зокрема Е. І. Каченко (1997) з'ясував, що 40 мг фамотидину на ніч не підтримує рН вище 3,0 протягом 18 год. Це не забезпечує максимальної терапевтичної дії антибіотиків, необхідної для ерадикації *H. pylori*.

H₂-блокатори добре всмоктуються з травного каналу, тому здебільшого їх призначають per os, навіть при виразках і ерозіях, ускладнених кровотечею (в постгеморагічному періоді). Парентерально (внутрішньовенно повільно струменево або крапельно, внутрішньом'язово) H₂-блокатори вводять у випадках неможливості прийому per os: післяопераційні, важкі або непритомні хворі у відділеннях інтенсивної терапії, стеноз ворота (що перешкоджає евакуації препарату з шлунка), триваюча кровотеча або ранній постгеморагічний період (якщо в шлунок введено "контрольний" зонд).

Для всіх H₂-блокаторів характерний синдром відміни, тому, припиняючи лікування, дозу треба знижувати поступово. Для профілактики рецидивів препарати H₂-блокаторів можна приймати кілька років. Лікування H₂-блокаторами може маскувати прояви раку шлунка, тому при зміні чи появі нових симптомів диспепсії перед початком лікування слід виключити малігнізацію за допомогою ендоскопічного дослідження з біопсією. Крім того, при тривалому застосуванні H₂-блокаторів відзначають "вислизання рецепторів" і зниження антисекреторного ефекту. Слід зазначити, що є певна група хворих, секреція яких резистентна до дії цих препаратів. Це зумовлено індивідуальними особливостями секреції (опосередкованої через ацетилхолінові і гастринові рецептори).

Дискутабельним залишається питання ефективності блокаторів шлункової секреції (у т. ч. H_2 -блокаторів) при шлункових кровотечах. Якщо доцільність застосування цих препаратів для загоєння виразки у таких хворих не викликає сумніву, то їх призначення з метою зупинки кровотечі неефективне, а результати призначення для профілактики її рецидиву суперечливі. Підставою для цього є доведене *in vitro* сповільнення лізису тромбу в нейтральному середовищі. Проте клінічні вивчення з плацебо-контролем, у т. ч. мета-аналіз результатів багатьох авторів як підтверджував, так і заперечував такий очікуваний ефект.

Впровадження H_2 -блокаторів мало фактично революційний вплив на стратегію лікування пептичних виразок: воно значно спростилося, больовий синдром усувався протягом короткого часу, відпала потреба в госпіталізації більшості пацієнтів з неускладненими виразками, скоротилися терміни непрацездатності, було переглянуто роль дієти в лікуванні. Суттєво збузилися покази до операції і хірургічна активність, в т. ч. при кровотечах. Дискутабельним залишилося питання про частоту виникнення таких ускладнень, як кровотеча і перфорація, їх зменшення здебільшого не спостерігали. За даними D. Lorusso et al. (Італія), під впливом H_2 -блокаторів зменшилася кількість планових втручань з приводу резистентної дуоденальної виразки і збільшилась — невідкладних з приводу ускладнених виразок шлунка.

Окремого розгляду потребує питання впливу H_2 -блокаторів на інфекцію *Helicobacter pylori*. До відкриття цієї бактерії популярною була монотерапія т. зв. базисними засобами, насамперед блокаторами шлункової секреції. Протягом останнього десятиріччя увагу зосереджено на схемах, метою яких є ерадикація *H. pylori*. Середовище, рН якого близьке до 7, несприятливе для цієї бактерії. Тому вважають цілком обґрунтованим включати до таких схем H_2 -блокатори останніх генерацій, як і інгібітори протонної помпи. Останнім часом ефективно застосовують комбінований препарат ранітидин-вісмут-цитрат по 400 мг 2 рази на день³. Новий H_2 -блокатор ебротидин, який проходить клінічні випробування, має пряму антигелікобактерну дію, потенціює ефект антибіотиків, захищає епітелій від пошкоджуючого впливу *H. pylori*.

Є група хворих, переважно з медіогастральними виразками, в яких захворювання не асоційоване з інфекцією *H. pylori*. Монотерапія H_2 -блокаторами (або їх комбінація з антацидами) продовжує застосовуватися в таких хворих, а також з метою долікування хворих після ерадикації *H. pylori*.

Класифікація та порівняльна характеристика H_2 -блокаторів. Поділяються на препарати першого (циметидин), другого (ранітидин) і третього покоління (фамотидин, нізатидин, роксатидин). Рідше застосовують оксиметидин, тіотидин, етинтидин. H_2 -блокатори відрізняються між собою терапевтичною дозою і тривалістю дії (табл. 1). Родина H_2 -блокаторів розширюється. Проходять клінічні випробування міфентидин, ніперотидин (піпероніл-ранітидин), ебротидин.

Побічні ефекти при застосуванні H_2 -блокаторів виникають рідко. З боку ШКК зафіксовано зниження апетиту, нудоту, пронос або закреп, зміни функціональних печінкових проб; іноді відзначають біль голови, артральгії, міальгії, слабкість, запаморочення, безсоння, сонливість, депресію. Рідко виникає тромбоцитопенія, лейкопенія, бронхоспазм (H_2 -рецептори в бронхах відіграють антагоністичну роль відносно H_1 -рецепторів). Описано також підвищення температури тіла та алергічні реакції. Проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, H_2 -блокатори інколи викликають дезорієнтацію і сплутаність свідомості, особливо в людей похилого віку.

³ Випускається фірмою GlaxoWellcome під назвою Пілорид.

Таблиця 6
Дозування H₂-блокаторів

Препарат	Комерційна назва	Добова доза
Циметидин	Гістодил, Тагамет	800-1000 мг
Ранітидин	Зантак, Гістак, Раніберл, Ранісан	300 мг
Нізатидин	Аксид	300 мг
Роксатидин	Роксан	150 мг
Фамотидин	Квамател, Ульфамід, Пепсид	40-80 мг
Міфентидин		40 мг

⁴ З підтримуючою або протирецидивною метою призначають, як звичайно, половинну дозу.

Циметидин має помірний антиандрогенний ефект і може призводити до зворотної еректильної дисфункції, зниження лібідо. Підвищуючи рівень пролактину, він може спричинювати гінекомастію. При тривалому прийманні циметидину описано також порушення менструальної функції, депресію. Антиандрогенна дія не характерна для наступних поколінь H₂-блокаторів. Гінекомастія рідко трапляється також при лікуванні ранітидином, роксатидином і нізатидином. Циметидин зв'язується з ферментами, які містять цитохром P-450, а тому пригнічує мікросомальне окислення і метаболізм непрямих антикоагулянтів, теофіліну, ніфедипіну, діазепаму, пропранололу, амітриптиліну, ібупрофену та інших засобів, які трансформуються цим шляхом. При лікуванні фамотидином дуже рідко розвивається алопеція, вугрі, при внутрішньовенному введенні — подразнення в місці ін'єкції, судоми.

Виникнення побічних серцево-судинних ефектів залежить від дози та шляху і швидкості введення препарату. Вже в перші роки застосування H₂-блокаторів P. Reeding et al. описали випадок синусової брадикардії при призначенні циметидину. Пізніше було зафіксовано атріовентрикулярні блокади та гіпотензивні стани. Ці прояви здебільшого мали тимчасовий характер і минали після відміни препарату. Причиною порушення ритму та провідності була не лише блокада H₂-рецепторів серця та судин, а й збудження H₁-рецепторів. При пероральному введенні циметидину такі ефекти не виникали, проте при парентеральному введенні (особливо швидкому) блокуються всі H₂-рецептори (негативна хроно- та інотропна дії), і внаслідок надмірного вивільнення гістаміну збуджуються H₁-рецептори (спазм вінцевих судин, порушення атріовентрикулярного проведення та гіпотензія). Щодо циметидину, то таку аритмогенну дію гістаміну може посилювати аритмогенна дія пролактину. Тому особам з серцево-судинними хворобами циметидин слід призначати обережно, особливо уникати призначення разом з гіпотензивними ліками, а парентерально вводити повільно, під контролем стану серця й артеріального тиску.

H₂-блокатори впливають на точність уреазного тесту для виявлення H. pylori — наприклад, ранітидин у 18% випадків призводить до сумнівних або хибно-негативних результатів. Висловлювалися побоювання, що тривалий гіпоацидний стан як наслідок введення H₂-блокаторів може сприяти обсіменінню шлунка нітробактеріями. Вони продукують нітрозамін, який зв'язується з ДНК і провокує кан-

цереогенез. Проте ці побоювання поки що не мають клініко-статистичних підтверджень.

Протипокази. Протипоказами до призначення H_2 -блокаторів є підвищена чутливість до будь-яких із цих ліків, оскільки для них характерна перехресна чутливість.

Хоча в експериментах на тваринах не виявлено тератогенної чи токсичної дії на плід, проте небажано призначати ці препарати жінкам у період вагітності та годування грудьми, бо вони проникають через плаценту та виводяться з грудним молоком. Проте останнім часом проводяться дослідження щодо призначення БГР при вагітності. За повідомленням L. A. Magee (Канада), H_2 -блокатори не мають тератогенної дії у першому триместрі вагітності. За даними подвійно-сліпого вивчення, проведеного J. D. Larson et al. (США), ранітидин у дозі 150 мг двічі на день безпечний при лікуванні гастро-езофагального рефлюксу під час вагітності.

H_2 -блокатори в педіатрії. Ефективність застосування H_2 -блокаторів у дітей потребує подальшого вивчення. Проте, оскільки безпечність призначення дітям інгібіторів протонної помпи ще вивчається, H_2 -блокатори залишаються основним базисним препаратом при лікуванні диспепсії у дітей⁵. За деякими даними, фармакокінетика та фармакодинаміка фамотидину після внутрішньовенного введення в дітей віком понад 1 рік і в дорослих були подібні.

H_2 -блокатори в онкології. Гістамін — відомий фактор росту шлункового і колоректального раку. Як вважають деякі вчені, його дія опосередковується через H_2 -рецептори. Гістамін може відігравати суттєву роль у рості нормальної і пухлинної клітини як регулятор росту та ангиогенезу.

За даними K. V. Nahm (Корея), серед H_2 -блокаторів найбільшу антипроліферативну дію має циметидин. Він посилює інфільтрацію лімфоцитами первинного колоректального раку та пригнічує імуносупресивний місцевий вплив гістаміну. На основі своїх досліджень J. A. Lawson et al. (Австралія) дійшли висновку, що циметидин *in vivo* та *in vitro* блокує гістамін-стимульований ріст ракових клітин товстої кишки, натомість у ранітидину такої дії не виявлено. T. Nagano et al. (Японія) повідомляють про два випадки успішного лікування раку нирок з метастазами в легені циметидином у дозі 800 мг перорально.

D. Rixen et al. (США) повідомили про імуностимулюючу дію ранітидину, а D. Tassinari (Італія) — про випадок повного регресу шлункової лімфоми після лікування ранітидином у дозі 150 мг двічі на день протягом 30 днів, при спостереженні протягом трьох років у цього пацієнта рецидиву не було. За даними китайських учених, ранітидин у комбінації з арабінозидом поліпшує результати лікування лейкозу. Вивчають також вплив H_2 -блокаторів на ріст меланоми.

Властивості окремих H_2 -блокаторів

Циметидин є блокатором H_2 -рецепторів першого покоління. При необхідності дозу можна збільшити (наприклад, до 1600 мг на добу), проте вона не повинна перевищувати 2000 мг. Після лікування препаратом у більшості хворих нормалізувалась також моторика шлунка та дванадцятипалої кишки. За повідомленням китайських вчених, циметидин зменшує портальний кровоплин і тиск у портальній системі у хворих на цироз печінки. Препарат несумісний з гентаміцином, потенціює дію холіноблокаторів. Нині його все рідше застосовують при захворюваннях, зумовлених кислотно-пептичною агресією. Американські автори призначають його при гіперпаратироїдозі, грибкових інфекціях шкіри, бородавках, значній втраті волосся в жінок, передозуванні ацетамінофену (парацетамолу, тайлено-

⁵ Див. "Медицина світу", т. VI, № 5.

лу). При застосуванні у високих дозах циметидин може впливати і на H_1 -рецептори, оскільки його селективність відносна і дозозалежна. К. А. Bourinbaier et al. (США) повідомили про пригнічення циметидином вірусу імунодефіциту людини (HIV) *in vitro*.

На відміну від циметидину **ранітидин** не впливає на концентрацію креатиніну плазми крові, тому його рекомендують при пептичних виразках на фоні порушення функції нирок. За даними подвійного сліпого вивчення, проведеного J. D. Larson et al., ранітидин у дозі 150 мг двічі на день ефективний при лікуванні гастроезофагального рефлюксу під час вагітності.

L. Vendelbo Johansen (Данія) вважає, що ранітидин полегшує перебіг інфекційного мононуклеозу і рекомендує його в дозі 300 мг двічі на день протягом двох тижнів. Для лікування післяопераційної та сепсис-індукованої імуносупресії H. J. Nielsen et al. рекомендують ранітидин (чотири дні внутрішньовенно двічі на день по 100 мг і перорально по 150 мг двічі на день протягом п'яти днів).

Нізатидин — при нирковій недостатності слід зменшити дозу препарату. Не має антиандрогенної дії.

Фамотидин є H_2 -блокатором третього покоління. Це перший H_2 -блокатор, який у США дозволено продавати без рецепта для зняття печії і запобігання їй (препарат Pepsid AC, який містить 10 мг фамотидину).

З'явилися повідомлення про застосування фамотидину в психіатрії. У деяких пацієнтів з шизофренією фамотидин (20 мг двічі на день) може стати додатковим препаратом у лікуванні. На думку L. A. Lindsay (США), фамотидин міг би бути корисним у дітей з аутизмом. За повідомленням S. P. Molinari (США), при хворобі Паркінсона лікування фамотидином по 80 мг на день протягом 6 тижнів поліпшує рухову активність пацієнтів.

Роксатидин. Yasutake K. (Японія) радить його призначати у випадках резистентності до інших H_2 -блокаторів.

Ебротидин — новий H_2 -блокатор з унікальними властивостями, який проходить клінічні випробування. Має доволі тривалий період піввиведення — до 9—14 год. Його протисекреторна активність подібна до ранітидину, проте ебротидин має гастропротекторну дію, що яскраво проявляється в експерименті (ушкоджуючі фактори — стрес, етанол, НСПЗП тощо). Вона зумовлена стимуляцією секреції гелю шлункового слизу і поліпшенням його фізико-хімічних властивостей; поліпшенням проліферативних властивостей слизової і зменшенням апоптозу (особливо при впливі НСПЗП); посиленням кровоплину (внаслідок підвищення концентрації простагландину E_2 й оксиду азоту) і антигелікобактерною дією. Остання включає прямий вплив на *H. pylori*, потенціювання дії антибіотиків, пригнічення уреазної, протеазної, ліпазної і муколітичної активності бактерії⁶, запобігання згубному впливові на епітелій ліпополісахаридів — продуктів життєдіяльності *H. pylori*. Призначають у дозі 400 мг раз на день. Випробування засвідчують високу ефективність препарату при доброму профілеві безпеки.

БЛОКАТОРИ H_3 -РЕЦЕПТОРІВ

H_3 -блокатори, як і H_3 -рецептори, вивчені недостатньо. До цієї групи належать тіоперамід, буримамід, формамідин, клозапін, клобенпропіт. Усі ці ліки ще не доступні до застосування у клінічній практиці. Вважають, що H_3 -блокатори можуть бути корисними при ураженнях ЦНС типу нарколепсії, деменції, епілепсії.

Бетагістин (Бетасерк) є препаратом, який не має "чистої" H_3 -блокаторної дії. Це синтетичний аналог гістаміну, який не інактивується в ШКК. Препарат сильно пригнічує пресинаптичні H_3 -рецептори мозку, де, як з'ясовано, модулюється ви-

⁶ Протеази *H. pylori* пошкоджують епітелій, викликаючи деградацію факторів росту.

ділення гістаміну та, ймовірно, інших нейротрансмітерів. Він також прямо збуджує H_1 -рецептори внаслідок подібної до гістаміну хімічної будови.

З блокуванням бетагістином H_2 -рецепторів і підвищенням рівня нейротрансмітерів, які вивільнюються з нервових закінчень, пов'язують такі основні ефекти:

- ◆ гістамін, який вивільнюється з нервових закінчень, може збуджувати H_1 -рецептори. Це пояснює сильний судинорозширюючий вплив як на судини внутрішнього вуха, так і на мозкові судини;
- ◆ підвищений рівень у стовбурі мозку серотоніну та інших нейротрансмітерів гальмує активність присінкових ядер;
- ◆ суттєве поліпшення мозкового кровообігу у хворих похилого віку з атеросклеротичним ураженням судин, особливо у випадках звуження просвіту хребтових і основної артерій мозку.

Покази до застосування — синдром і хвороба Мен'єра, вестибулопатії з запамороченням, шумом у вухах, нудотою, зниженням слуху. Нині бетагістин має ширші покази до застосування, ніж тільки гідропс лабіринту (хвороба Мен'єра). Він успішно застосовується у випадках розладів кровообігу в центральній нервовій системі. Препарат суттєво зменшує частоту, тривалість і силу приступів запаморочення, які виникають з різних причин і на різних рівнях присінкового аналізатора.

Бетагістин рекомендують призначати спочатку (2 тижні) по 16 мг тричі на день *per os*, а потім упродовж наступних 6 тижнів по 8 мг тричі на день, найліпше під час їжі. Він не призводить до пригнічення психомоторних реакцій, сонливості, що дає змогу призначати його людям, які керують механічними чи транспортними засобами. Препарат не впливає на екстрапірамідну систему (не викликає паркінсоноподібних проявів), а також не має антихолінергічної дії (не спричинює сухість слизових оболонок тощо).

Проте слід пам'ятати, що дію бетагістину, як аналога гістаміну, пригнічують антигістамінні препарати, тому ці ліки комбінувати не бажано. Протипоказами до призначення бетагістину є феохромоцитом, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, алергічні хвороби дихальних шляхів, у т. ч. бронхіальна астма. Слід бути особливо обережними, призначаючи препарат певним категоріям хворих жінок: не можна призначати бетагістин в I триместрі вагітності, дуже обережно призначати впродовж наступних місяців, а також під час годування грудьми.

Можливо, бетагістин у майбутньому будуть застосовувати в лікуванні алергічного риніту та хронічної кропивниці, оскільки відзначено, що цей препарат впливає на шкірні реакції у хворих з алергією на пилок трав.

БЛОКАТОРИ ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ЛІКУВАННІ ОКРЕМИХ ХВОРОБ АЛЕРГІЧНОГО ГЕНЕЗУ

Алергічний риніт. Від цієї патології в США, за даними С. Н. Nightingale, страждає майже 40% населення, а вартість їх лікування становить більш ніж 1,8 млрд. доларів США на рік. У патогенезі алергічного риніту відіграють важливу роль H_1 -рецептори: стимуляція гістаміном цих рецепторів, які розміщені на закінченнях чутливих нервів у слизовій носа, призводить до чхання та свербіння в носі, а стимуляція H_1 -рецепторів у кровеносних судинах призводить до їх розширення та підвищення проникності. БГР ефективно усувають надмірне виділення слизу з носа, чхання, свербіння носа і піднебіння, проте майже не знімають закладеності носа.

Застосування ліків короткої тривалості дії забезпечує ліпші результати лікування хворих на сезонний алергічний риніт. Натомість препарати, що повільно виводяться з організму, ліпше призначати хворим на цілорічний алергічний риніт.

БГР-II (насамперед цетиризин і лоратадин) можна призначати при підозрі на алергічний риніт як “першу допомогу”, проте це не звільняє від проведення повної алергологічної діагностики. БГР-II також ефективні для профілактики загострень хвороби. Згідно з даними плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень, при лікуванні хворих цілорічним алергічним ринітом цетиризин за ефективністю однаковий з терфенадином або переважає його, особливо було відмічено його перевагу в зниженні закладеності носа.

У судинах слизівки носа виявлено H_2 -рецептори, проте їх значення при ринітах обмежене. Втім, деякі дослідження (D.Y. Wang et al, 1996) доводять, що додавання циметидину в добовій дозі 800 мг до лікування H_1 -блокаторами (цетиризин у дозі 10 мг) суттєво зменшує закладеність носа.

З огляду на те, що БГР майже не знімають закладеності носа, їх часто призначають у комбінації з деконгестантами (зокрема, з псевдоефедрином). Прикладом є комбінований препарат трипролідину з псевдоефедрином (Актифед, Трайфед).

Деякі вчені вважають, що блокатори гістамінових рецепторів II покоління не є клінічно ефективнішими за препарати I покоління, хоча низка властивостей робить їх прийнятнішими для лікування алергічного риніту. Вартість лікування можна знизити за рахунок вживання неседативного БГР вранці, а потенційно седативного — на ніч.

Блокатори гістамінових рецепторів у лікуванні алергічного кон’юнктивіту. Пероральні форми антигістамінних препаратів добре знімають свербіння очей і сльозотечу та запобігають їх появі. Краще призначати БГР-II у зв’язку з їх меншою побічною дією. R. D. Cullom та B. Chang призначають БГР при алергічному кон’юнктивіті середньої важкості — місцево очні краплі фенірамін або левокабастин 4 рази на день та дифенгідрамін per os по 25 мг 3—4 рази на день; при важкій формі хвороби дифенгідрамін комбінують з місцевим застосуванням кортикостероїдів.

Для застосування при алергічному кон’юнктивіті з нових ліків вивчається олопатадин. Він більш H_1 -селективний, ніж кетотифен, антазолін і левокабастин, має тривалу дію, а також блокує вивільнення медіаторів запалення з тучних клітин.

Блокатори гістамінових рецепторів у лікуванні шкірних хвороб. У лікуванні кропивниці добре ефективні і зберігають значення БГР-I, але через побічні ефекти їх поступово витісняють БГР-II.

Хронічна ідіопатична кропивниця. БГР послаблюють свербіння, проте не завжди зменшують кількість елементів висипки чи час тривання хвороби. Перш ніж призначити ліки інших груп, H_1 -блокатори вводять у максимальних дозах. Звичайно починають з комбінації H_1 - (цетиризин, гідроксизин чи дифенгідрамін) і H_2 -блокаторів. Останні необхідні з огляду на те, що в шкірі містяться H_2 -рецептори, хоч їх і менше, ніж H_1 -рецепторів. H_2 -блокатори у вигляді монотерапії малоефективні. Якщо ця схема недостатньо ефективна, то призначають інші H_1 -блокатори — ципрогептадин, азатидин чи астемізол. Деякі вчені вважають, що ліки, які не викликають сонливості, не забезпечують очікуваного ефекту в таких дерматологічних хворих. У випадку важкої кропивниці віддають перевагу агресивному лікуванню т. зв. сильними БГР. Терфенадин, фексофенадин, лоратадин чи астемізол можна призначати для довготривалого лікування після того, як початкове інтенсивне лікування дало ефект, і після відміни початкового лікування хвороба має лагідний перебіг і короткотривалі загострення. При хронічній ідіопатичній кропивниці ефективний мізоластин у дозі 10 мг раз на день. При хронічній кропивниці застосовують також ебастин і цетиризин.

Холінергічна кропивниця. Препаратами вибору є цетиризин чи гідроксизин.

Дермографізм. Призначають дифенгідрамін, гідроксизин чи цетиризин.

Холодова кропивниця. Препаратом вибору є ципрогептадин.

Сонячна кропивниця. БГР можна призначати при I і IV типі сонячної кропивниці, проте часто важко передбачити їх ефективність.

Окремі препарати для лікування шкірних алергічних хвороб

Цетиризин. У важких випадках починають з дози по 20 мг двічі на день, після досягнення поліпшення поступово переходять до прийому по 10 мг двічі на день. Максимальна добова доза — 40 мг. **Гідроксизин** тривало гальмує появу висипки і є препаратом вибору (коли не можна призначити цетиризин). Особливо ефективний при холінергічній кропивниці. Дозування — по 50 мг 3—4 рази на день. Часто викликає сонливість, проте у більшості хворих вона минає через 5—7 днів регулярного вживання препарату. **Дифенгідрамін** може замінювати гідроксизин. Сонливість минає після 5—7 днів постійного вживання. **Ципрогептадин** є препаратом, не спорідненим з іншими класами антигістамінних ліків. Препарат вибору при лікуванні холодової кропивниці, доповнюючий препарат при лікуванні хронічних кропивниць. Як звичайно, призначають по 4—8 мг чотири рази на день. **Азатидин** може замінювати ципрогептадин. Як звичайно, призначають по 1—2 мг двічі на день. **Терфенадин, лоратадин і астемізол** призначають при помірних формах кропивниці, або в комбінації з іншими ліками.

H₂-блокатори при лікуванні шкірних хвороб. У шкірі наявні і H₁-, і H₂-рецептори, проте переважають перші. Тому H₂-блокатори є додатковими препаратами в лікуванні кропивниці. Як звичайно, застосовують циметидин по 300 мг 4 рази на день, ранітидин 150 мг двічі на день або фамотидин 20 мг двічі на день. З'явилися повідомлення про призначення H₂-блокаторів, зокрема циметидину та ранітидину, при лікуванні неалергічних шкірних хвороб. За повідомленням М. Dohil et al. (Канада), циметидин у дозі 40 мг/кг протягом двох місяців ефективний для лікування контагіозного молюска в дітей. О. Wargon (Австралія) доповідає про випадок ефективного лікування циметидином у HIV-позитивного пацієнта бородавок слизової оболонки, які раніше безуспішно лікували хірургічно та кріокоагуляцією. Циметидин ефективний у лікуванні бородавок (*verrucae vulgaris*) у дітей. За повідомленням Е. Yilmaz et al. (Туреччина), циметидин застосовують при шкірно-слизовому кандидозі, простому та оперізуючому герпесі.

Гістамін в організмі бере участь у різних фізіологічних і патологічних процесах. Тому блокатори гістамінових рецепторів знаходять своє місце не тільки у лікуванні алергічних хвороб (H₁-блокатори) та хвороб ШКК (H₂-блокатори), а й інших патологічних станів. Ця група ліків поповнюється новими препаратами, часто з додатковими позитивними властивостями. Очевидно, у XXI столітті в клінічну практику увійдуть нові H₃-блокатори, які займуть своє місце в лікуванні багатьох хвороб нервової, серцево-судинної та травної систем.