

УДК: 616.5 002.2 056.3

О.М. РАДЧЕНКО, д. мед. н., професор; О.О. СОРОКОПУД
/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Плейотропні ефекти антигістамінних препаратів

Резюме

У статті йдеться про роль гістаміну та антигістамінних препаратів у виникненні та лікуванні алергічних реакцій. Зокрема автор зупиняється на плейотропних ефектах антигістамінних препаратів I покоління, які відсутні у антигістамінних препаратів II-III поколінь. Автор зазначає, що за умов раціонального використання плейотропних ефектів даних засобів недоліки антигістамінних препаратів I покоління можуть стати їх перевагами при застосуванні у клінічній практиці.

Ключові слова: алергічні реакції, антигістамінні препарати, плейотропні ефекти, гістамінові рецептори

Алергічні захворювання відомі з давніх часів, однак у сучасному світі поширеність їх постійно зростає [1–3], а лікування потребує вдосконалення, незважаючи на синтез все нових і нових засобів. На теперішній час на фармацевтичному ринку присутні вже активні метаболіти антигістамінних препаратів II покоління, які деякі науковці вважають засобами третього покоління, однак під час лікування використовуються не всі ефекти антигістамінних препаратів, а вибір антигістамінного засобу не завжди здійснюється раціонально [4]. Це зумовлено, насамперед, відсутністю цілісного погляду на роль та значення гістаміну у життєдіяльності організму. Відомо, що гістамін є не лише медіатором алергічних процесів, а й універсальним системним регулятором: він впливає на шлункову секрецію, є нейромедіатором центральної нервової системи (ЦНС), бере участь у запаленні, проліферації та диференціюванні клітин шкіри, у процесах гемопоєзу та ембріопоєзу. Також гістамін викликає спазм гладеньких м'язів (зокрема бронхів і бронхіол), розширення капілярів і зниження артеріального тиску, зумовлює застій крові в капілярах і збільшення проникності їх стінок, що призводить до набряку навколишніх тканин і згущення крові. У зв'язку з рефлекторним збудженням мозкової речовини надниркових залоз під впливом гістаміну виділяється адреналін, який викликає спазм артеріол і тахікардію, посилення секреції шлункового соку. Гістамін також впливає на вираженість імунних реакцій, збільшуючи антиген-репрезентативну здатність клітин, активуючи В-лімфоцити та Т-хелпери, стимулюючи продукцію інтерферону-гамма, експресію молекул клітинної адгезії еозинофілів та нейтрофілів. Це зумовило потребу обґрунтування засад раціонального вибору антигістамінних препаратів неселективної дії з більш широким використанням так званих їх плейотропних ефектів, що і стало метою даної роботи.

Історія вивчення гістаміну та його рецепторного апарату розпочалась у 1907 році, коли він був виділений із рослинної сировини – маткових ріжок. Провідна роль гістаміну в патогенезі алергічних реакцій була встановлена у 1937 році французькими вченими D. Bovef та A. Staub. Через двадцять років (у 1960-х роках) було встановлено, що рецептори до гістаміну є неоднорідними і опи-

сані три їх підтипи: H1, H2 і H3, які різняться за будовою, локалізацією та фізіологічними ефектами [5], а нещодавно був ідентифікований ще один підтип – H4 [6]. Саме за відкриття гістамінових H2-рецепторів та синтез їх блокатора циметидину англійському вченому Джеймсу Блеку (James Whyte Black) було присуджено Нобелівську премію у 1988 році.

Всі гістамінові рецептори, як і адренорецептори, відносяться до суперродини клітинних рецепторів, що пов'язані з G-білками (G-protein-coupled receptors – GPCRs), які мають так звану конститутивну рецепторну активність незалежно від наявності активатора (гістамін) чи блокатора [6]. Основний ефект гістаміну залежить від того, з яким типом рецептора він буде зв'язуватись і активувати його, однак від чого залежить цей процес – наразі невідомо. H1-рецептори кодуються на 3-й хромосомі та пов'язані з $G_{q/11}$ -білком. У великій кількості H1-рецептори виявлені на непосмугованих гладеньких м'язцях бронхів, кишок, артерій, вен, капілярів, на кардіоміоцитах, у нейронах центральної нервової системи. Стимуляція H1-рецепторів зумовлює посилення функцій клітини через збільшення рівня циклічного гуанінмонофосфату та активацію фосфоліпаз A2, D, C і транскрипційного ядерного фактора κB (NF- κB) [6], що клінічно проявляється бронхоспазмом, підвищенням проникності судин, свербіжем шкіри.

На сьогодні синтезовано селективні блокатори H1, H2, H3 гістамінових рецепторів, однак лише блокатори H1-рецепторів вважаються істинно антигістамінними препаратами, і ця їх дія застосовується для лікування алергічних захворювань. Антигістамінні препарати блокують H1-рецептори шляхом конкурентного пригнічення, проте їх спорідненість до даних рецепторів є значно нижчою, ніж у гістаміну, тому вони блокують лише вільні рецептори [7, 8].

Плейотропні ефекти антигістамінних препаратів I покоління

Найбільш важливими особливостями неселективних блокаторів гістамінових рецепторів I покоління є те, що вони одночасно

з гістаміновими рецепторами H1-типу блокують M-холіно-рецептори периферичних тканин та проникають через гемато-енцефалічний бар'єр у центральну нервову систему (ЦНС). Супутня блокада периферичних M-холінорецепторів призводить до зниження секреції екзокринних залоз, підвищення в'язкості секрету, зокрема бронхіального, сухості слизової оболонки ротової порожнини, зниження моторики шлунково-кишкового тракту і тонусу сечовивідних шляхів, порушення акомодатції, підвищення внутрішньоочного тиску та частоти серцевих скорочень. Тому додатковими показаннями до призначення антигістамінних засобів I покоління є виражена ексудація (шкірний висип, що мокне, нежить та закладеність носа, слезотеча). M-холіно-блокуючий ефект може бути використаний за умов лікування синдрому подразненої кишки з проносами, дизуричних проявів та помірної брадикардії (таблиця).

Проходження через гематоенцефалічний бар'єр і блокада H1-рецепторів ЦНС викликає седативний ефект, сонливість, зниження психомоторної активності, підвищення апетиту, порушення координації рухів та зниження концентрації уваги [9]. Найбільшу седатію викликають препарати групи дифенгідраміну (димедрол). Седативний ефект посилюється під впливом алкоголю та інших препаратів, що пригнічують центральну нервову систему (транквілізатори, нейролептики, седативні тощо).

Завдяки центральній дії антигістамінні препарати I покоління мають також протиблювотний, протипаркінсонічний, антидофаміновий, протикашльовий та анксиолітичний ефекти, що може бути використано у клініці. Тому додатковими показаннями до призначення антигістамінних засобів I покоління є збудження та висока психомоторна активність, нудота, страх. Завдяки центральній помірній протикашльовій дії та блокаді M-холіно-рецепторів у залазах бронхів антигістамінні препарати I покоління зменшують кашель.

Хоча загальна тривалість дії антигістамінних засобів I покоління – досить коротка (4–8 годин), позитивним моментом є те, що вона швидко починається (протягом хвилини). У пізніше синтезованих препаратів досягнуто більш тривалого поступового ефекту дії: диметинден, клемастин – до 12 годин, мебгідролін – до 24 годин.

Таким чином, недоліки антигістамінних препаратів I покоління можуть стати їх перевагами за умов раціонального використання

всіх властивостей цих засобів, так званих «плейотропних ефектів», які відсутні у антигістамінних препаратів II–III покоління.

Побічна дія та ускладнення

Побічна дія та ускладнення при застосуванні антигістамінних препаратів I покоління також переважно зумовлені їх неселективністю та дією на холінові рецептори та ЦНС: сонливість, порушення концентрації уваги впродовж наступного дня, особливо за умов недостатньої тривалості сну після вживання препарату; загальна слабкість; сухість у роті, носі та глотці, порушення зору; прояви з боку гастроінтестинальної системи (нудота, блювота, діарея, закреп, гастроєзофагеальний рефлюкс); порушення сечовиділення; зміни формули крові, підвищення внутрішньоочного тиску і парадоксальні прояви збудження ЦНС (ажитація, роздратованість, нервозність, тривожність, безсоння); шкірний алергічний висип, контактний дерматит, реакції фотосенсибілізації; порушення функції печінки (холестатична жовтяниця) [10]. Особливу увагу звертають на те, що антигістамінні засоби I покоління самі можуть викликати алергічні реакції (найчастіше III–IV типів, гематологічні та шкірні) та залежність від прийому препарату чи синдром відміни [11]. Однак вираженість таких побічних ефектів зменшується за умов застосування препаратів одночасно з їжею.

Антигістамінні препарати I покоління не рекомендовані під час перших 3 місяців вагітності, пацієнтам з глаукомою, доброякісною гіперплазією передміхурової залози, бронхіальною астмою, а також хворим похилого віку. Перевагою є швидкий ефект та седатія, якщо це необхідно.

Засоби антигістамінної дії I покоління

В арсеналі сучасної медицини є багато антигістамінних засобів I покоління: дифенгідрамін (димедрол), прометазин (дипразин, піпольфен), хлоропірамін (супрастин), мебгідролін (діазолін), клемастин (тавегіл), ципрофентадин (перитол), кетотифен (задітен), диметинден (клемастин), мебгідролін, хіфенадин (фенкарол), однак до Державного формуляру 2016 р. в якості системних протиалергічних антигістамінних препаратів I покоління включено лише диметинден (феністил), клемастин (тавегіл), хіфенадин (фенкарол), ципрогептадин (перитол) [10].

Таблиця. Плейотропні ефекти антигістамінних препаратів I покоління

Плейотропний ефект	Безпосередня дія	Додаткові показання для лікування алергічних захворювань	Додаткові показання для лікування інших захворювань
Супутня блокада периферичних M-холінорецепторів	Зменшення ексудації	Шкірні алергічні дерматити, що мокнуть Алергічний риніт та/або кон'юнктивіт (нежить та закладеність носа, слезотеча)	Вірусні риніт та/або кон'юнктивіт (нежить та закладеність носа, слезотеча)
	Зниження моторики шлунково-кишкового каналу	Медикаментозна алергія з синдромом подразненої кишки з проносами	Синдром подразненої кишки з проносами
	Зниження тонусу сечовивідних шляхів		Дизуричні прояви (цистит, пієлонефрит)
	Збільшення частоти серцевих скорочень	Медикаментозна алергія з брадикардією	Брадикардія (зокрема при передозуванні антиаритмічних засобів та блокувальників β-адренорецепторів)
	Підвищення в'язкості секрету бронхів		Захворювання з кашлем за потреби його пригнічення
Проходження через гематоенцефалічний бар'єр і блокада H1-рецепторів центральної нервової системи	Седатія, сонливість, зниження активності, підвищення апетиту, порушення координації та зниження концентрації уваги		Вірусні інфекції (для забезпечення повноцінного відпочинку та сну)

Диметинден (торгова назва: феністил; фірма Новартіс, Швейцарія), похідний від феніндену, випускається у формі пероральних крапель. Диметинден має антикініновий, антихолінергічний та седативний ефекти; знижує підвищену проникність капілярів, пов'язану з алергічними реакціями негайного типу; у поєднанні з антагоністами гістамінових H₂-рецепторів пригнічує практично всі ефекти гістаміну на кровообіг; не має протинудотної дії. Для дорослих застосовується по 20–40 крапель тричі на добу. Сторонні ефекти включають сонливість, шлунково-кишкові розлади (у тому числі нудота), сухість у роті і горлі, запаморочення, збудження, головний біль, набряки, шкірний висип, м'язовий спазм та порушення дихання [10]. Був також описаний випадок вторинної алергічної реакції на використання диметиндену [12] і успішне лікування безсоння [13].

Клемастин (торгова назва: тавегіл, Австрія, Італія) – бензгідрильний ефір, випускається у таблетованій та ін'єкційній (ампельній) формах, має антигістамінну та протисвербіжну дію. Вводиться внутрішньовенно (повільно або у розведеному ізотонічному розчині), внутрішньом'язово чи перорально 2 рази на добу. Побічні ефекти: слабкість, седативна або навпаки стимулююча дія на ЦНС; сухість у роті, головний біль, запаморочення, нудота, біль у шлунку, закреп; тахікардія; алергічні реакції (шкірний висип, задишка; шок – рідко) [10].

Хіфенадин (торгова назва: фенкарол, фірма Олайнфарм, Латвія) – похідний від хінуклідилкарбінолу – випускається у таблетованій формі. На відміну від класичних антигістамінних препаратів I покоління, хіфенадин ще активує ензим діаміноксидазу, яка розщеплює приблизно 30% ендogenousого гістаміну, чим пояснюється ефективність препарату у хворих, що мають стійкість до інших антигістамінних засобів. Другою важливою особливістю хіфенадину є те, що він малоліпофільний і погано проходить через гематоенцефалічний бар'єр (менше 0,05%), тому мало впливає на процеси дезамінування серотоніну у мозку і на активність моноаміноксидази, не пригнічує діяльність ЦНС (на відміну від дифенгідраміну та дипразину) [14]. Таким чином, хіфенадин знижує токсичну дію гістаміну, знімає чи послаблює його бронхоконстрикторну дію та спазмуєчий вплив на гладенькі м'язи кишечника, має помірний протисеротоніновий та слабкий холінолітичний вплив, добре виражені протисвербіжні та десенсибілізуючі властивості; послаблює гіпотензивну дію гістаміну та його вплив на проникність капілярів, не впливає безпосередньо на серцеву діяльність та артеріальний тиск. Хоча хіфенадин не має захисної дії при аритмії, але є дані щодо його ефективності для лікування екстрасистоїї у дітей [15]. При індивідуальній підвищеній чутливості можливий слабкий седативний ефект. До побічних ефектів відносяться помірна сухість слизової оболонки ротової порожнини, диспептичні явища, іноді слабкий седативний ефект [10]. Враховуючи вищеперелічені особливості хіфенадину, ряд дослідників відносять його до II покоління антигістамінних препаратів [16, 17], а деякі виділяють його разом з секвіфенадином (гістафеном) в окремий клас – похідні хінуклідинів [18, 19]. За власним досвідом фенкарол (Олайнфарм) виявився ефективним у лікуванні гострих проявів медикаментозної алергії, що проявлялося більш раннім зменшенням вираженості клінічних проявів, ніж при застосуванні левоцетиризину, він не впливав на скринінгові біохімічні параметри, більш суттєво зменшував рівень загального імуноглобуліну E і частоту несприятливих адаптаційних реакцій, добре переносився пацієнтами, навіть за умов застосування у великій дозі (50 мг тричі на добу), не викликав жодних побічних ефектів.

Ципрогептадин (торгова назва: перитол, фірма Егіс, Угорщина) випускається у таблетованій та крапельній формах для перорального застосування, зв'язується з H₁-гістаміновими,

серотоніновими та холінергічними рецепторами, тому має антигістамінний, антисеротоніновий, антихолінергічний та седативний ефекти. Непрямі ефекти ципрогептадину успішно використовують у клініці, зокрема для профілактики постопераційного делірію [20], в лікуванні онкопатології [21] і функціональних гастроінтестинальних порушень у дітей [22]. Побічні ефекти: сонливість, запаморочення, сплутаність і втрата свідомості, атаксія, мідріаз, диплопія, галюцинації, збудження, тремор, дратівливість, безсоння, парестезії, неврит, головний біль, слабкість, агресивна поведінка, судоми, ейфорія, істерія, шум у вухах, гострий лабіринтит; еритема, пурпура, кропив'янка, набряк Квінке, анафілактичний шок; фоточутливість; гемолітична анемія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія; артеріальна гіпотензія, тахікардія, екстрасистолія; згущення бронхіального секрету, задишка, сухість у носі та горлі, носові кровотечі; сухість у роті, нудота, блювання, анорексія, дискомфорт в епігастральній ділянці, діарея, запор, холестаза, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність; часті позиви до сечовипускання чи його утруднення, затримка сечі; озноб, збільшення маси тіла [10].

Висновки

Численні плейотропні ефекти антигістамінних препаратів, характерні для антигістамінних препаратів I покоління та похідних хінуклідинів, за умови їх розумного застосування можуть бути дуже корисними у клінічній практиці. Антигістамінні препарати I покоління є неселективними неконкурентними блокуєрами рецепторів H₁-типу з швидкою нетривалою дією, одночасно з H₁-рецепторами вони блокують периферичні M-холінергетичні та проходять через гематоенцефалічний бар'єр. Похідні хінуклідинів мають додаткову протиалергічну дію (за рахунок гістамінази), а також холінолітичну, гангліоблокуючу та антисеротонінову дію, не пригнічуючи при цьому ЦНС.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Peanut Allergy: New Developments and Clinical Implications / Commins S.P., Kim E.H., Orgel K., Kulis M. // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2016. – Vol. 16 (5). – P. 35.
2. Antibiotics Are the Most Commonly Identified Cause of Perioperative Hypersensitivity Reactions / Kuhlen J.L.Jr., Camargo C.A.Jr., Balekian D.S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2016. – Електронний ресурс: pii: S2213-2198(16)00059-3. doi: 10.1016/j.jaip.2016.02.008.
3. Мурзина Э.А. Современные антигистаминные препараты в лечении заболеваний аллергической природы // Внутрішня медицина. – 2008. – №9. – С. 55–59.
4. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving / Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K. et al. // Expert. Opin. Drug Saf. – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 89–98.
5. Полосьянц О.Б., Силина Н.Г., Намазова Л.С. Антигістамінні препарати: від димедролу до телфаст. – Електронний ресурс: <http://doctor.wponline.com/article/29918>.
6. Гушин И.С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H₁-антигистаминных препаратов // Лечащий врач. – 2009. – Режим доступу: <http://www.lvrach.ru/2009/05/9211464/>.
7. Antihistamine suppress upregulation of histidinedecarboxylase gene expression with potencies different from their binding affinities for histamine H₁ receptor in toluene 2,4-diisocyanate-sensitized rats / Mizuguchi H., Das A.K., Maeyama K. et al. // J. Pharmacol. Sci. – 2016. – Електронний ресурс: pii: S1347-8613(16)00023-2. doi: 10.1016/j.jphs.2016.02.002.
8. Effects of histamine H₁ receptor signaling on glucocorticoid receptor activity. Role of canonical and non-canonical pathways / Zappia C.D., Granja-Galeano G.,

- Fernández N. et al. // Sci Rep. – 2015. – Электронный ресурс: doi: 10.1038/srep17476.
9. Evaluation of efficacy and sedative profiles of H(1) antihistamines by large-scale surveillance using the visual analogue scale (VAS) // Izumi N., Mizuguchi H., Umehara H. et al. // Allergol. Int. – 2008. – Vol. 57 (3). – P. 257–263.
 10. Державний формуляр лікарських засобів / Аряев М.Л., Бебешко В.Г., Глумчер Ф.С. та ін. – Вип. 8. – К., 2016. – 1076 с. – Электронный ресурс: http://www.moz.gov.ua/portal/dn_20160314_0183.html.
 11. Радченко О.М. Взаємодія організму та ліків: системна протидія // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – №3 (12). – С. 14–17.
 12. Leroy A., Vaecq M., Tennstedt D. Contact dermatitis and secondary systemic allergy to dimethindene maleate // Contact Dermatitis. – 2011. – Vol. 64 (3). – P. 170–171.
 13. Identification of a novel selective H1-antihistamine with optimized pharmacokinetic properties for clinical evaluation in the treatment of insomnia / Moree W.J., Li B.F., Zamani-Kord S. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20 (19). – P. 5874–5878.
 14. Luss L.V. Use of antihistamines in a physician's clinical practice // Ter. Arkh. – 2014. – Vol. 86 (8). – P. 106–109.
 15. The antiarrhythmic properties of quifenadine, H1-histamine receptor blocker in children with premature beats: a randomized controlled pilot trial / Makarov L., Balykova L., Soldatova O. et al. // Am. J. Ther. – 2010. – Vol. 17 (4). – P. 396–401.
 16. Антигистаминний препарат фенкарол в ліценції комбінованої патології – алергічного риніта і бронхіальної астми I–II ступеня / Яшина Л.Я., Горovenko Н.Г., Полянська М.А. // Астма та алергія. – 2003. – №2–3. – С. 40–48.
 17. Фенкарол – ефективне протизапальне засіб при ліценції больних перситуруючим алергічним ринітом легкої і середньої ступеня тяжкості / Яшина Л.А., Фещенко Ю.И., Игнат'єва В.И. и др. // Астма та алергія. – 2004. – №1–2. – С. 41–48.
 18. Белан Э.Б., Гутов М.В. Антигистаминные производные хинуклидинов // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – №5. – С. 76–86.
 19. Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдо-аллергических реакций // Астма та алергія. – 2010. – №1–2. – С. 70–76.
 20. Cyproheptadine for the Prevention of Postoperative Delirium: A Pilot Study / Mohammadi M., Ahmadi M., Khalili H. et al. // Ann. Pharmacother. – 2016. – Vol. 50 (3). – P. 180–187.
 21. Cyproheptadine exhibits antitumor activity in urothelial carcinoma cells by targeting GSK3 β to suppress TOR and β -catenin signaling pathways / Hsieh H.Y., Shen C.H., Lin R.I. et al. // Cancer. Lett. – 2016. – Vol. 370 (1). – P. 56–65.
 22. Madani S., Cortes O., Thomas R. Cyproheptadine Use in Children With Functional Gastrointestinal Disorders // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2016. – Vol. 62. – P. 409–413.

Резюме

Плейотропные эффекты антигистаминных препаратов

О.М. Радченко, О.О. Сорокопуд

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

В статье рассматривается роль гистамина и антигистаминных препаратов в возникновении и лечении аллергических реакций. В частности, автор останавливается на плейотропных эффектах антигистаминных препаратов I поколения, которые отсутствуют у антигистаминных препаратов II–III поколений. Автор утверждает, что при условии рационального использования плейотропных эффектов данных средств недостатки антигистаминных препаратов I поколения могут стать их преимуществами при использовании в клинической практике.

Ключевые слова: аллергические реакции, антигистаминные препараты, плейотропные эффекты, гистаминовые рецепторы

Summary

Pleiotropic effects of antihistamines

O. Radchenko, O. Sorokopud

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The article discusses the role of histamine and antihistamines in manifestation and treatment of allergic reactions. In particular, the authors dwell on pleiotropic effects of the 1st generation antihistamines, which are lacking in the 2nd-3rd generation antihistamines. The authors claims that, conditional upon using rationally the pleiotropic effects of these medications, the disadvantages of the 1st generation antihistamines can be turned into their advantages when used in clinical practice.

Key words: allergic reactions, antihistamines, pleiotropic effects, histamine receptors