

# ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

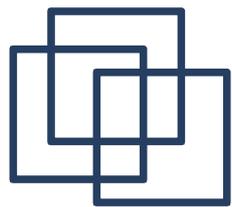


## Противоаллергические средства (ПАС) - ЛС, которые применяются для профилактики и лечения аллергических заболеваний (АЗ).

Аллергические реакции (АР) – иммунологические реакции, направленные на инактивацию аллергена в сенсibilизированном организме.

Распространенность АР составляет 2-40% (данные Всемирной организации по аллергии) .

<i>АРНТ (ГЧНТ)*</i>	<i>АРЗТ (ГЧЗТ)</i>
анафилактический шок ангионевротический отек крапивница сывороточные реакции поллиноз	аутоиммунные заболевания аллергический контактный дерматит реакция отторжения трансплантата



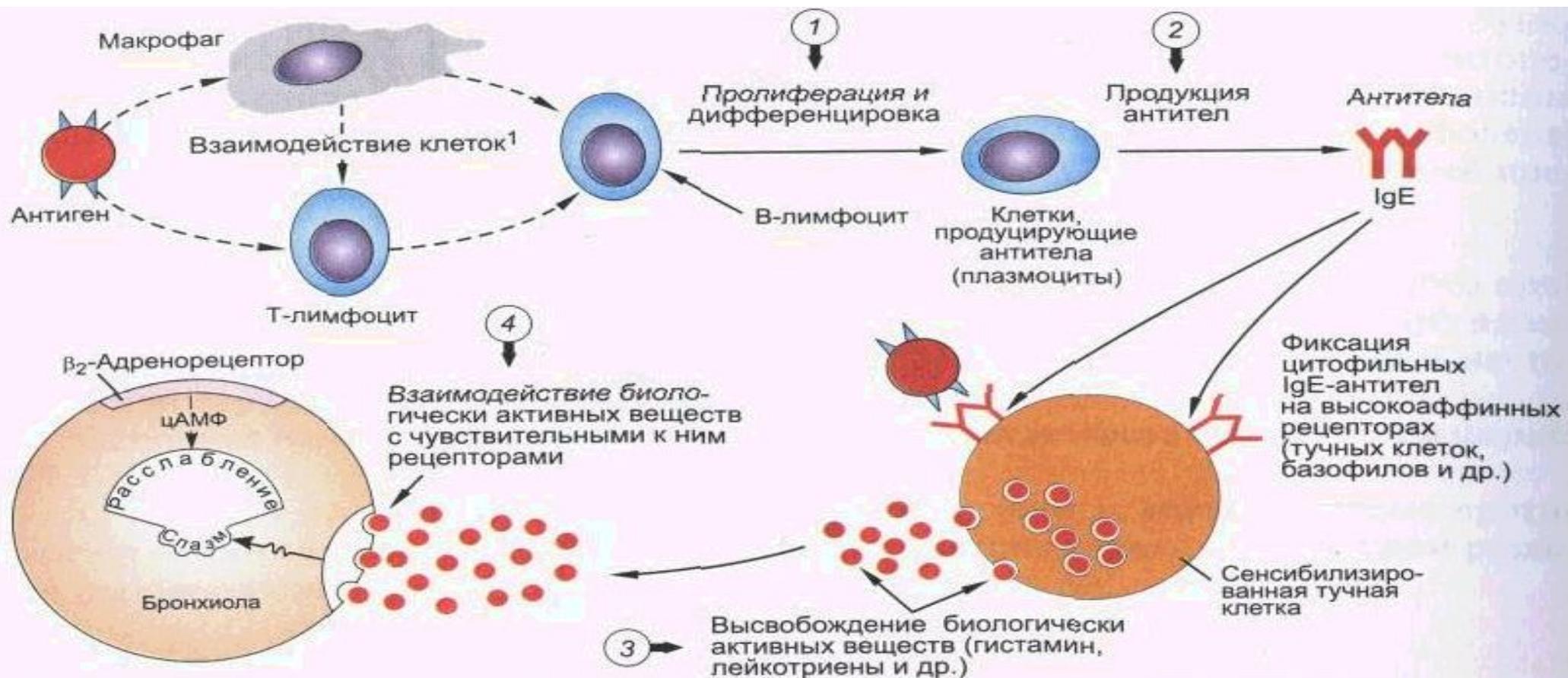
# АРНТ - реакция гуморального иммунитета Ig E- зависимый

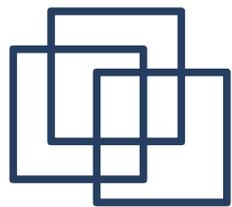
В развитии АРНТ выделяют 3 фазы:

**1 фаза иммунологическая** - АГ + Т-, В –ЛФ => образование АТ;

**2 фаза патохимическая** - комплекс АГ– АТ + ТК=>выделение медиаторов АРНТ;

**3 фаза патофизиологическая**- воспалительный процесс, повреждение тканей.



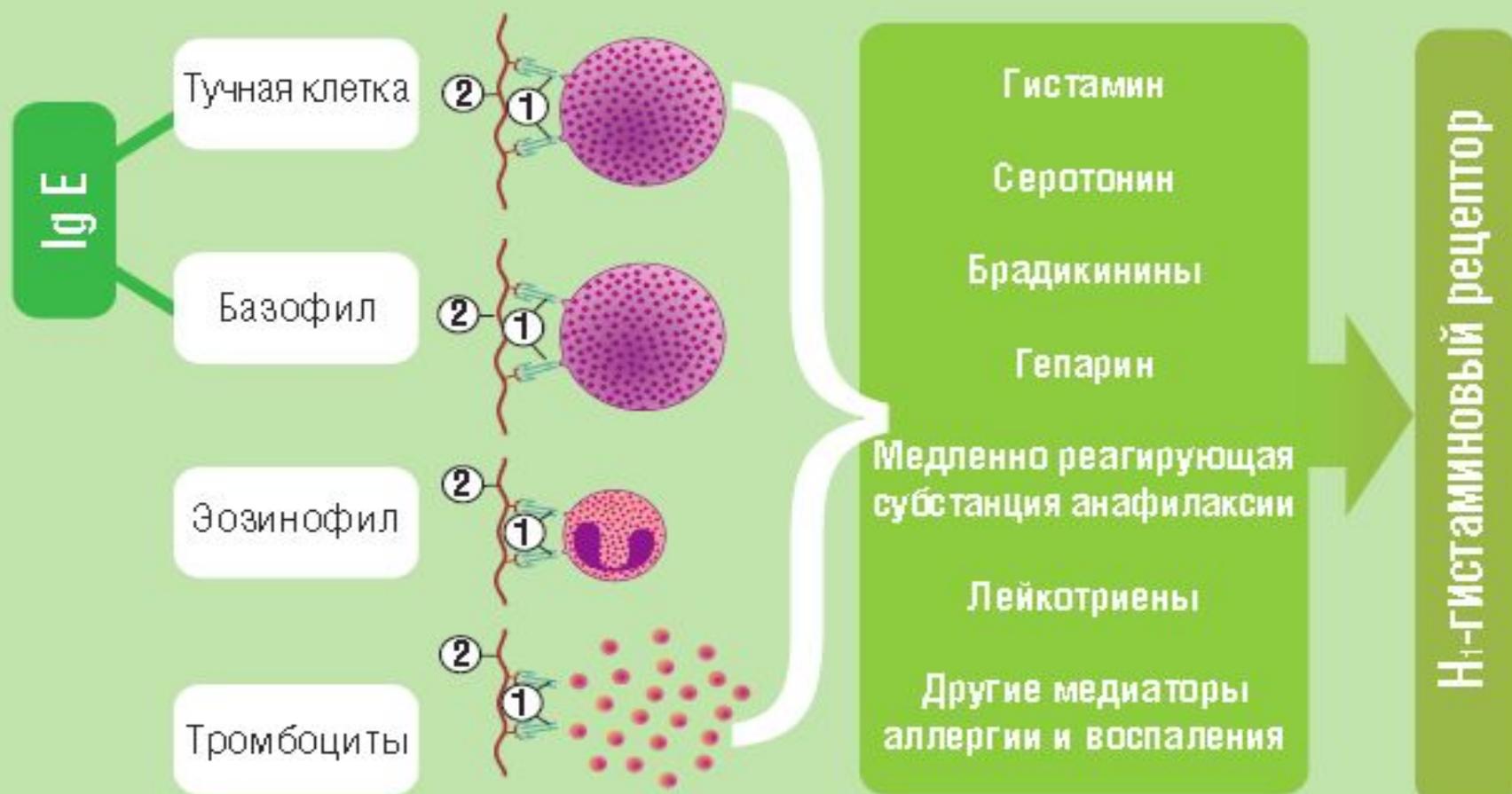


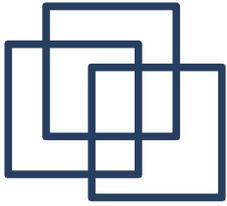
## Медиаторами АРНТ являются

гистамин,  
медленно реагирующая субстанция анафилаксии,  
брадикинин,  
серотонин, P<sub>g</sub>,

фактор, активирующий пластинки (PAF) и др., всего более 10.

Рисунок. Патохимическая стадия аллергической реакции 1-го (реагинового) типа





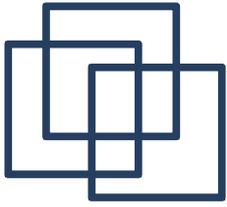
---

Важнейшим из них является **гистамин**

- 1907 г – синтезирован Vogt из гистидина
- путем декарбоксилирования,
- 1910 г – выделен из крапивы,
- содержится в связанном состоянии
- в базофилах (10 %) и тучных клетках (90 %), расположенных по ходу сосудов и в покровных тканях.
- в тканях Г. находится в виде неактивных лабильных комплексов с белками, гепарином, нуклеиновыми кислотами.

Гистамин освобождается из тучных клеток путем **экзоцитоза** под действием

- **комплекса АГ – АТ .**
- **либераторов** - ЛВ: морфин, арфонад, тубокурарин, М-ХМ, α-АБ, никотиновая кислота; пищевых продуктов;
- физических факторов: ионизирующая радиация, высокая и низкая t;
- патологических состояниях: ацидоз, гипоксии, ожог, шок, травма;



## **Выделено 4 подтипа H (1-4)-рецепторов.**

### **При стимуляции H 1-рецепторов**

- увеличивается тонус гладкой мышц бронхов и кишечника;
- снижается тонус гладкой мускулатуры мелких артериол;
- повышается тонус гладкой мускулатуры вен;
- увеличивается проницаемость капилляров;
- уменьшается АВ-проводимость в сердце;
- в ЦНС действие разнонаправлено.

### **H 2 - рецепторов**

- увеличивается желудочная секреция;
- снижается тонус гладкой мускулатуры артериол;
- снижается тонус миометрия;
- активируется липолиз;
- уменьшается дегрануляция гистамина, хемотаксис и цитотоксическая активность Т-ЛФ;
- увеличивается ЧСС и ССС;
- разнонаправленное действие на ЦНС.

**H3- рецепторы** расположены в ЦНС, ЖКТ, ССС, ВДП

**H4 -рецепторы** обнаружены в кишечнике, селезенке, тимусе, Т-ЛФ, НФ, ЭФ

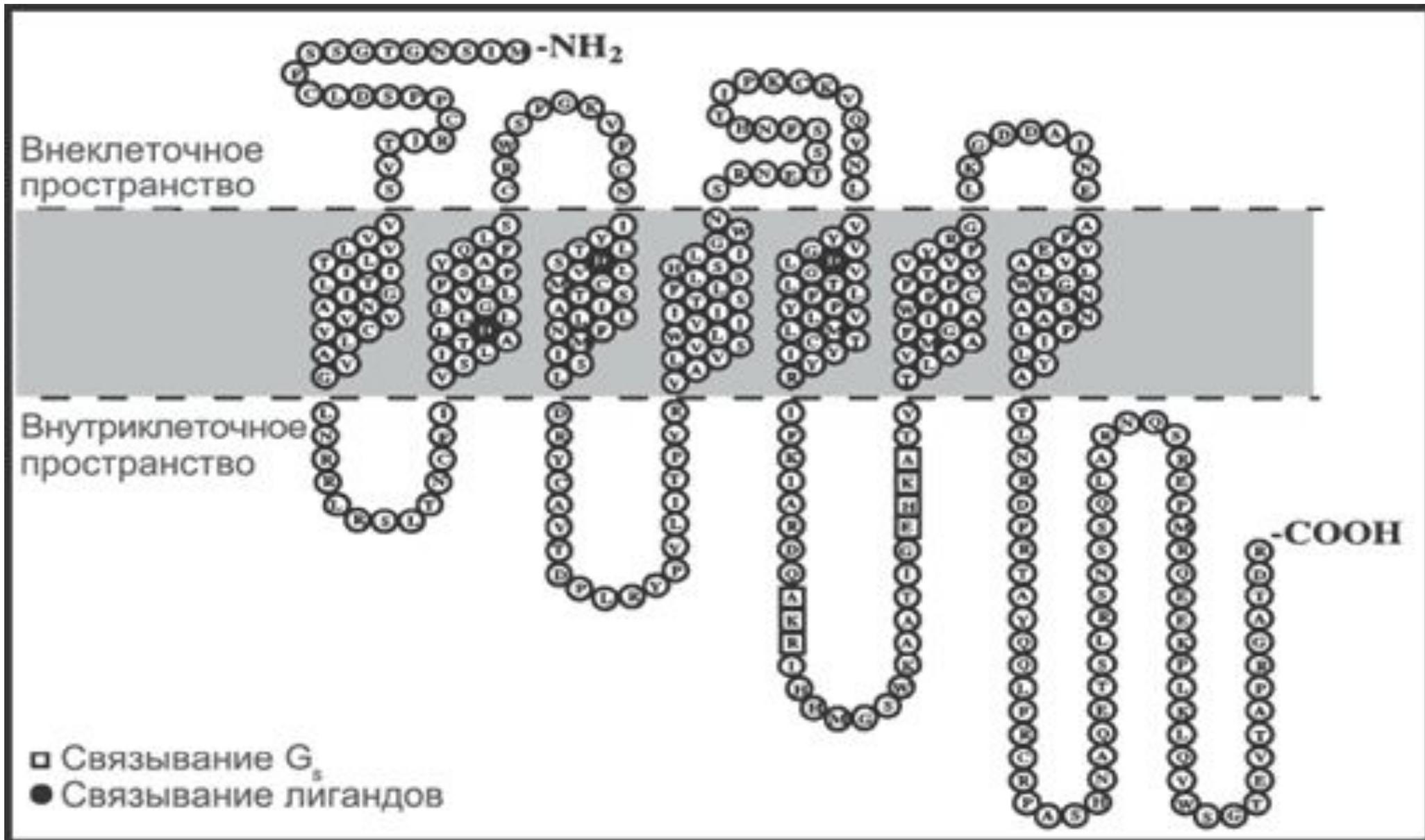
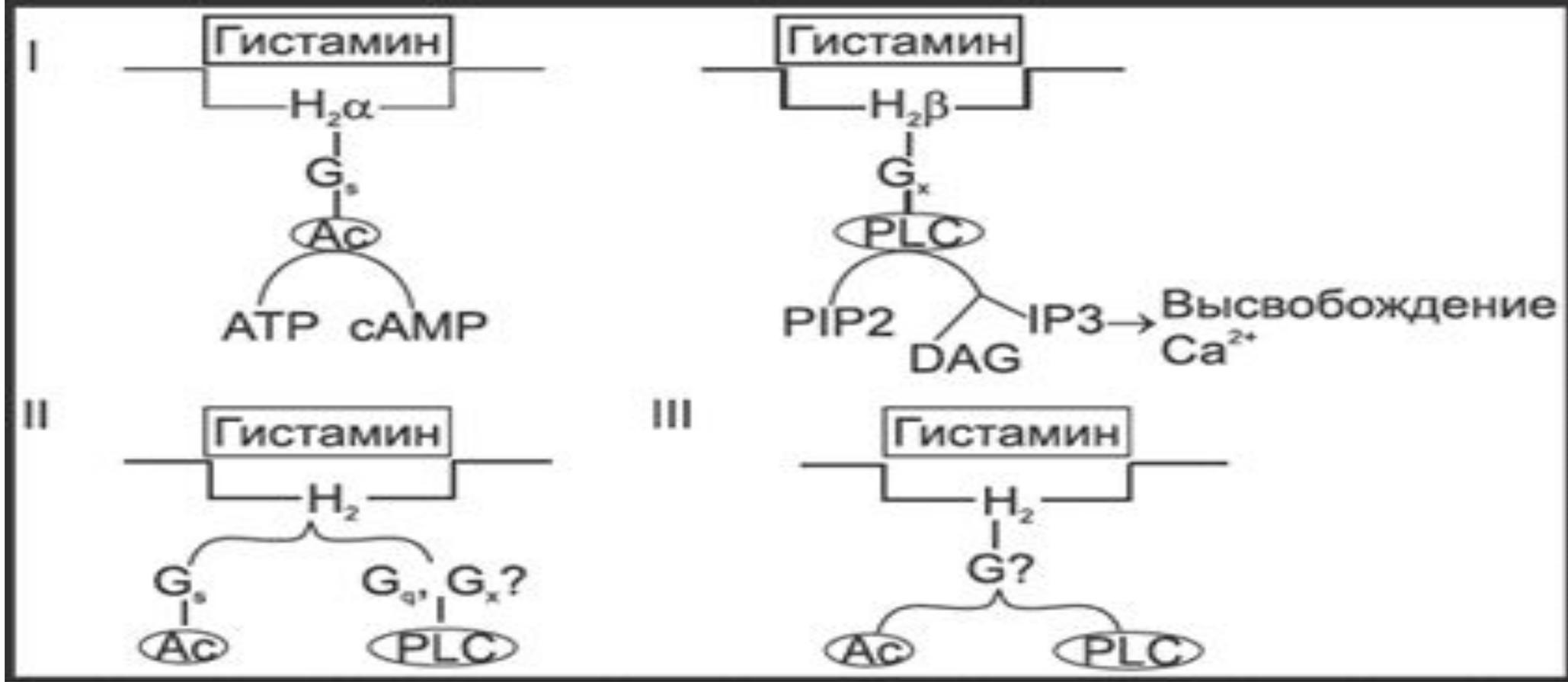


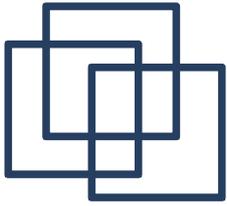
Рисунок 2. Структура HRH<sub>2</sub> [66]



**Рисунок 3. Модели внутриклеточных путей возбуждения с  $H_2$  [66]**

**Примечания:** PIP<sub>2</sub> — фосфатидилинозитол бифосфат; IP<sub>3</sub> — инозитол 1,4,5-трифосфат; DAG — диацилглицерол.

Активация аденилатциклазы катализирует образование молекул цАМФ, активируют фосфолипазу С-ε, К-каналы и возбуждают протеинкиназу А (РКА). Повышение уровня концентрации IP<sub>3</sub> усиливает мобилизацию Ca<sup>2+</sup> из эндоплазматического ретикулума и поступление в клетку Ca<sup>2+</sup> из внеклеточного пространства. Ca<sup>2+</sup> связывается с кальмодулином, активируется и взаимодействует с множеством целевых протеинов, с протеинкиназами, СаМ-киназами, которые индуцируют факторы транскрипции, регулируют активность ионных каналов.



## Лечение АРНТ.

---

### **А. Этиотропное лечение**

найти АГ и избавить больного от контакта с ним (не всегда возможно): смена жилья, профессии, климата, удаление комнатных растений, аквариумов, старых перин, подушек.

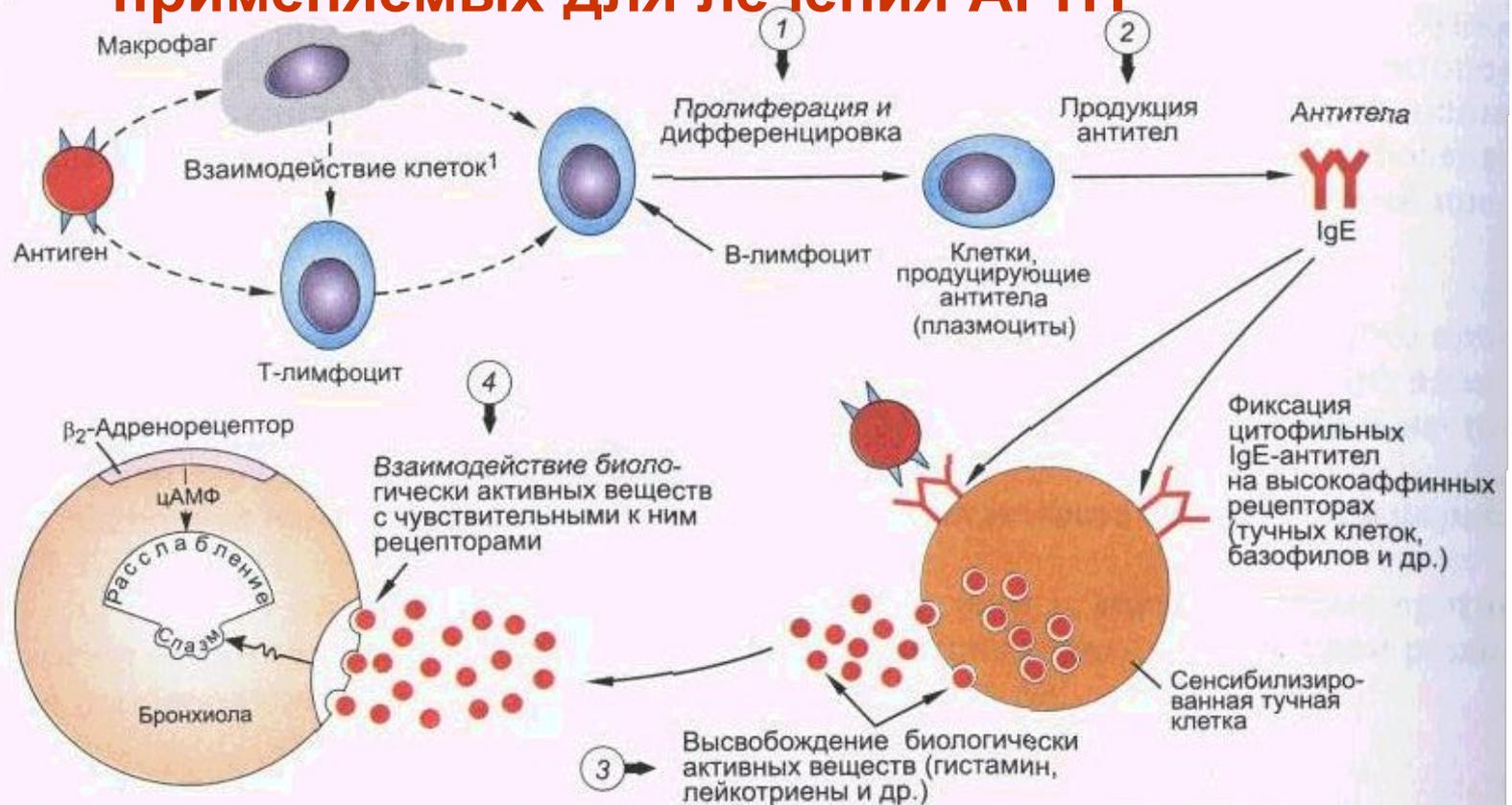
### **Б. Проведение гипосенсибилизации**

- повышение иммунотолерантности к экзоаллергенам путем выработки блокирующих антител, вступающих в контакт с АГ (применяют специальные средства, содержащие аллерген, который вводят постепенно малыми дозами);
- есть опасность запустить аллергический процесс;
- удаление иммунологических комплексов методом гемосорбции – иммуносорбция.

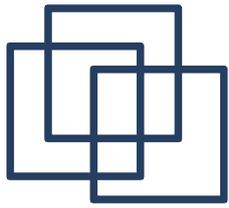
### **В. Фармакологическое лечение.**

---

# Основная направленность действия ЛС, применяемых для лечения АРНТ



1. Угнетение пролиферации В-ЛФ и продукции антител - ГК
2. Подавление высвобождения медиаторов АРНТ- ГК, АМ, М-ХБ, ксантины, ХГК
3. Блокада гистаминовых рецепторов – блокаторы H-1-рецепторов
4. Устранение системных проявлений (гипотензия, бронхоспазм) - ГК, ксантины, АМ.
5. Уменьшение повреждения тканей – ГК.



# Фармакологические подходы к лечению АРНТ

---

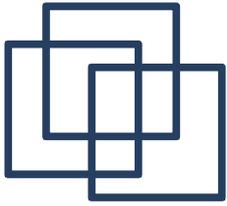
## 1. Угнетение пролиферации В-ЛФ и продукции антител

Глюкокортикоиды (Гидрокортизон, Преднизолон, Дексаметазон, Беклометазон, Клобетазол, Флутиказон, Мометазон)

## 2. Средства, препятствующие освобождению медиаторов АРНТ

из тучных клеток и базофилов (они же бронходилататоры)

- Глюкокортикоиды (Преднизолон, Дексаметазон, Беклометазон)
  - Вещества с  $\beta$ -адреномиметической активностью:
    - $\alpha, \beta$  – АМ (Адреналин, Эфедрин)
    - $\beta$ -1,2 – АМ (Изадрин, орципреналин)
    - $\beta$ -2 – АМ (Тербуталин Салбутамол Фенотерол Форметерол Салметерол)
  - М-холиноблокаторы (Атропин, Атровент)
  - Ксантины (Теofilлин, Эуфиллин, Теопек, Теодур, Эуфилонг)
  - Стабилизаторы клеточных мембран: Кромолин натрия (интал), Натрия недокромил, Кетотифен
-



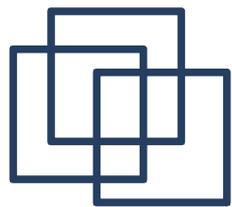
---

**3. Блокаторы H1-рецепторов (гистаминолитики)**

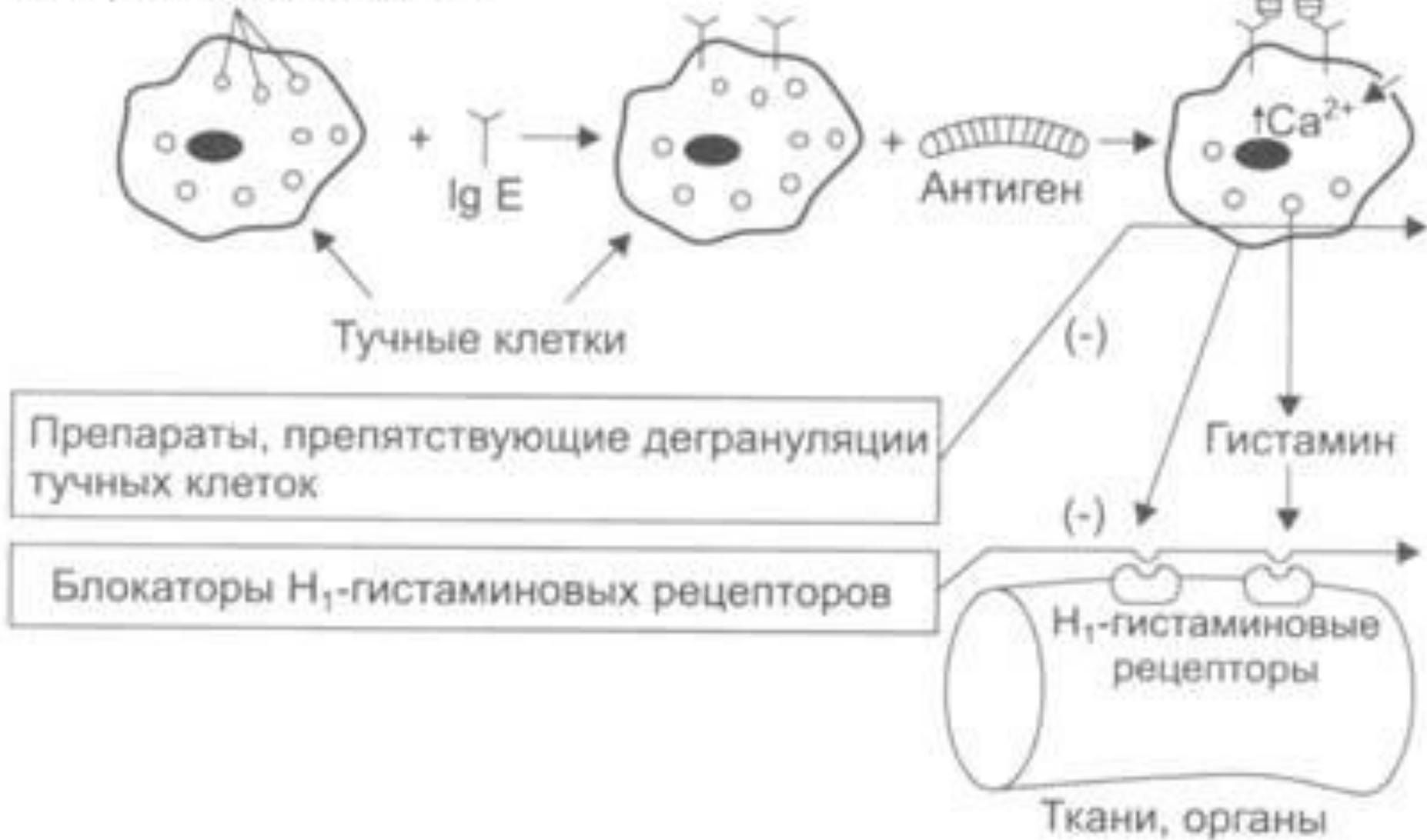
**4. Средства, уменьшающие повреждение тканей**  
**глюкокортикоиды**

**5. Средства, устраняющие системные проявления АРНТ**  
**(бронхоспазм, гипотонию)**

**АМ,**  
**БЛ,**  
**ГК**

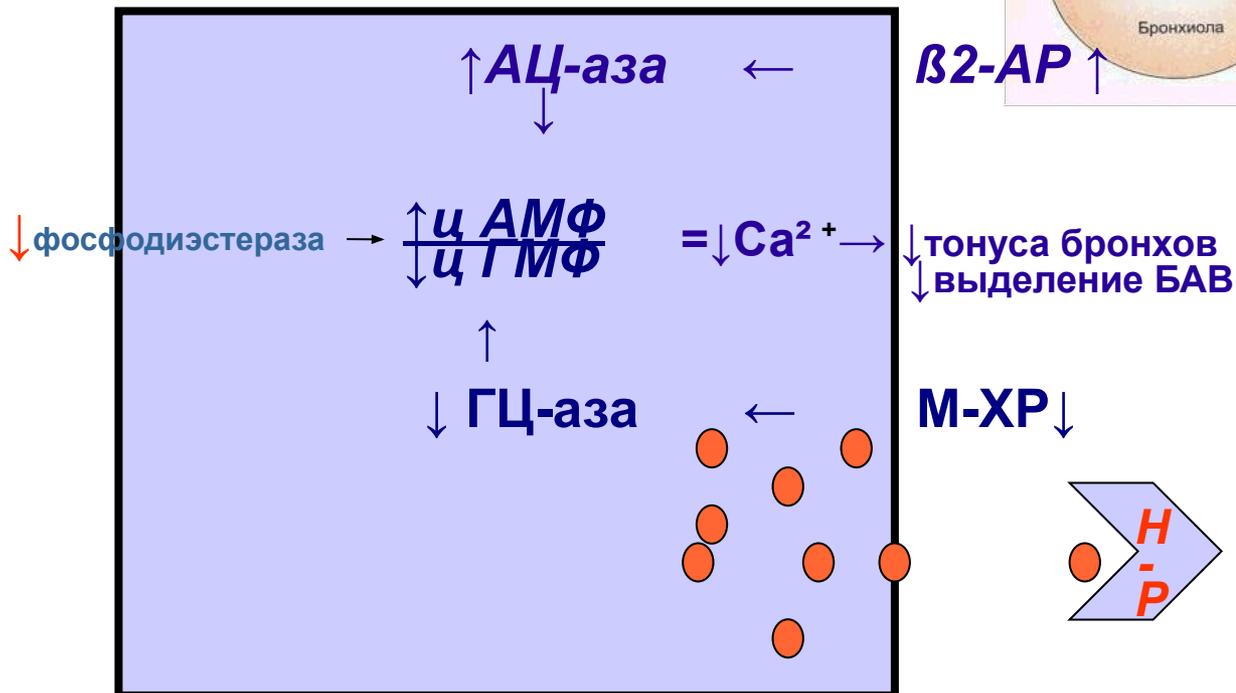
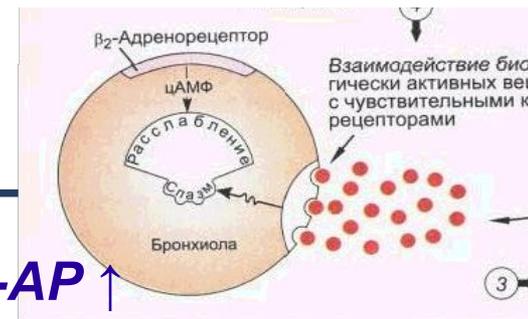


## Гранулы с гистамином





# Фармакологическая регуляция высвобождения медиаторов АРНТ из ТК и БФ (бронходилататоры)



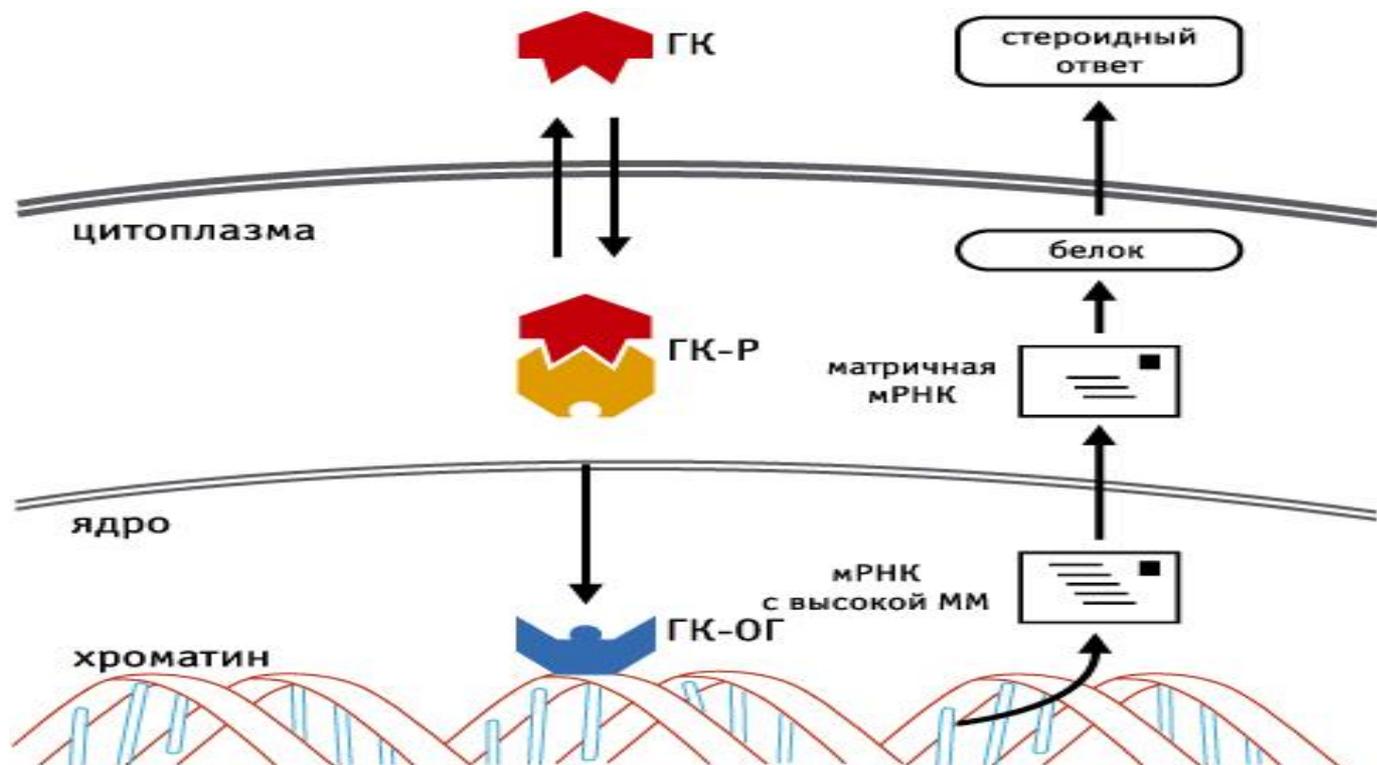
- $\uparrow \beta 2\text{-АР} = \uparrow \text{АД-аза} = \uparrow \text{цАМФ}$  удерживает  $\text{Ca}^{2+}$  в связанном состоянии, закрывает МКК  $= \downarrow \text{Ca}^{2+} = \downarrow$  экзоцитоз Г. + бронходилатация
- $\text{цАМФ}$  гидролизуется фосфодиэстеразой,  
 $\downarrow \text{ФД} = \uparrow \text{цАМФ} = \downarrow \text{Ca}^{2+} = \downarrow$  экзоцитоз Г. + бронходилатация
- $\downarrow \text{М-ХР} = \downarrow \text{цГМФ} = \downarrow \text{Ca}^{2+} = \downarrow$  экзоцитоз Г. + бронходилатация

В тесной связи с циклазной системой находятся РgЕ снижают высвобождение гистамина. Рg F2 оказывает противоположный эффект.



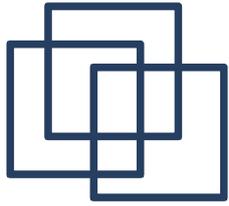
# Механизм противоаллергического действия ГК

Гидрокортизон, Преднизолон, Дексаметазон, Мометазон  
Беклометазон, Клобетазол, Флутиказон,



ГК — глюкокортикоиды  
ГК-Р — цитозольный рецептор глюкокортикоидов  
ГК-ОГ — глюкокортикоид — отвечающий ген  
ММ — молекулярная масса

**Взаимодействуют с цитозольными рецепторами, комплекс ГК-Р перемещается в ядро, где влияет на биосинтез матричных РНК и синтез белка.**

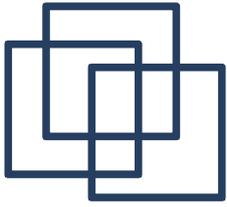


## Механизм противоаллергического действия ГК

Гидрокортизон, Преднизолон, Дексаметазон, Мометазон  
Беклометазон, Клобетазол, Флутиказон,

---

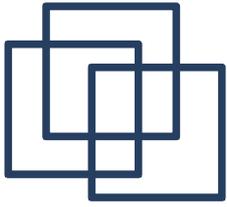
- уменьшают пролиферацию В-ЛФ и синтез антител;
  - ограничивают либерацию гистамина:
    - стабилизируют клеточные мембраны, уменьшают выход Г. из тучной клетки;
    - ингибируют ФД-азу и увеличивают количество ц АМФ;
  - восстанавливают чувствительность  $\beta$ -АР и потенцируют эффекты КА;
  - усиливают гистаминопексию, активирует гистаминазу и разрушение Г.
  - устраняют системные проявления АРНТ (бронхоспазм и гипотензию);
  - оказывает противовоспалительное действие и уменьшают повреждение тканей;
-



## ПОКАЗАНИЯ к применению

---

- 符 анафилактический шок
- 符 местно для лечения АРНТ с проявлениями на коже и слизистых оболочках (Мометазон, Беклометазон, Клобетазол, Флутиказон).
- 符 лечение тяжелой бронхиальной астмы, резистентной к АМ,
- 符 Купирование бронхоспазма при бронхиальной астме ингаляционными ГК (беклометазон дипропионат, триамцинолон ацетат, будесонид, флунизолид=ингакорт, флютиказона пропионат = фликсотид) ,
- 符 ГК являются большими иммунодепрессантами и применяют при АРЗТ.



# Вещества с $\beta$ -адреномиметической активностью

## Органы и ткани

## Фармакологические эффекты

**Бронхи**

**Бронходилатация, увеличение мукоцилиарного клиренса**

**Сердце**

**Положительный хронотропный и инотропный эффекты, улучшение АВ-проводимости, проаритмогенное действие, повышение потребности миокарда в кислороде**

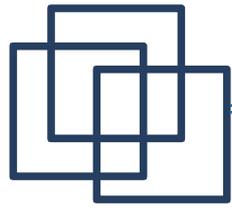
**Сосуды**

**Вазодилатация**

**Тучные клетки**

**Мембраностабилизирующее действие**

## Адреномиметики



$\uparrow \beta_2\text{-АР} = \uparrow \text{АД-аза} = \uparrow \text{цАМФ}$  удерживает  $\text{Ca}^{2+}$  в связанном состоянии, закрывает МКК  
 $= \downarrow \text{Ca}^{2+}$  в тучные клетки и мышцы бронхов =  $\downarrow$  экзоцитоз Г. + бронходилатация  
оказывает противоаллергическое и бронхолитическое действие.

**Адреналина гидрохлорид (гидротартрат)** – прямо  $\uparrow \alpha, \beta - \text{АР}$ ;

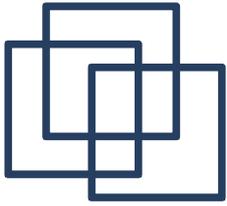
- синтетический аналог гормона мозгового вещества надпочечников;
- эффект возникает через 5-10 минут, продолжается 30-60 минут,
- вводят парэнтерально (оптимально-в/м) и местно.

**Нежелательные побочные эффекты**

- Недостатком А., как бронхолитика, является резистентность:
  - при увеличении дозы возбуждаются  $\alpha\text{-АР}$  преальвеолярного жома и возникает спазм бронхиол (парадоксальный эффект).
  - метаболиты А. обладают  $\beta\text{-АБл}$  активностью (нарастание обструкции),
  - синдром «замыкания» легких (расширение сосудов и отек подслизистого слоя);
  - синдром «немного» легкого (заполнение мелких бронхов вязким секретом
  - трансудатом из плазмы крови).
- увеличение ЧСС и ССС, повышение потребности миокарда в кислороде,
- прессорное действие,
- аритмогенное действие,
- возбуждение ЦНС (беспокойство, нарушение сна, головная боль, бледность),
- гипергликемия.

**Показания к применению:**

- купирование приступов бронхиальной астмы
  - анафилактический шок
- местно при аллергических конъюнктивитах, ринитах.



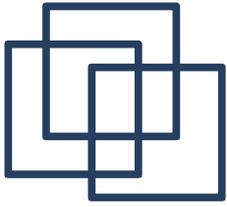
**Эфедрин гидрохлорид** – препарат эфедры, применяется более 2000 лет, часто используют в комбинации (теофедрин, солутан, антасман).

---

- **непрямой адреномиметик** (усиливает выброс НА в синапс, нарушает ОНЗ, ингибирует КОМТ, сенсibiliзирует АР);
- по эффектам совпадает с А., уступает по активности,
- Эффект через 30-40 мин, действует 4- 5 час.
- Вводят внутрь, ингаляционно, в/м.
- оказывает
  - *бронхолитическое,*
  - *прессорное,*
  - *кардиотоническое,*
  - *аритмогенное*
  - *психостимулирующее действие, больше А. влияет на ЦНС,*
  - *мало влияет на величину зрачка.*
- При повторном применении – тахифилаксия (истощение запасов НА).

### **Применение:**

- купирование и профилактика приступов БА,
  - местно при аллергических рините и конъюнктивите
-



## **β<sub>1,2</sub>-адреномиметики**

---

### **Изопреналин = Изадрин- β<sub>1,2</sub>-АМ**

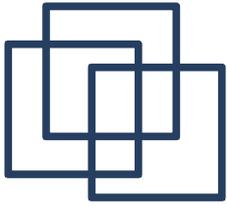
- при ингаляционном пути введения - быстрый (в течение 1 мин) и сильный бронхолитический эффект, который длится 1-1,5 час.
- Применяют для купирования приступов бронхиальной астмы.
- Сублингвальные таблетки и в/в введение чаще используют для лечения АВ-блокады.

### **Типичные побочные эффекты:**

- тахикардия,
- аритмии,
- тремор,
- метаболиты И. обладают β-АБл активностью, поэтому при использовании редко может возникать бронхоспазм.

### **Орципреналин – β<sub>1, 2</sub> –АМ**

- в 10-40 раз менее активен, чем И,
  - действует медленнее и дольше, до 4-6 часов,
  - лучше всасывается,
  - не образует метаболитов с β-Абл активностью.
-



## Селективные $\beta_2$ -адреномиметики

преимущества перед неселективными препаратами,  
реже вызывают

- тахикардию,
- нарушения ритма,
- тремор и головную боль,

Тербуталин (бриканил) – действует 3–5 часов.

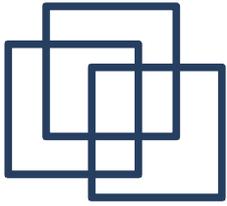
Сальбутамол (вентолин) - действует 4–6 часов, вводят внутрь и ингаляционно, хорошо переносится больными.

- Фенотерол (Беротек) - действует 7–8 часов, аэрозольный  $\beta_2$ -АМ,
- имеет большую эффективность, меньшую селективность, худшую переносимость, чем С.

Применяют для купирования бронхоспазма.

**ВВ!!! при избыточной терапии может быть блокада  $\beta$ -АР**

эффект «запирания» легкого, из-за вазодилатации и отека подслизистого слоя бронхов и нарушения проходимости бронхиального дерева (для ликвидации этого эффекта целесообразно комбинировать с эфедринном).



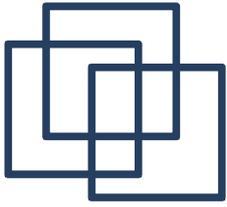
## **β2-AM пролонгированного действия Салметерол, формотерол**

---

- эффект сохраняется до 12 часов,
- вводят внутрь и ингаляционно 2 раза в сутки
- используют для предупреждения ночных приступов и обострений.
- Имеют высокую селективность и хорошо переносятся.

**NB!!!** При ингаляционном пути введения важна техника ингаляции (в противном случае 80-90% препарата оседает в ротовой полости и попадает в желудок):

- мундштук на расстоянии 2-4 см от широко раскрытого рта,
  - после глубокого выдоха нажать на клапан и синхронно сделать глубокий вдох,
  - выдох через 10-20 сек.
  - Дышать лучше через спейсер (емкость между ингалятором и ртом).
  - Количество доз за 1 прием не более 2-х с интервалом 5 мин.
  - Дети младшего возраста не умеют правильно дышать, им вводят препараты путем принудительной ингаляции через маску.
-



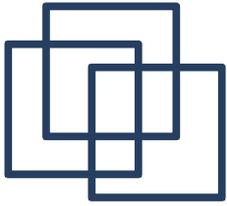
## *М-холинолитики атропин, метацин, атровент*

- 
- ↓М-ХР = ↓ГЦ-аза = ↓цГМФ = вход ↓Ca<sup>2+</sup> в клетку = ↓протеинкиназы ЛЦМ =  
↓А+М+РО<sub>4</sub>=↓экзоцитоз Г+ бронходилатация
- реже, чем при использовании бета-АМ, развивается привыкание.
  - блокируют М-ХР секреторных клеток и уменьшают секрецию слизи.
- NB!!!** Недостаток атропина – сгущение мокроты и нарушение ее эвакуации.

- Ипратропия бромид (Атровент), окситропия, репратропия бромид*
- не влияют на объем и вязкость мокроты,
  - двигательную активность мерцательного эпителия,
  - более сильное и продолжительное бронхолитическое действие,
  - слабый антигистаминный и антисеротониновый эффект.

### **Применяются**

- для лечения бронхиальной астмы при признаках ваготонии,
- астме физического напряжения,
- холодовой астме,
- эффект возникает через 20-30 минут, продолжается 4–8 часов.



# Спейсер

---

– объемная камера, соединяющая дозированные аэрозольные ингаляторы и дыхательные пути пациента, его используют в виде насадки для дозированных аэрозольных ингаляторов.

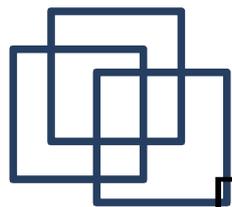


Уменьшает местные побочные эффекты от применения ЛС

Снижает риск развития системного действия.

Объем спейсеров варьирует от 135 до 750 мл; больший объем способствует лучшему проникновению респираторных частиц в дыхательные пути.

Дозированные аэрозольные ингаляторы используют для доставки ингаляционных глюкокортикоидов, бронхолитиков, антибиотиков и др.



## Небулайзеры

– непортативные ингаляционные устройства, для превращения жидкого ЛС в аэрозоль с относительно небольшими размерами генерируемых частиц



**отсутствие необходимости координации движений и вдоха;**

**возможность проведения высокодозной терапии при тяжелой обструкции бронхов;**

**генерация относительно однородных высокодисперсных частиц аэрозоля;**

**отсутствие пропеллента**





# ДОЗИРОВАННЫЕ ПОРОШКОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ



Респирабельные частицы сухого вещества дозированном порошковом ингаляторе более стабильны, чем частицы аэрозоля.

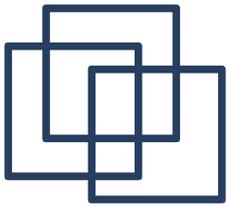
Транспортируются в легкие со скоростью потока воздуха, а не со скоростью струи пропеллента.

Обеспечивают большую легочную депозицию ЛС.

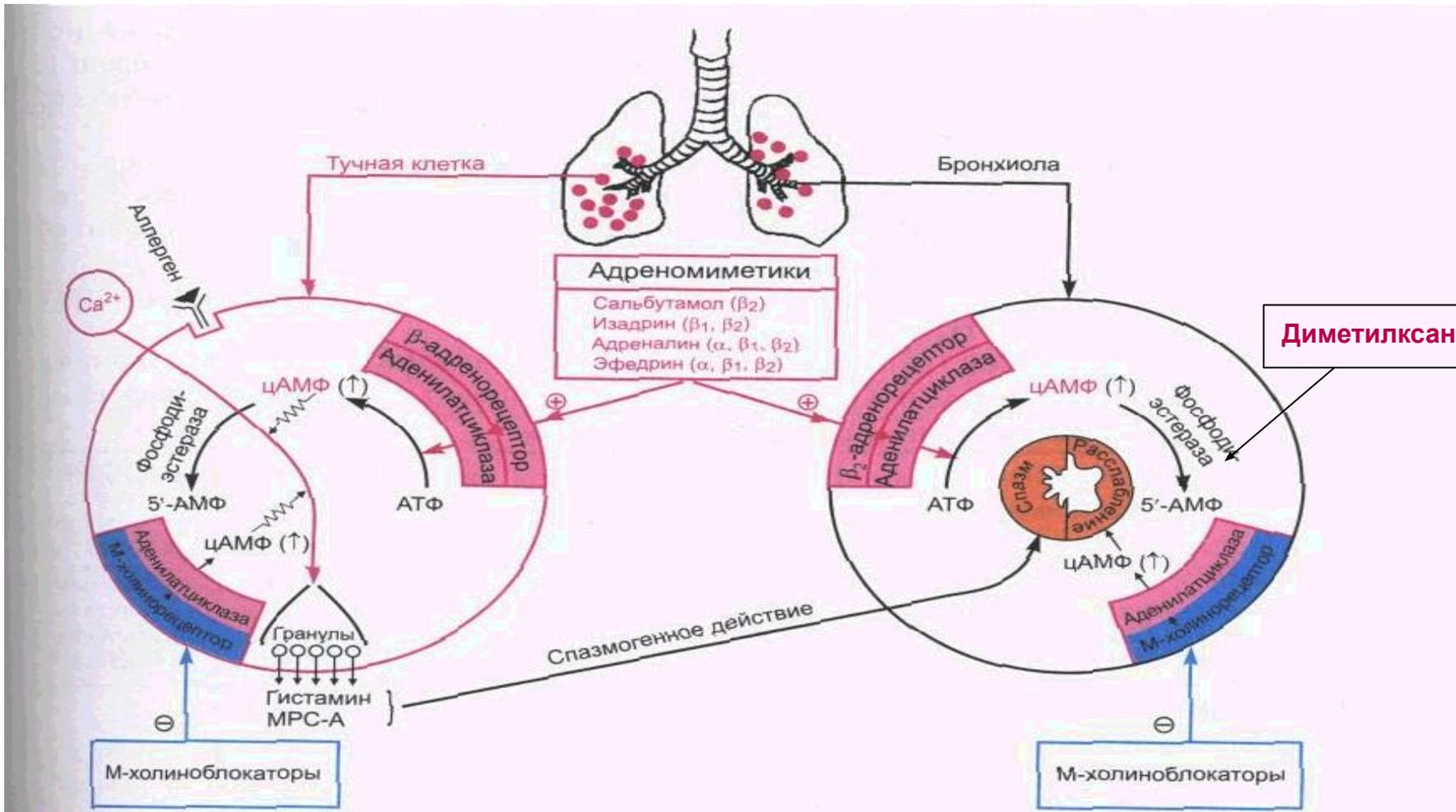
Не требуется координации вдоха и актуации ингалятора;

Отсутствует пропеллент, температура порошка соответствует условиям хранения ингалятора.

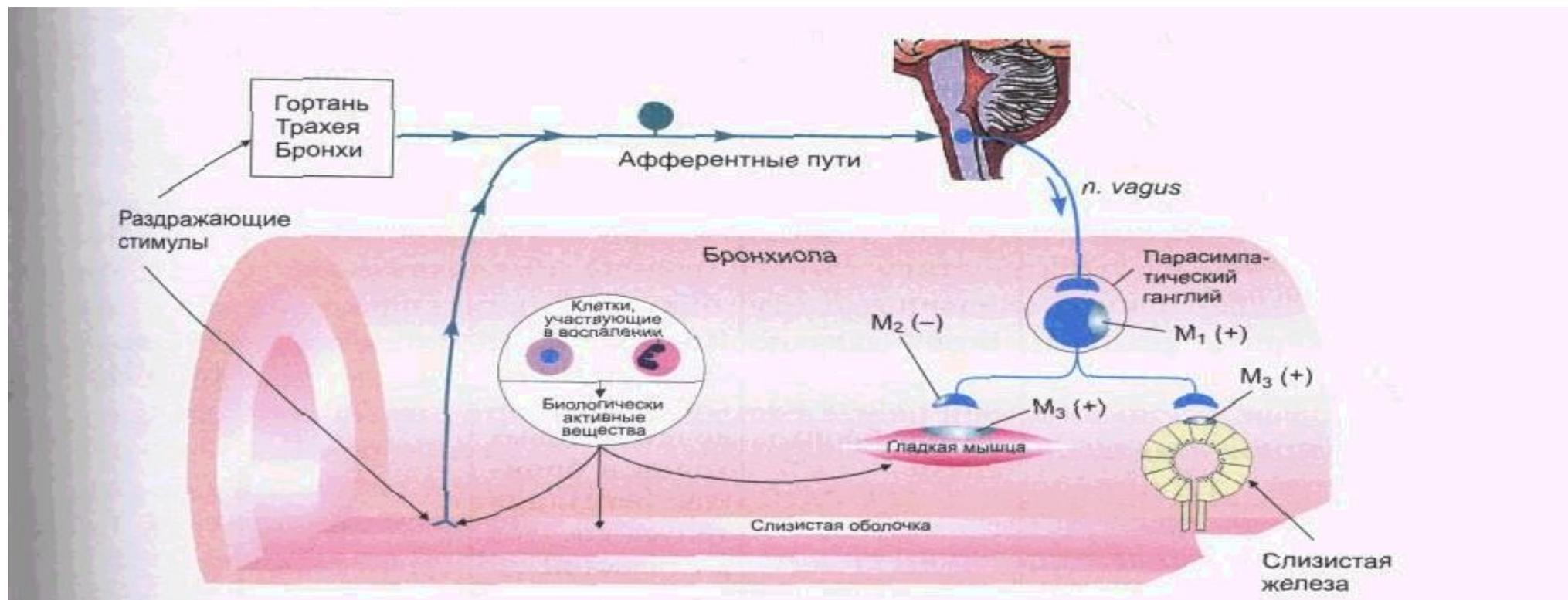




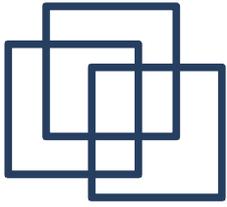
# СХЕМА ДЕЙСТВИЯ БРОНХОЛИТИЧЕСКИХ средств



# ЛОКАЛИЗАЦИЯ М-ХР в дыхательных путях



## Диметилксантины



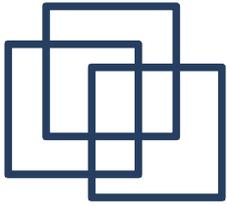
теофиллин, эуфиллин (лучше растворим, чем Т.),  
дипрофиллин, аминофиллин

(80%Т. И 20%этилендиамина, который повышает растворимость и оказывает спазмолитическое действие).

### *Механизм действия и эффекты.*

ДМК ингибируют высокомолекулярную фракцию ФДЭ-3ы (описано 7 семейств этого фермента, активность ВМФ повышена во время приступа БА),  
↓ФД = ↑цАМФ удерживает  $Ca^{2+}$  в связанном состоянии = ↓ $Ca^{2+}$  = ↓экзоцитоз Г. +  
бронходилатация

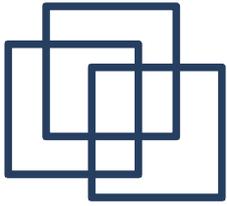
- увеличивают синтез и выделение НА;
- связывается с Р- рецепторами, устраняет спазмогенное действие аденозина на бронхи;
- уменьшают клеточную инфильтрацию дыхательных путей;
- стимулируют сокращение диафрагмы и межреберных мышц, увеличивает вентиляцию легких;
- расширяет сосуды почек, легких, скелетных мышц;
- слабое мочегонное действие;
- кардиотоническое действие, повышает потребность в  $O_2$ ;
- снижает агрегацию тромбоцитов.



---

## Показания к применению КС

- купирование астматического статуса при рефрактерности к  $\beta_2$ -АМ  
(содержимое ампулы разводят в изотоническом растворе NaCl, **!!! не глюкозы** - замедляет биотрансформацию Т.)
- профилактика бронхоспазма, назначают внутрь и парэнтерально,
- действуют в течение 1 часа (коротко), не предупреждает ночные приступы.



---

**Для длительного эффекта лучше использовать дюрантные препараты:**

- 1 поколение (до 8–12 часов, назначают 2 раза в сутки)  
теопек, теодур, дуорофиллин, ретафиллин
- 2 поколение (действует 24 час, назначают 1 раз в сутки)  
зуфилонг, Тео-24, унифил, филоконтин, дилатран.

**Побочные эффекты:**

- диспепсические расстройства,
- тахикардия, аритмия,
- возбуждение ЦНС (беспокойство, нарушение сна).

**NB!!!** при увеличении дозы в тяжелых случаях – аритмии, тахикардия, галлюцинации, судороги, рвота, мелена, диарея

**NB!!!** Ксантины имеют малую ШТД и требуют проведения терапевтического мониторинга.



## Стабилизаторы мембран тучных клеток для кальция

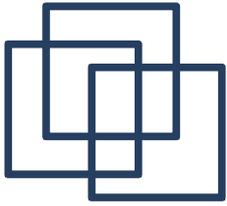
Кромолин – натрия (интал),  
натрия – недокромил,  
кетотифен (задитен)

---

### **Механизм действия.**

↓ФД= ↑цАМФ удерживает  $Ca^{2+}$  в связанном состоянии = ↓ $Ca^{2+}$  = ↓экзоцитоз  
Г. + бронходилатация;

- стабилизируют мембраны ТК, связываются с белками Са-каналов, «запирает» их и блокирует поступление Са,
- блокирует Cl<sup>-</sup> каналы мембран и транспорт Cl<sup>-</sup> в тучные клетки, необходимый для поступления Са и активации блуждающего нерва.
- повышают активность β-АР,
- препятствуют клеточной инфильтрации, развитию отека, воспаления слизистой оболочки бронхов.



## Показания к применению

### только для профилактики

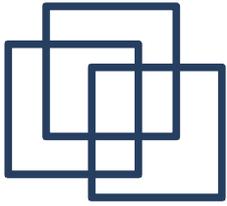
- приступов бронхиальной астмы,
- вазомоторный ринит (ломусол, тиларин),
- конъюнктивит (оптикром),
- пищевая аллергия (налкром),
- неспецифический язвенный колит.

Действует 4–6 часов, назначают 2-4 раза в сут,  
четкий эффект через 2–8 недель:

- назначают внутрь и ингаляционно в виде жидкости или порошка с помощью спинхалера.

### Побочные эффекты:

- раздражающее действие на слизистые (першение, сухость в горле, для снижения этих эффектов необходимо сделать нескольких глотков теплой воды);
- редко бронхоспазм (для профилактики ингал. АМ),
- аллергические реакции, дерматиты, миозиты,
- снижение секреции желудочного сока, гастроэнтерит



## **Натрия – недокромил**

- имеет более высокую противовоспалительную активность,
- действует через 5-7 дней, назначают 2 раза в день

## **Кетотифен (задитен)**

- блокирует Ca-каналы в мембранах тучных клеток,
- стабилизирует мембраны тучных клеток и понижает выделение Г.
- блокирует H1 рецепторы
- эффект развивается через 10-12 недель, назначается внутрь

### **Показания к применению**

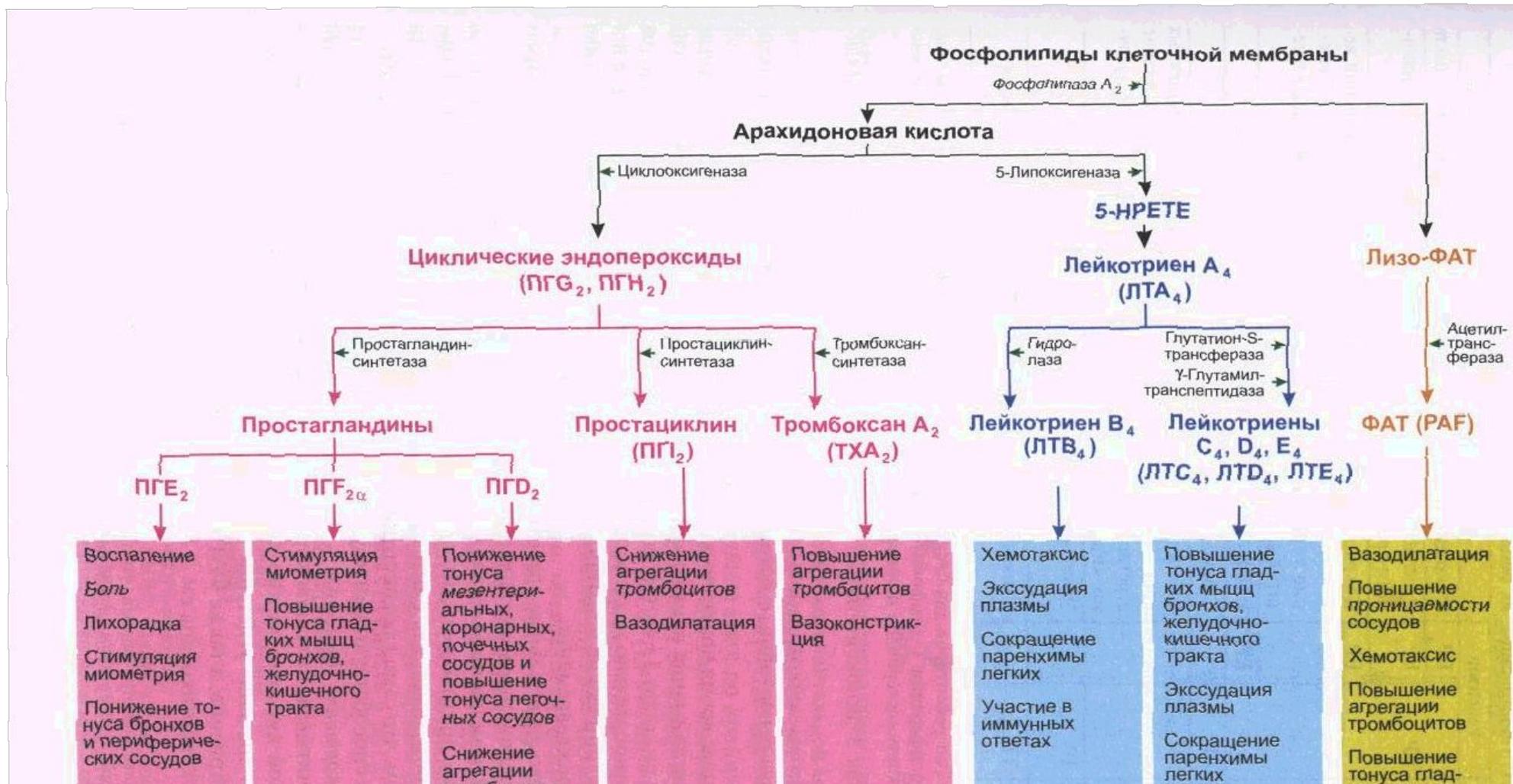
- профилактика приступов бронхиальной астмы,
- сезонный ринит, конъюнктивит,
- пищевая аллергия,
- экзема.

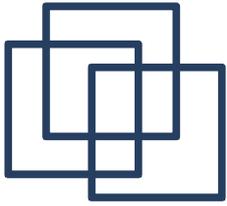
### **Побочные эффекты:**

- торможение ЦНС (седативное действие)
- тромбоцитопении
- сухость во рту, повышение аппетита и массы тела
- **NB!!!** Кетотифен не назначают беременным.



# МЕТАБОЛИТЫ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ и ИХ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ





## ЛС, действующие на лейкотриеновую систему

**Зафирлукаст (аколат)**- блокатор ЛТ-рецепторов

- препятствует развитию эффектов лейкотриенов:
- устраняет бронхоспазм,
- уменьшает проницаемость сосудов и отек слизистой бронхов,
- подавляет секрецию слизи.
- назначают внутрь до еды 2 р. в сутки (стойкий эффект через неделю).

**Пранлукаст, монтелукаст (сингуляр)** – назначают 1 раз в сутки.

**Зилеутон** - ингибитор 5-липоксигеназы,

- уменьшает образование лейкотриенов из АК,
- назначают 4 раза в сутки.

**Применяют для профилактики и базисной терапии**

- атопической и аспириновой астмы,
- астмы, провоцируемой физическими усилиями и холодом.

**NB!!!** Не применяется для купирования приступов.

**Побочные эффекты:**

- головная боль,
- диспепсия,
- аллергические реакции

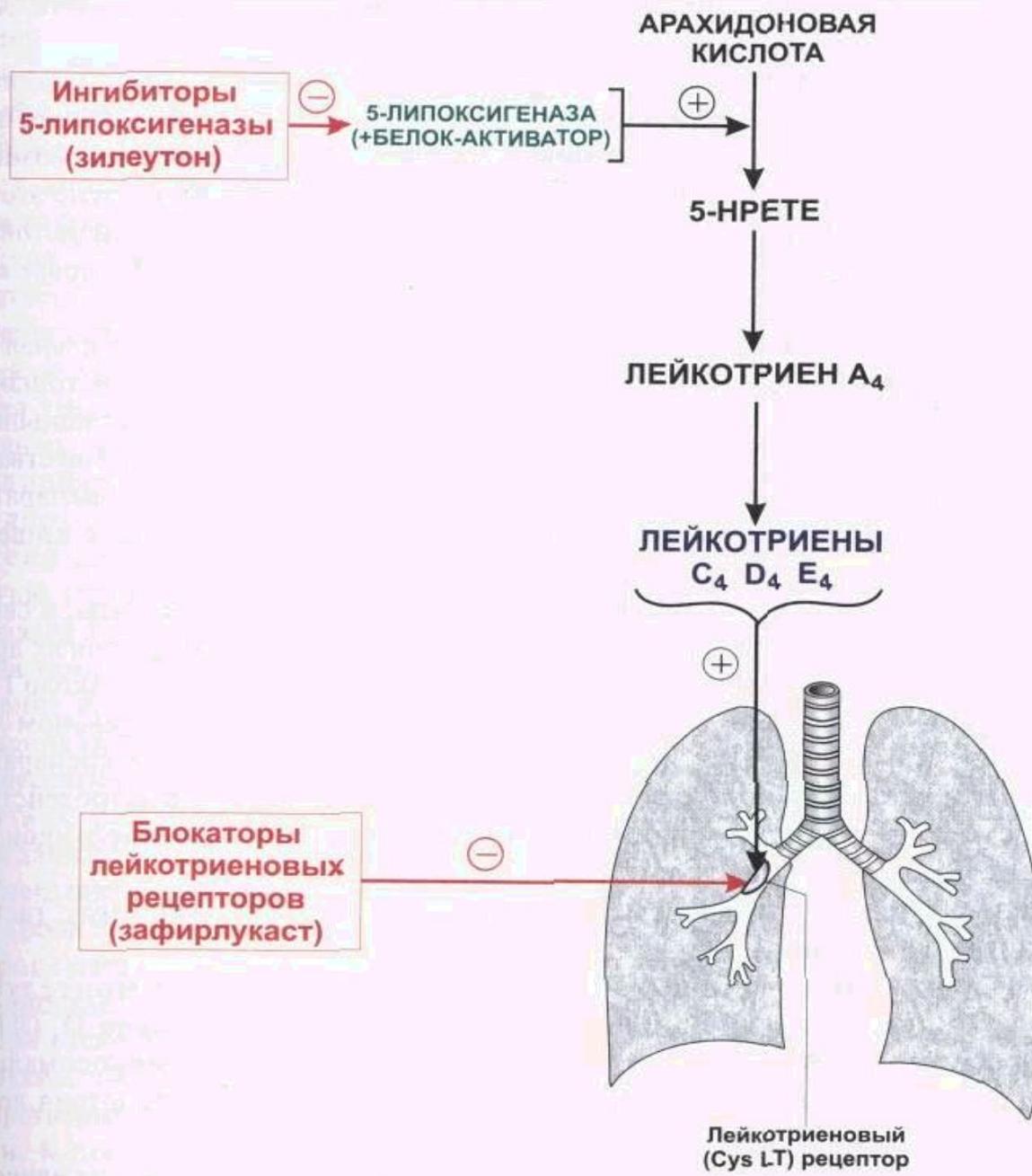
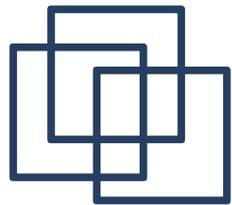
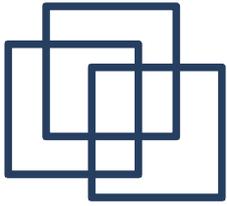


Рис. 13.5. Направленность действия веществ на лейкотриеновую систему.



## **ГИСТАМИНОЛИТИКИ (ГЛ) или блокаторы H1(гистаминовых)- рецепторов**

---

**В Федеральном руководстве по использованию ЛС (формулярная система) блокаторы H1-гистаминовых рецепторов подразделяют на**

**1. АГ средства I поколения:**

**- действующие на периферические и центральные H1-рц**

**Антигистаминный + седативный;**

**- действующие на периферические H1-рц (Азеластин =Аллергодил)**

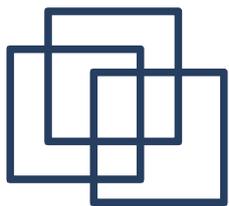
**Антигистаминный+собственно антиаллергический**

**2. АГ средства II поколения;**

**3. Фармакологически активные метаболиты АГ средств;**

**4. H1-ГЛ, обладающие мембраностабилизирующими свойствами (кетотифен=задитен).**

---



## Классификация антигистаминных препаратов

### Препараты I поколения

Химические производные	МНН	Торговое наименование
Аминоалкилэфиров	Дифенгидрамин	Димедрол
Алкиламинов	Диметинден	Фенистил
Этилендиамина	Хлоропирамин	Супрастин
Фенотиазинов	Прометазин	Пипольфен
Бензгидрилэфиров	Клемастин	Тавегил
Пиперидинов	Ципрогептадин	Перитол
Хинуклидинов	Хифенадин	Фенкарол
Альфакарболина	Мебгидролин	Диазолин
Пиперазинов	Циклизин	Меклизин



# Классификация антигистаминных препаратов

## II поколение

**МНН**

**Торговое наименование**

**Акривастин Семпрекс**

**Эбастин Кестин**

**Лоратадин Кларотадин**

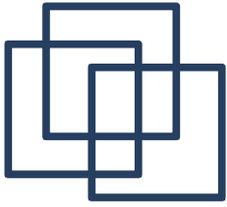
**Дезлоратадин\* Эриус**

**Цетиризин\* Зиртек**

**Левосетиризин\* Ксизал**

**Фексофенадин\* Телфаст**

\*фармакологически активные метаболиты антигистаминных средств



## Механизм действия ГЛ I поколения

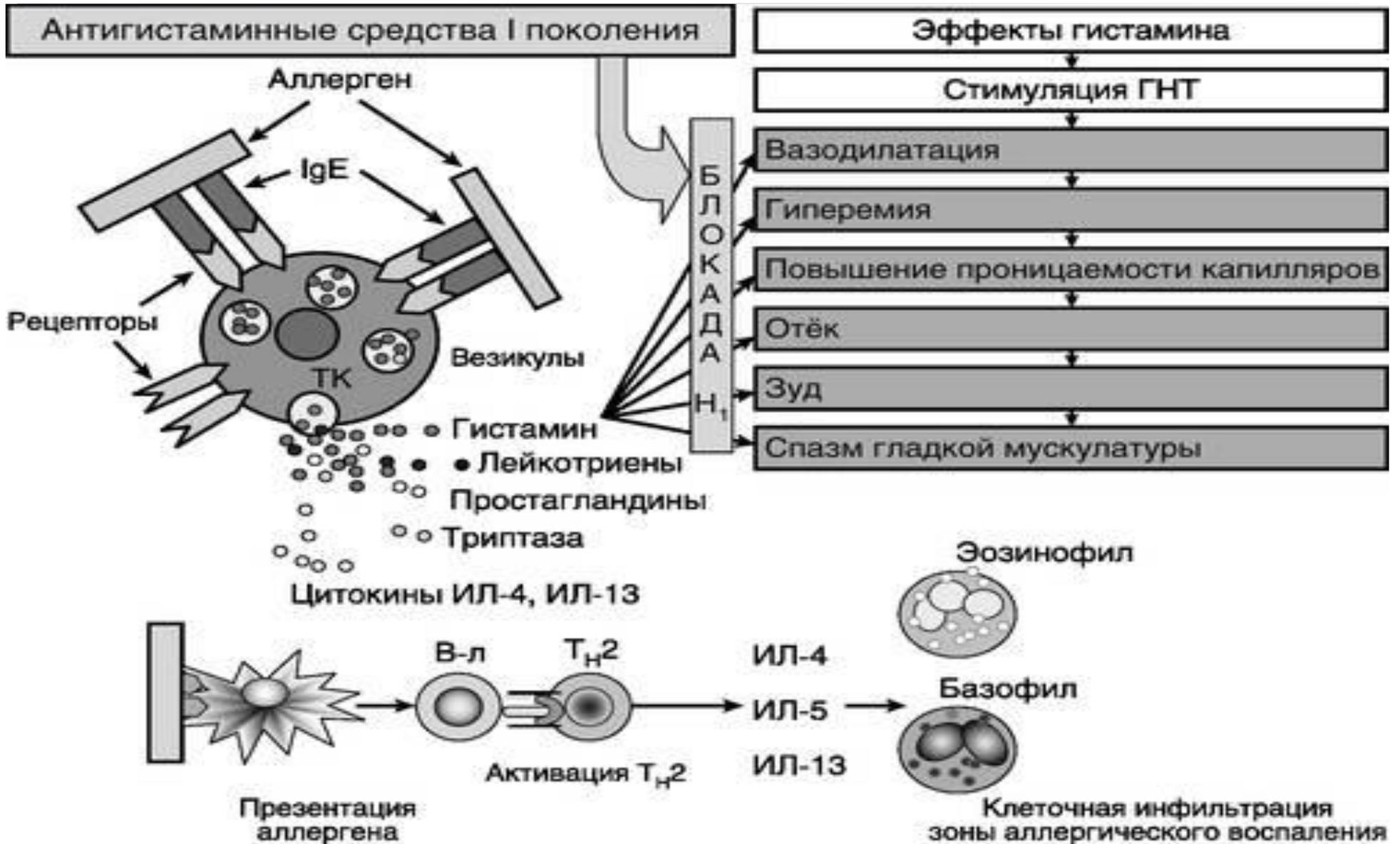
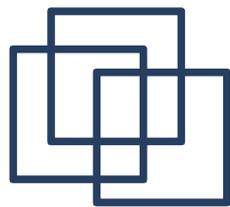
---

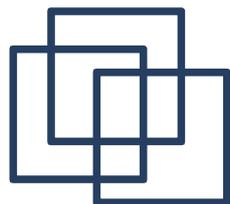
ГЛ конкурентно блокируют

- центральные и периферические H<sub>1</sub>-рецепторы, а также
- рецепторы серотонина,
- α-адренорецепторы
- M/-H-холинорецепторы.

**NB!!!** Сродство гистамина к H<sub>1</sub>-рц выше, чем у ГЛ→ГЛ не вытесняют гистамин, связанный с H<sub>1</sub>-рц, а блокируют незанятые медиатором или освобождающиеся рецепторы.

- Целью применения ГЛ является снижение эффектов гистамина или их предупреждение, используют для профилактики АРНТ,
- если аллергическая реакция уже развилась, то ГЛ препятствуют развитию эффектов, которые связаны с выделением новых порций гистамина.

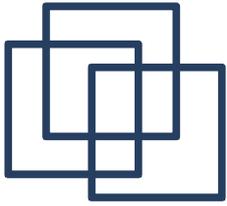




# ГИСТАМИНОЛИТИКИ или

## блокаторы H<sub>1</sub> (гистаминовых)- рецепторов



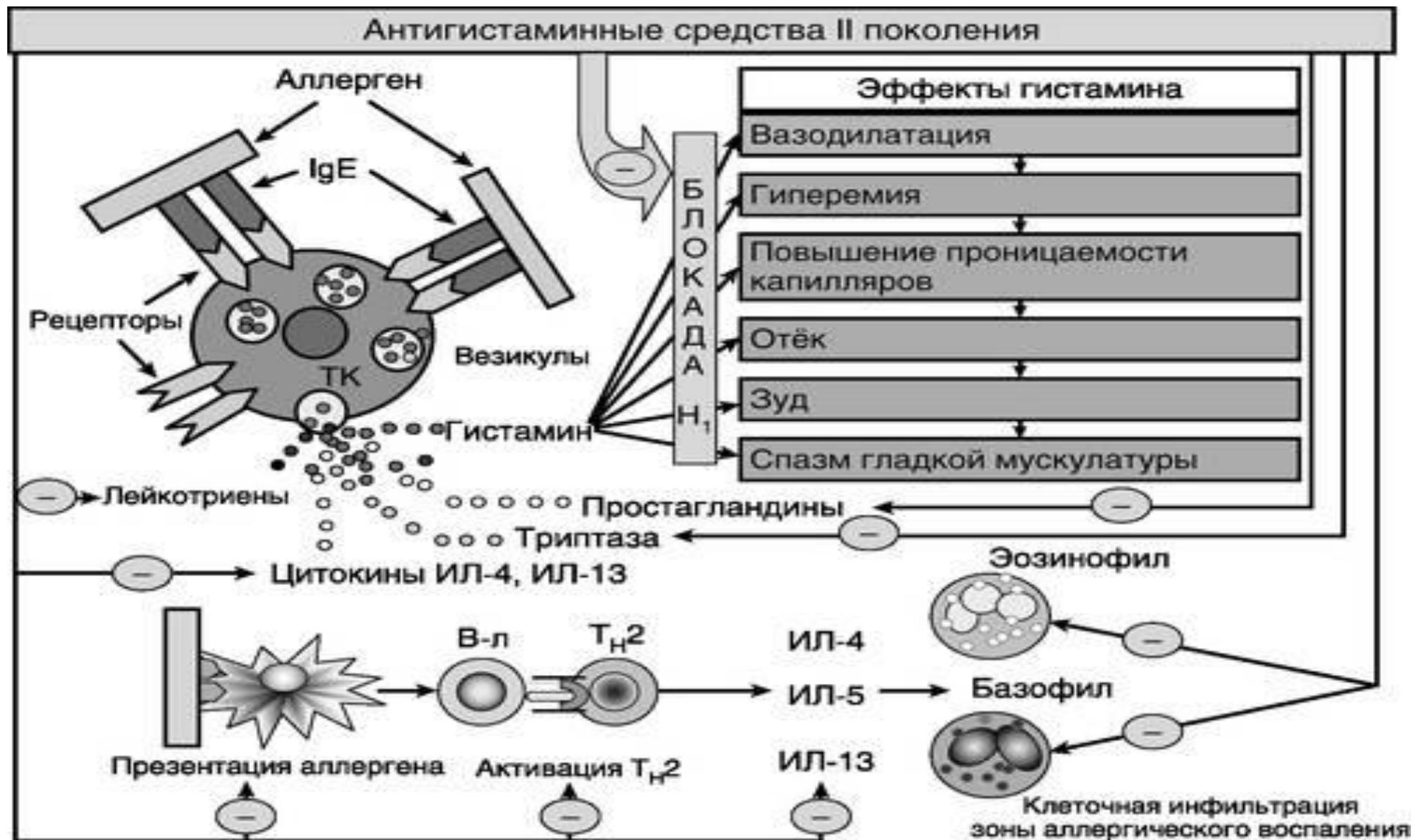
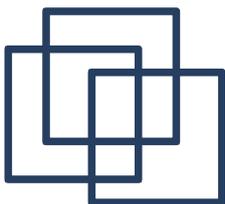


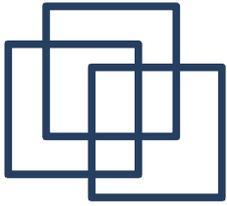
## Механизм действия ГЛ 2 поколения и фармакологически активных метаболитов АГ

---

АГ II не только

- препятствуют развитию эффектов гистамина, но и
- имеют противовоспалительное действие:
  - ингибируют P<sub>g</sub>, триптазу, лейкотриены, ИЛ-4,-6,-8,-13, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ICAM-1,
  - тормозят выделение провоспалительных хемокинов, подавляют адгезию и хемотаксис эозинофилов, IgE-обусловленную активацию базофилов.

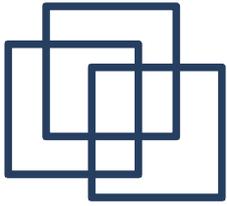




## Преимущества АГ II поколения:

---

- Благодаря собственно антиаллергическому действию АГII эффективны в ранней и поздней фазе аллергии;
- не проникают через ГЭБ, не оказывают седативного действия, не влияют на когнитивную функцию, не потенцирует действие алкоголя,
- имеют длительное действие, назначают 1 раз в сутки;
- не обладают М-ХБ, ГБ, альфа-АБ эффектами



## Показания к применению АГ I и II поколения:

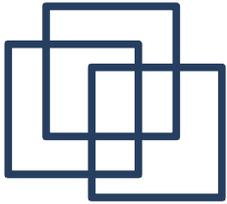
---

### **АРНТ на коже и слизистых оболочках**

- **аллергические дерматозы, ринит, конъюнктивит;**
- **поллиноз;**
- **крапивница;**
- **ангионевротический отёк;**
- **анафилактический шок и сывороточная болезнь;**
- **аллергические реакции на ЛС, пищевые продукты, косметику, домашнюю пыль, укусы насекомых.**

**В мировой практике ГЛ I применяют редко (5% случаев всех назначений ГЛ).**

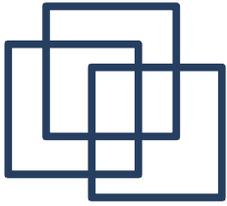
**Инъекционные формы ГЛ I используют в неотложной терапии аллергических заболеваний.**



## Противопоказания к применению

---

- гиперчувствительность;
- эпилепсия;
- закрытоугольная глаукома;
- синдром ночного апноэ;
- ЯБЖ и ДПК (в фазе обострения); Гастрит, колит;
- Печёночная недостаточность; желтуха;
- выраженная почечная недостаточность;
- гипертрофия предстательной железы;
- беременность;
- кормление грудью;
- неонатальный период (диметинден) и состояние недоношенности (димедрол);
- детский возраст до года (сироп клемастина), до 2 лет (лоратадин, прометазин), до 5 лет (сироп дезлоратадина, таблетки клемастина), до 12 лет (акривастин, таблетки дезлоратадина, фексофенадин);
- пожилой возраст (прометазин).



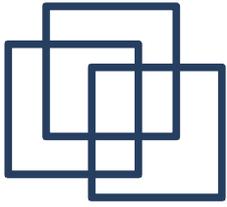
## Фармакодинамика димедрола

---

- антигистаминный эффект;
- седативное, снотворное действие,
- потенцирует действие средств, ↓ЦНС;
- ганглиоблокирующее;
- противорвотное;
- местноанестезирующее, местнораздражающее;
- противовоспалительное;
- фотосенсибилизирующее;
- противовирусное, противомикробное, противогрибковое;
- индуктор микросомальных ферментов печени.

### Показания к применению димедрола

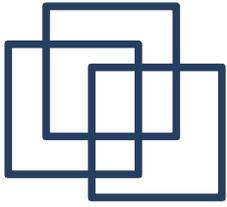
- АРНТ с проявлениями на коже и слизистых,
- кинетозы, паркинсонизм
- премедикация наркоза
- нарушения сна



---

## **Побочные эффекты:**

- головная боль, слабость, сонливость;
  - местное раздражение, фотосенсибилизация ;
  - аллергические реакции;
  - последствия М-ХБ и ГБ действия: диспептические явления, сухость во рту, расстройство зрения и координации движений, дизурические явления, обострение глаукомы, сгущение секрета в бронхах, затрудняющее его эвакуацию;
  - в комбинации с Тиопентал – натрием – судороги;
  - гемолитическая анемия, агранулоцитоз;
- NB!!!** у детей м. б. возбуждение, тремор, бессоница.

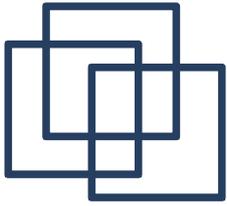


## Прометазин = пипольфен = дипразин

- сильное противогистаминное действие (в 2 раза превосходит димедрол),
- гипотермическое, противорвотное, противокашлевое,
- более выраженный седативный эффект,
- потенцирует действие средств, ↓ЦНС,
- М-ХБ и α-АБ действия (снижает АД)

## Мебгидролин = Диазолин

- противогистаминное действие слабее, чем у Димедрола,
- седативное, снотворное (плохо проникает через ГЭБ), вегетотропное практически отсутствуют;
- Местнораздражающее действие – часто диспептические явления – назначать после еды – противопоказан при ЯБЖ, гастрите.
- Действует 24-48 часов!



---

### Хлорпирамин = Супрастин - блокирует H1

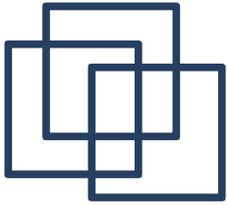
- увеличивает связывание Г. в тучных клетках и белками плазмы крови (гистаминопексия), уменьшает его освобождение в ответ на антиген.
- по противогистаминному эффекту = Д.
- противорвотное, седативное, снотворное, меньше, чем у Д.
- местнораздражающее,
- М-холиноблокирующее.

### Клемастин = Тавегил - блокирует H1,

- снижает синтез и усиливает связывание Г,
- противогистаминное действие сильнее, чем у Д,
- действует быстрее и длительнее (8-12 часов),
- седативное и М-ХБ действие незначительное,
- местнораздражающее

### Фенкарол - блокирует H1,

- активизирует гистаминазу.
  - по антигистаминной активности равен или сильнее Д
  - М-ХБ действие слабое,
  - на ЦНС не влияет
-



# Фармакотерапия бронхиальной астмы

---

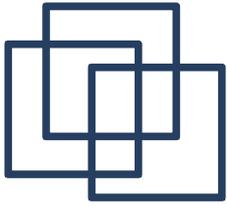
## 1. Базисная

### ЛС с противовоспалительным действием

- Глюкокортикоиды,
- Кромоны, кетотифен,
- антилейкотриеновые и анти- IgE препараты- омализумаб
- длительно действующие бронходилататоры:  $\beta$ -2 – АМ,
- Ксантины с медленным высвобождением

## 2. Симптоматическая (препараты скорой помощи)

- ингаляционные и пероральные короткодействующие  $\beta$ -2 – АМ
- М-холиноблокаторы
- Ксантины с немедленным высвобождением



## Анафилактический шок

Причины смерти:

- а) острая сосудистая недостаточность, нарушение микроциркуляции, паралич мелких сосудов, стаз;
- б) асфиксия (отек Квинке в области гортани, тяжелый бронхоспазм, гиперкриния желез и обтурация просвета бронхов, аллергический отек слизистой бронхов);
- в) тромбоз сосудов мозга, сердца; г) кровоизлияние в головной мозг, надпочечники.

**Целью лечения** является

- восстановление гемодинамики,
- устранение бронхоспазма и асфиксии,
- уменьшение спазма гладких мышц внутренних органов,
- улучшение периферического кровообращения.

**Для этого необходимо**

- уменьшить поступление аллергена в организм (место введения антибиотика – обколоть адреналином; при АР на пенициллин ввести пенициллиназу),
- адреналина гидрохлорид п/к,
- эуфиллин,
- преднизолон и др. ГК ,
- мезатон,
- фуросемид (при отеке легких),
- антигистаминные средства после восстановления гемодинамики,
- кордиамин (для стимуляции дыхания),
- СГ- строфантин, коргликон при явлениях СН,
- О<sub>2</sub>-терапия, уложить, согреть, опустить головной конец).

## Анафилактический шок

### Прекращение поступления аллергена

- наложение жгута выше места инъекции на 25 мин (каждые 10 мин ослаблять жгут на 1–2 мин);
- к месту инъекции приложить лед или грелку с холодной водой на 15 мин;
- обкалывание в 5–6 точках и инфильтрация места укуса или инъекции адреналина 0,1% – 0,3–0,5 мл с 4–5 мл физиологического раствора

### Противошоковые мероприятия

- больного уложить (голова ниже ног), повернуть голову в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть, снять съемные зубные протезы;
- обеспечить в/в доступ и начать болюсное переливание жидкостей (физиологический раствор взрослым  $\geq 1$  л, детям из расчета 20 мл/кг массы тела)

### Противоаллергическая терапия

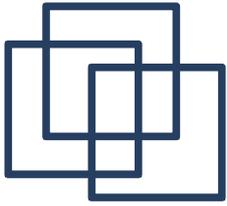
- адреналин 0,1% – 0,1–0,5 мл в/м, при необходимости повторить инъекции через 5–20 мин;
- глюкокортикостероиды в/в струйно (преднизолон 60–150 мг)

### Симптоматическая терапия

- при сохраняющейся гипотонии только после восполнения ОЦК – вазопрессорные амины (допамин 400 мг на 500 мл 5% раствора глюкозы);
- при бронхоспазме ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, предпочтительно через небулайзер (2 мл/2,5 мг сальбутамола или беродуала);
- при брадикардии возможно подкожное введение атропина в дозе 0,3–0,5 мг

**Готовность к интубации и срочная госпитализация в реанимационное отделение**

ОЦК – объем циркулирующей крови

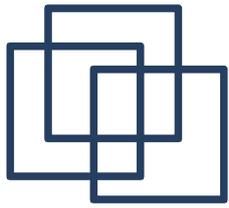


## Вещества, часто вызывающие анафилактические реакции:

---

- Гетерологичные антисыворотки (обычно лошадиные).
- Вакцины и анатоксины.
- Биологические экстракты и препараты ферментов.
- Инсулин. АКТГ. Экстракт задней доли гипофиза.
- Трипсин. Хемотрипсин.
- Гепарин.
- Пенициллиназа. Аспарагиназа.
- Небелковые лекарственные препараты.
- Пенициллин. Цефалоспорины. Тетрациклин. Ампициллин. Неомицин. Стрептомицин. Канамицин.
- Сульфаниламиды.
- Новокаин, Лидокаин.
- Тиамин.
- Соединения пиразолонового ряда.
- Гидрокортизон.
- Эстрадиол.
- Йод-содержащие препараты.
- Ртуть-содержащие препараты.

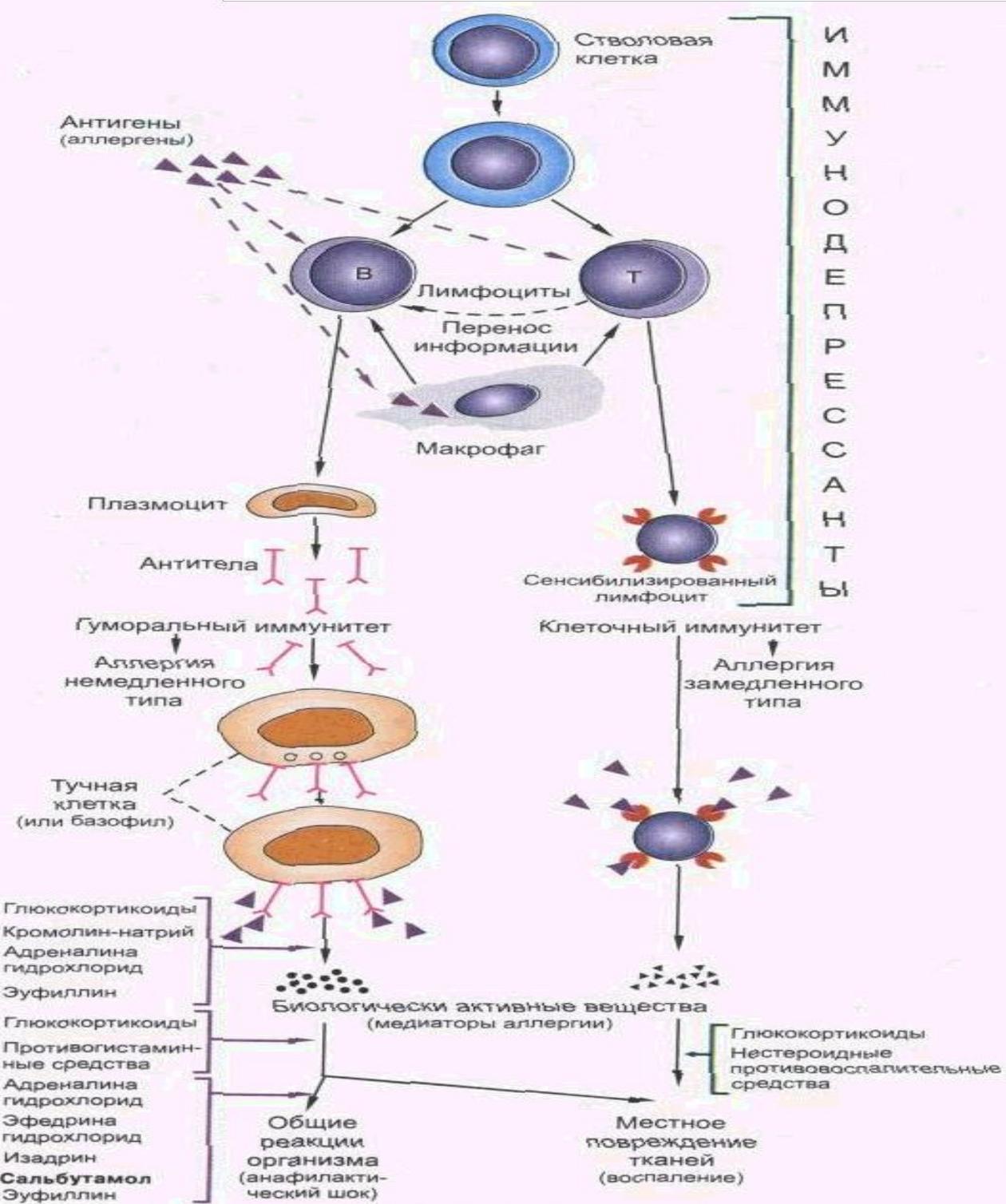
Описаны случаи анафилактических реакций на прием пищевых продуктов. (рыбы, яиц, молока, орехов, моллюсков) и от укуса перепончатокрылыми.



## **Аутоиммунные заболевания (АРЗТ) – реакции клеточного иммунитета, развиваются вследствие появления запретных клонов иммунокомпетентных клеток**

---

- к неизменным собственным антигенам
- измененным денатурацией собственным белкам (антигенам), которые для иммунокомпетентных клеток становятся «чужеродными»,
- антитела взаимодействуют с измененными и неизменными антигенами;
- сопровождается воспалением и генерализованными реакциями, обусловленными вовлечением нервной и эндокринной системы.
- Иммунное воспаление вызвано сенсibilизированными Т-ЛФ-киллерами и Т-ЛФ-эффекторами.
- При их взаимодействии с АГ+АТ на поверхности клеток мишеней выделяются лимфокины, биогенные амины, медленно действующее вещество анафилаксии, кинины, Рg, лизосомальные ферменты, активируется система комплимента, что вызывает повреждение клеток и воспаление.



**Рис. 27.1.** Основная направленность действия веществ, применяемых при аллергических реакциях.



# Средства, применяемые при АРЗТ

(ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, гломерулонефрит)

---

## А. Иммунодепрессанты и иммуномодуляторы

### 1. Большие ИД - подавляют иммуногенез

- глюкокортикоиды: преднизолон, дексаметазон
- антибиотики: такролимус, циклоспорин
- цитостатики: циклофосфан
- антиметаболиты: метотрексат, меркаптопурин, азатиоприн

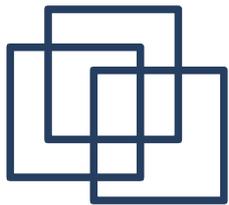
### 2. Малые ИД:

- хингамин, плаквенил
- пеницилламин (купренил)
- препараты золота (кризанол, ауринофин)
- НПВС
- Гепарин

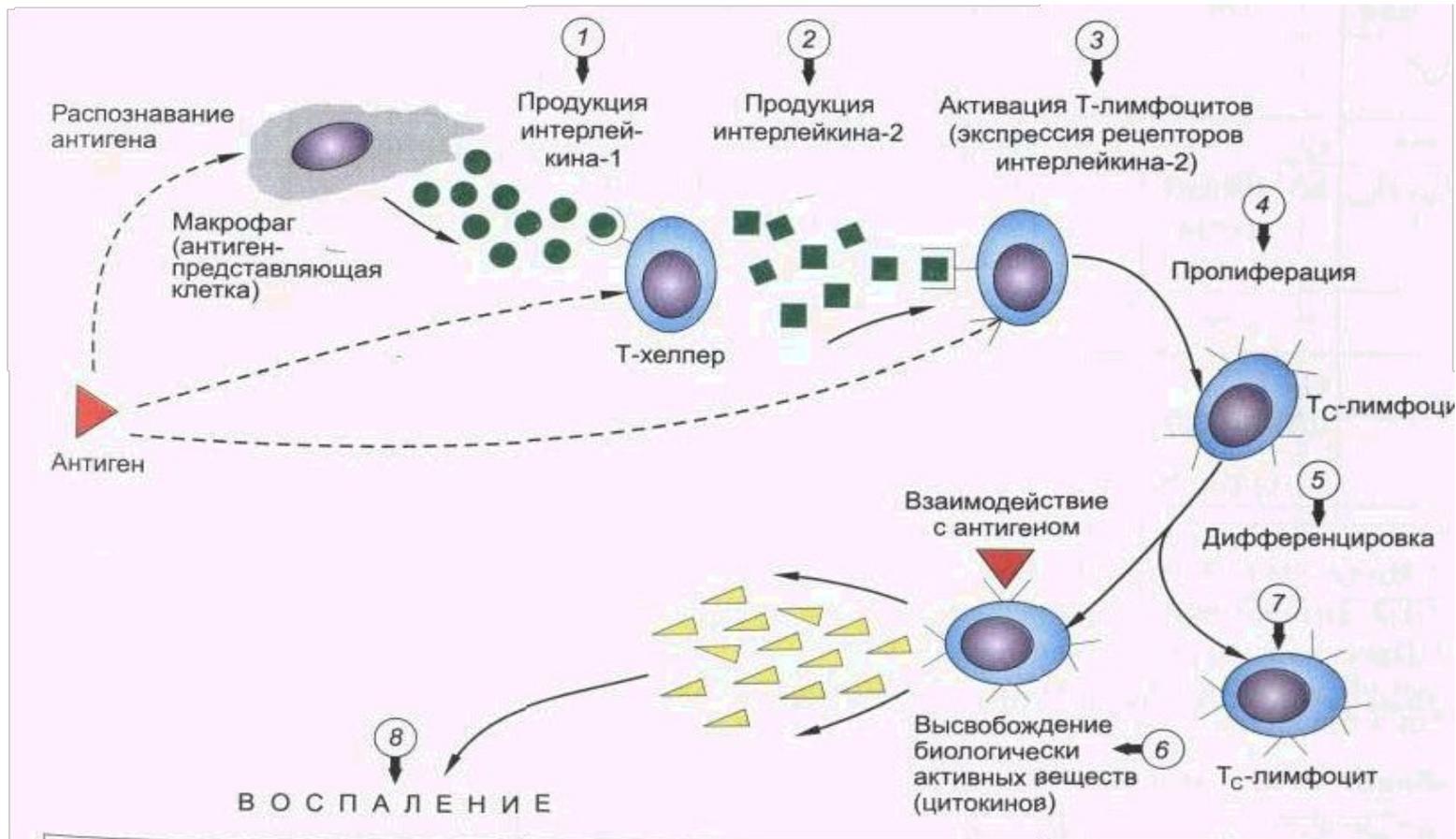
### 3. Иммуномодуляторы

## Б. Средства, уменьшающие повреждение тканей

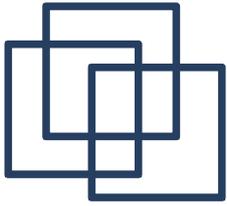
- глюкокортикоиды,
  - НПВС
-



## Основная направленность действия лекарственных средств, применяемых для лечения АРЗТ



- 1,2. Угнетение продукции ИЛ-1 и ИЛ-2 - ГК, циклоспорин
3. Угнетение экспрессии рецепторов ИЛ-2 – циклоспорин
4. Угнетение пролиферации Т-ЛФ - ГК, циклоспорин, азатиоприн
5. Угнетение дифференцировки Т-ЛФ - ГК, циклоспорин
6. Угнетение продукции БАВ (цитокинов) - ГК
7. Снижение активности цитотоксических Т-ЛФ – ГК
8. Противовоспалительное действие -ГК, НПВС



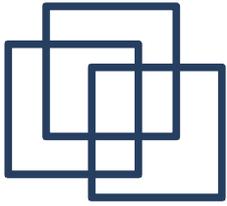
## Глюкокортикоиды

---

- **большие иммунодепрессанты**
- **уменьшают воспаление и повреждение тканей.**

### **Механизм иммунодепрессивного действия**

- **угнетают фазу пролиферации ЛФ, уменьшают кол-во Т- ЛФ;**
  - **нарушают распознавание антигена, кооперацию Т- и В- ЛФ;**
  - **уменьшают продукцию Ig и образование фиксированных иммунных комплексов;**
  - **уменьшает высвобождение медиаторов аллергии, а также ИЛ, монокинов, лимфокинов и предотвращает развертывание воспалительного процесса;**
  - **снижает количество коллагеназ и протеаз – защищает межклеточный матрикс хрящевой и костной ткани;**
  - **стабилизируют лизосомы мембраны – уменьшают альтерацию и выход ферментов, уменьшают образование свободных R O<sub>2</sub>;**
  - **угнетает миграцию лейкоцитов и проникновение их в очаг воспаления.**
-



## **Антибиотики: Циклоспорин, такролимус**

- уменьшают дифференцировку и пролиферацию Т-ЛФ и их активацию

-уменьшают количество Т-хелперов

-снижают продукцию интерлейкинов

Не угнетают кроветворение. Применяют при пересадке органов.

## **Цитостатики**

**Циклофосфан** – препарат алкилирующего типа действия,

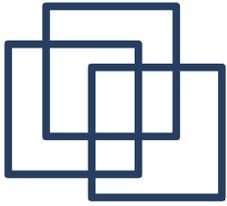
**Метотрексат, меркаптопурин и азатиоприн** – антиметаболиты

Нарушают синтез нуклеиновых кислот и белка всех тканей, особенно быстроделющихся

- угнетают лимфоидную ткань, уменьшают деление Т-ЛФ, их превращение в хелперы, супрессоры и цитотоксические клетки,
- снижают кооперацию Т и В-лимфоцитов,
- уменьшают образование Ig, иммунных комплексов,
- уменьшают образование ИЛ-2, стимулирующего пролиферацию Т-ЛФ

Лечебный эффект развивается медленно.

**Нежелательные побочные эффекты – см.п/бластомные.**



**Малые иммунодепрессанты - подавляют аутоиммунный процесс и фазу альтерации воспалительного процесса.**

**Хингамин** – нарушает нуклеиновый обмен, что обуславливает гибель клетки.

Кроме того, вызывает

- стабилизацию клеточной мембраны;
- снижение выделения лизосомальных ферментов и повреждения клеток;
- торможение высвобождения ИЛ-1, P<sub>g</sub> E2 и лимфокинов;
- торможение возникновения клона сенсibilизированных клеток и Т-киллеров **(не угнетают пролиферацию лимфоцитов!)**

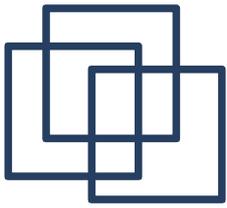
Оказывает

- противовоспалительное,
- иммуномодулирующее,
- антимикробное действие.

Эффект возникает через 10 – 12 недель.

**Нежелательные побочные эффекты:**

- повреждения глаз (инфильтрация роговицы, ретинопатия, при снижении остроты зрения или сужения поля - **отменить!**);
- уменьшение секреции ферментов желудочного сока, HCl, боли в эпигастрии, диспепсия;
- лейкопения, агранулоцитоз (+метилурацил);
- повреждение мышечной ткани, миопатии (+анаболики);
- кожная сыпь (цвет красно-фиолетовый);
- у детей – смертельное отравление;
- тератогенное действие (повреждение глаз).



## Кризанол (ауронофин)

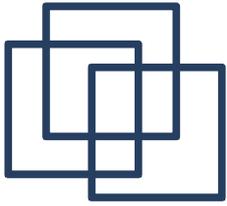
- снижает фагоцитарную активность моноцитов;
- нарушает захват антигена макрофагами;
- уменьшает освобождение ИЛ-1 и развертывание аутоаллергического процесса, тормозит пролиферацию Т-ЛФ, активность Т-хелперов;
- нарушают образование Ig В и иммунных комплексов;
- уменьшает высвобождения ПГЕ2.

Начало эффекта через 6–7 недель

Длительность курса от 2–2,5 месяца до 1 года

**Нежелательные эффекты и осложнения:** примерно у 50% больных

- **КОЖНАЯ СЫПЬ** – эксфолиативный дерматит, ежедневный осмотр перед введением, при наличии сыпи прекратить введение
- протеинурия (более 5 г в сутки – прекратить введение)
- панцитопения, тромбоцитопения (геморрагии, апластичная анемия с летальным исходом)
- ~~нитроидный криз (снижение АД) – лежать после инъекции~~



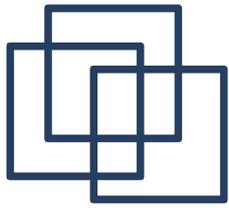
## Пеницилламин

---

- образует комплексные соединения с тяжелыми металлами и органическими соединениями,
- уменьшает антигенные свойства коллагена и разворачивание аутоиммунного процесса.
- Связывает свободные  $R O_2$  – снижает повреждение мембран,
- уменьшает активность Т-хелперов и их способность стимулировать В – ЛФ синтезировать Ig (ревматоидный фактор).
- Эффект начинается через 10-12 нед., макс. 5-6 мес., продолжительность лечения 1-1,5 года.

### **Нежелательные побочные эффекты:**

- сыпь на коже (ранняя и поздняя),
- Тошнота, потеря вкусовых ощущений (восстанавливаются через 1-2 месяца),
- тромбоцитопения, панцитопения,
- увеличение выделения белка с мочой.



**Иммуномодуляторы (ИМ)** – устраняют дисбаланс различных звеньев иммунной системы

---

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ**

### **1. Микробные** (рибосомы и лизаты бактерий)

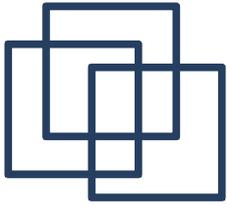
Естественные: Рибомунил, Бронхомунал, ИРС-19

Полусинтетические: Ликопид

### **Механизм иммуномодулирующего действия**

- активация макрофагов, фагоцитоза,
- индукция интерферонов, увеличение количества Т-лф,
- Выработка противовоспалительных цитокинов,
- Усиление пролиферации В-лф и продукцией специфических антител к антигенам бактериальных лизатов или рибосомам и мембранным пептогликанам,
- повышением синтеза и секреции слизистой дыхательных путей, ЖКТ и слюнными железами IgA, снижением IgE в крови, увеличением количества лизоцима.

**Применяют** при хронических инфекциях;  
незаживающих ранах; лейкопении и агранулоцитозе



## КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ

### 2. Тимические (пептиды из тимуса и экстракты из тимуса к/р скота)

Естественные : Тактивин Тималин Тимостимулин Тимоген

Синтетические: Бестим Иммунофан

назначают при поражении тимуса, Т-системы иммунитета, терапии инфекций

### 3. Костномозговые - применяется при повреждении В-системы иммунитета

Естественные: Миелопид

Синтетические: Серамил

### 4. Цитокины

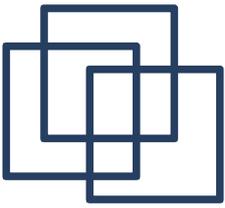
Естественные: Лейкинферон, Суперлимф - комплекс естественных ЦК

Рекомбинантные: Ронколейкин Интерлейкин-1βИнтерлейкин -2 Беталейкин

Молграмостим (гранулоцитарно – макрофагальный колониестимулирующий фактор)

- стимулируют пролиферацию, дифференциацию и функциональную активность гемопоэтических клеток, образование гранулоцитов и макрофагов;

- применяют при вторичных иммунодефицитах, лейкопении.



## 5. Нуклеиновые кислоты

**Естественные:** Натрия нуклеинат - смесь НК из дрожжей

**Деринат** - ДНК молока осетровых рыб

**Синтетические:** Полудан

## 6. Растительные - Иммунал - сок эхинацеи

- иммуномодулирующее и противовоспалительное действие
- активируют макрофаги, продукцию ИФ и ИЛ-1, киллеров и Т-хелперов,
- ускорение пролиферации и трансформации В-лф в плазматические клетки, усиление синтеза антител,
- уменьшают лекарственное угнетение лейкопоэза (уровень доказательности С).

Применение - вторичные иммунодефицитные состояния.

## 6. Химические

Азоксимер (полиоксидоний) Глутоксим Галавит Аллоферон

## 7. Интерфероны:

Интерферон человеческий лейкоцитарный - Лейкоцитарный ИФ из донорской крови

Рекомбинантные ИНТ - Интрон А, Реаферон, виферон, Роферон –А,

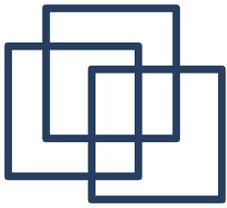
Бетаферон

Индукторы интерферонов Амиксин Арбидол Циклоферон Неовир

Гозалидон, мегасин, кагоцел, саврац, рагосин

- Противовирусное, антипролиферативное, повышают активность клеток-киллеров, продукцию цитокинов.

Применение: вирусные инфекции, онкопатология



**БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!!!**

