

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЗАХСКО-ТУРЕЦКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
ХОДЖИ АХМЕДА ЯСАВИ
ШЫМКЕНТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА ТЕРАПИИ

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЙ

Подготовила: Абдикаримов Г.А.

Приняла: Дильбарханова Д. А.

Группа-656

Шымкент 2019

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Общая схема развития аллергической реакции
2. Классификация противоаллергических средств
3. Характеристика глюкокортикоидов
4. Характеристика стабилизаторов тучных клеток
5. Характеристика антигистаминных средств



ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ)

1. Легкие (зуд, крапивница, сенная лихорадка, аллергический ринит, дерматит, бронхит)
2. Средние (отек Квинке, сывороточная болезнь)
3. Тяжелые (анафилактический шок)



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

*



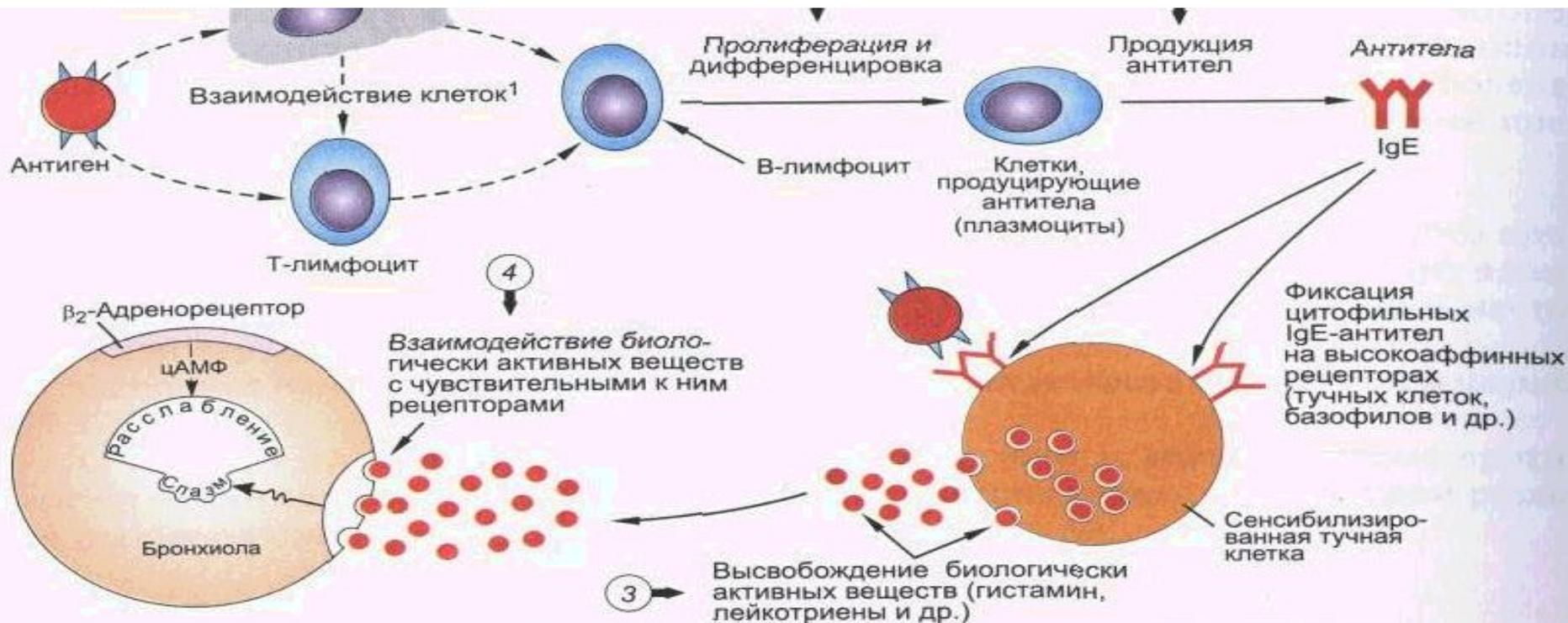
АРНТ - реакция гуморального иммунитета Ig E-зависимый

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.



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



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.



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 β -адреномиметической активностью:
 - α, β – АМ (Адреналин, Эфедрин)
 - β -1,2 – АМ (Изадрин, орципреналин)
 - β -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

ПРЕПАРАТОВ (ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ).

1. Глюкокортикоиды (средства стероидной природы): преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, бекламетазон, триамцинолон в составе различных лекарственных форм (таблетки растворы для инъекций, мази суспензии)



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 β -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;



2. Стабилизаторы тучных клеток: кромолин натрий
(интал,) кетотифен



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 Ca-каналов, «запирает» их и блокирует поступление Ca,
- блокирует Cl⁻ каналы мембран и транспорт Cl⁻ в тучные клетки, необходимый для поступления Ca 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.



3. Антигистаминные средства

- 1.поколение: димедрол, тавегил, супрастин, диазолин, фенкарол
- 2.поколение: кларитин, кестин, аллергодил, ливастин, зиртек
- 3.поколение: телфаст



4. Симптоматические средства: β_2 -адреномиметики, миотропные средства, α и β -адреномиметики.

5. Ангиопротекторы: препараты кальция, витамин С, аскорутин



Адреномиметики

$\uparrow \beta_2\text{-АР} = \uparrow \text{АД-аза} = \uparrow \text{цАМФ}$ удерживает 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 - транссудатом 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.

$\beta_{1,2}$ -адреномиметики

Изадреналин = Изадрин- $\beta_{1,2}$ -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 – $\beta_{1, 2}$ –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 β_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 β_2 -АМ,
- имеет большую эффективность, меньшую селективность, худшую переносимость, чем С.

Применяют для купирования бронхоспазма.

ВВ!!! при избыточной терапии может быть блокада β -АР

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

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.

ВВ!!! 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.

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 ↓Ca²⁺ в клетку = ↓протеинкиназы ЛЦМ =

↓А+М+РО4=↓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.



ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ.

- Это гормональные препараты коры надпочечников. Активные противоаллергические средства.



Механизм:

- Влияют на все этапы аллергической реакции
- Подавляют развитие иммунных клеток (иммунодепрессивное действие)
- Предупреждают дегрануляцию тучных клеток
- Устраняют признаки аллергической реакции:
- Понижают проницаемость сосудов
- Устраняют спазм бронхов
- Устраняют зуд кожи
- Повышают тонус сосудов и повышают АД



Показания к применению.

Противоаллергическое средство при:

- Анафилактическом шоке (Преднизолон на физиологическом растворе в/в капельно + адреналина гидрохлорид для снятия симптомов)
- Отеке Квинке, сывороточной болезни (в/м или внутрь)
- При кожных аллергических заболеваниях в форме мазей, кремов, спреев. Наносятся тонким слоем на место поражения.
- При бронхиальной астме аллергического характера в виде аэрозоли - беклометазон, Преднизолон в таблетках)



Побочные эффекты:

- Отеки, Повышение АД
- Гипергликемия
- Обострения язвенной болезни, Обострение инфекционных заболеваний
- Разрежение костной ткани, Нарушение жирового обмена, Гипокалиемия
- Психозы
- Повышение свертываемости крови, Изменение картины крови.



СТАБИЛИЗАТОРЫ ТУЧНЫХ КЛЕТОК.

Механизм действия:

- Препятствуют дегрануляции тучных клеток, предупреждают развитие аллергической реакции.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

- Для профилактики приступов бронхиальной астмы и стенозов аллергического характера.

Препараты на основе интала в виде аэрозоли,
кетотифен в таблетках Для профилактики и лечения
аллергических конъюнктивита и ринита



АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА.

Механизм действия:

- Блокируют гистаминачувствительные рецепторы и уменьшают проявление аллергической реакции.



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).



Показания к применению.

- Легкие и средние аллергические реакции.
- Препараты первого поколения применяются для снятия симптомов аллергической реакции, требуют более частого применения (не менее двух раз в сутки), обладают побочными эффектами:
 - Вызывают вялость сонливость, нарушение концентрации внимания. Димедрол вызывает снотворный эффект.
 - Онемение слизистой
 - Сухость во рту
 - Несовместимы с приемом алкоголя и не назначают водителям во время работы



Препараты второго и третьего поколения не имеют седативного действия , хорошо всасываются, имеют длительный эффект (применяют 1 раз в день)

- для предупреждения аллергических реакций в период сезонных обострений.
- Широко применяются при аллергических ринитах, конъюнктивите, кожном зуде крапивнице.

