

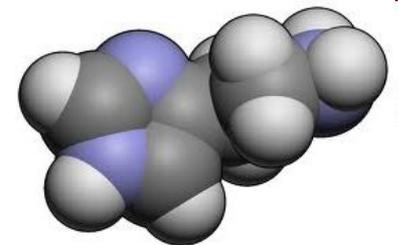
Противоаллергические средства
Иммуномодуляторы
Противорадиационные средства

*Кафедра общей и клинической
фармакологии*



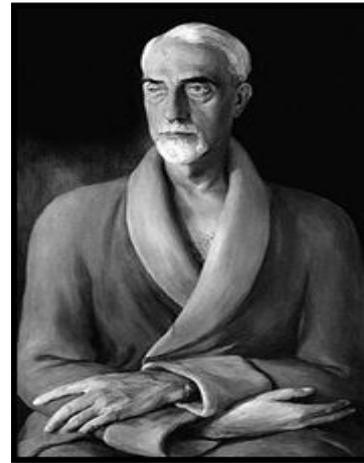
Гистамин и антигистаминные средства

- Гистамин – тканевой амин, депонированный в тучных клетках и циркулирующих базофилах.
- Гистамин через H1-рецепторы сокращает гладкомышечные органы, через H2-рецепторы осуществляет стимуляцию секреции соляной кислоты в желудке. Оба типа рецепторов участвуют в расширении сосудов и формировании отека.
- Антигистаминные препараты – лекарственные средства, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы.



Гистамин

- Гистамин, важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 году. Впоследствии его выделили из тканей животных и человека (Windaus A., Vogt W.), а еще позднее были определены его функции:
 - желудочная секреция,
 - нейромедиаторная функция в ЦНС,
 - аллергические реакции,
 - воспаление и др.
- Спустя почти 20 лет, в 1936 году, были созданы первые вещества, обладающие антигистаминной активностью (E. Fourneau и D. Bouvet., Staub A.). И уже в 60-е годы доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину и выделены три их подтипа: H_1 , H_2 и H_3 , различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде.



Ernest Fourneau
(1872-1949)



Daniel Bouvet
(1907-1992)

Гистамин

- Многочисленные исследования показали что **гистамин**, воздействуя на рецепторы респираторной системы, глаз и кожи, вызывает характерные **симптомы аллергии**, а **антигистаминные препараты**, селективно блокирующие H_1 -тип рецепторов, способны их предотвращать и купировать.



Классификация антигистаминных препаратов

- Препараты первого поколения обладают седативным (доминирующим побочном) эффектом
- Препараты второго поколения характеризуются отсутствием седативного эффекта (неседативные препараты второй генерации)
- Препараты третьего поколения - принципиально новые средства, представляющие активные метаболиты, обнаруживающие, помимо наивысшей антигистаминной активности, отсутствие седативного эффекта и характерного для препаратов второго поколения кардиотоксического действия .



Классификация

- Антигистаминные препараты 1-го поколения



- Дифенгидрамин (димедрол)
- Клемастин (тавегил)
- Хлоропирамин (супрастин)
- Мебгидролин (диазолин)
- Квифенадин (фенкарол)
- Прометазин (дипразин, пипольфен)
- Гидроксизин (атаракс)
- Ципрогептадин (перитол)
- Тримепразин (терален)

Классификация

- Атигистамсинные препараты 2-го поколения



- Акривастин (семпрекс)
- Астемизол (гисманал)
- Диметинден (фенистил)
- Оксатомид (тинсет)
- Терфенадин (бронал, гистадин)
- Азеластин (аллергодил)
- Левокабастин (гистимет)
- Мизоластин
- Лоратадин (klarитин)
- Эпинастин (алезион)
- Эбастин (кестин)
- Бамипин (совентол)

Классификация

- Антигистаминные препараты 3-го поколения
- Цетиризин (зиртек)
- Фексофенадин (телфаст)



Антигистаминные препараты первого поколения

- Общие свойства:
- блокируют кроме H₁-гистаминовых рецепторов холинергические, мускариновые и серотониновые рецепторы
- хорошо растворяются в жирах
- являются конкурентными блокаторами, обратимо связываясь с H₁-рецепторами, что обуславливает использование довольно высоких доз.



Эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

- **Седативное действие.** Большинство антигистаминных препаратов первой генерации
- легко растворяясь в липидах, хорошо проникают через ГЭБ и связываются с H_1 -рецепторами головного мозга
- блокируют центральные серотониновые и ацетилхолиновые рецепторы.
- Редко вместо седатации возникает психомоторное возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах у детей и в высоких токсических у взрослых).
- Некоторые из них используются как снотворные (доксиламин).
- Из-за седативного эффекта большинство лекарств нельзя использовать в период выполнения работ, требующих внимания.
- Все препараты первого поколения потенцируют действие седативных и снотворных лекарств, наркотических и ненаркотических анальгетиков, алкоголя.



Эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

- **Анксиолитическое действие**, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС.
- **Противорвотный и противоукачивающий эффект** связаны с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные (дифенгидрамин, прометазин, циклизин, меклизин) средства уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения.



Эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

- **Атропиноподобные реакции**, связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения. Эти свойства обеспечивают их эффективность при неаллергическом рините. В то же время они могут усилить обструкцию при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызвать обострение глаукомы и привести к инфравезикальной обструкции при аденоме предстательной железы и др.



Эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

- Ряд H_1 -гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.
- Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.



Эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

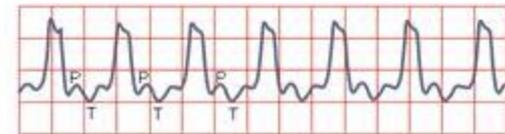
- Антисеротониновый эффект, свойственный прежде всего ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени.
- α_1 -блокирующий эффект с периферической вазодилатацией, особенно присущий антигистаминным фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.



Эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

- Местноанестезирующее (кокаиноподобное) действие характерно для большинства антигистаминных средств, возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия. Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин. Вместе с тем они обладают системными хинидиноподобными эффектами, проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.

VENTRICULAR TACHYCARDIA
Impulses originate at ventricular pacemaker



Wide ventricular complexes. Rate > 120/min

Эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

- **Тахифилаксия:** снижение антигистаминной активности при длительном приеме, подтверждающее необходимость чередования лекарственных средств каждые 2-3 недели.



Антигистаминные препараты первого поколения

- Антигистаминные препараты первого поколения отличаются от второго поколения кратковременностью воздействия при относительно быстром наступлении клинического эффекта. Многие из них выпускаются в парентеральных формах.



Непрямое назначение антигистаминных препаратов 1-го поколения

- Многие качества, о которых шла речь, позволили занять “старым” антигистаминным средствам свою нишу в области лечения некоторых патологий (мигрень, нарушения сна, экстрапирамидные расстройства, тревога, укачивание и др.), не связанных с аллергией. Немало антигистаминных препаратов первого поколения входит в состав комбинированных препаратов, применяющихся при простуде, как успокаивающие, снотворные и другие компоненты. Наиболее часто используются хлоропирамин, дифенгидрамин, клемастин, ципрогептадин, прометазин, фенкарол и гидроксизин.



Хлоропирамин

- **Хлоропирамин (супрастин)** обладает значительной антигистаминной активностью, периферическим антихолинергическим и умеренным спазмолитическим действием. Эффективен в большинстве случаев для лечения сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита, отека Квинке, крапивницы, атопического дерматита, экземы, зуда различной этиологии; в парентеральной форме — для лечения острых аллергических состояний, требующих неотложной помощи. Предусматривает широкий диапазон используемых терапевтических доз. Не накапливается в сыворотке крови, поэтому не вызывает передозировку при длительном применении.



Хлоропирамин

- Для супрастина характерно быстрое наступление эффекта и кратковременность (в том числе и побочного) действия.
- При этом хлоропирамин может комбинироваться с неседативными H₁-блокаторами с целью увеличения продолжительности противоаллергического действия.
- Супрастин в настоящее время является одним из самых широко используемых антигистаминных препаратов в странах СНГ.
- Это объективно связано с доказанной высокой эффективностью, управляемостью его клинического эффекта, наличием различных лекарственных форм, в том числе и инъекционных, и невысокой стоимостью



Клемастин (тавегил)



- **Клемастин (тавегил)** — высокоэффективный антигистаминный препарат, сходный по действию с дифенгидраминем. Обладает высокой антихолинергической активностью, однако в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер. Также существует в инъекционной форме, которая может использоваться как дополнительное средство при анафилактическом шоке и ангионевротическом отеке, для профилактики и лечения аллергических и псевдоаллергических реакций. Однако известна гиперчувствительность к клемастину и другим антигистаминным средствам, обладающим сходной с ним химической структурой.

Дифенгидрамин

- **Дифенгидрамин (димедрол)** – один из основных представителей антигистаминных средств. Обладает выраженной активностью в отношении H1-рецепторов. Оказывает сильное седативное, а в соответствующих дозах – снотворное действие, а также заметное холиноблокирующее действие. Оказывает значительный местноанестезирующий эффект, вследствие чего иногда применяется как альтернатива при непереносимости новокаина и лидокаина.



Ципрогептадин

- Ципрогептадин (перитол) наряду с антигистаминным обладает значительным антисеротониновым действием. В связи с этим он в основном используется при некоторых формах мигрени, демпинг-синдроме, как средство, повышающее аппетит, при анорексии различного генеза. Является препаратом выбора при холодовой крапивнице.



Прометазин

- Прометазин (пипольфен) обладает выраженным воздействием на ЦНС, поэтому применяется при синдроме Меньера, хорее, энцефалите, морской и воздушной болезни, как противорвотное средство. В анестезиологии прометазин используется как компонент литических смесей для потенцирования наркоза.



Квифенадин

- **Квифенадин (фенкарол)** обладает меньшей антигистаминной активностью, чем дифенгидрамин, однако характеризуется и меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер, что определяет более низкую выраженность его седативных свойств. Кроме того, фенкарол не только блокирует гистаминовые H_1 -рецепторы, но и снижает содержание гистамина в тканях. Может использоваться при развитии толерантности к другим седативным антигистаминным препаратам.



Гидроксизин

- **Гидроксизин (атаракс)**, несмотря на имеющуюся антигистаминную активность, как противоаллергическое средство не используется. Применяется как анксиолитическое, седативное, миорелаксирующее и противозудное средство.



- Таким образом, антигистаминные средства первого поколения, влияющие как на H_1 -, так и на другие рецепторы (серотониновые, центральные и периферические холинорецепторы, α -адренорецепторы), обладают различными эффектами, что определило их применение при множестве состояний. Но выраженность побочных действий не позволяет рассматривать их как препараты первого выбора при лечении аллергических заболеваний. Опыт, накопленный при их применении, позволил разработать препараты однонаправленного действия — второе поколение антигистаминных средств



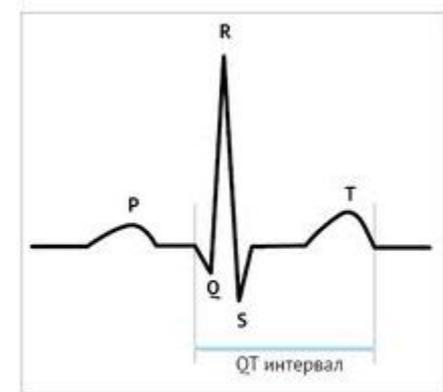
Антигистаминные препараты 2-го поколения (неседативные)

- Антигистаминные препараты 2-го поколения в отличие от предыдущего поколения
- почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами
- отличаются избирательностью действия на H₁-рецепторы
- приводят к быстрому наступлению клинического эффекта и длительностью действия; пролонгация может достигаться за счет высокого связывания с белком, кумуляции препарата и его метаболитов в организме и замедленного выведения
- не приводят к развитию тахифилаксии при длительном применении.



Антигистаминные препараты 2-го поколения (неседативные)

- обладают способностью блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца. Риск возникновения данного побочного эффекта увеличивается при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми (кетоконазолом и интраконазолом), макролидами (эритромицином и кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином и пароксетином), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.
- не имеют парентеральных форм, однако некоторые из них (азеластин, левокабастин, бамипин) имеются в виде форм для местного применения.



QT интервал на кардиограмме.

Терфенадин

- **Терфенадин** — первый антигистаминный препарат, лишенный угнетающего действия на ЦНС. Его создание в 1977 году явилось результатом исследования как типов гистаминовых рецепторов, так и особенностей структуры и действия имеющихся H₁-блокаторов, и положило начало разработке новой генерации антигистаминных препаратов. В настоящее время терфенадин используется все реже, что связано с выявленной у него повышенной способностью вызвать фатальные аритмии, ассоциированные с удлинением интервала QT (torsade de pointes).



Астемизол

- **Астемизол** — один из самых длительно действующих препаратов группы (период полувыведения его активного метаболита до 20 суток). Ему свойственно необратимое связывание с H_1 -рецепторами. Практически не оказывает седативного действия, не взаимодействует с алкоголем. Поскольку астемизол оказывает отсроченное воздействие на течение заболевания, при остром процессе его применение нецелесообразно, однако может быть оправданно при хронических аллергических заболеваниях. Так как препарат обладает свойством кумулироваться в организме, возрастает риск развития серьезных нарушений сердечного ритма, иногда фатальных. В связи с этими опасными побочными явлениями продажа астемизола в США и некоторых других странах приостановлена.



Аквивастин

- **Аквивастин (семпрекс)** — препарат с высокой антигистаминной активностью при минимально выраженном седативном и антихолинергическом действии. Особенностью его фармакокинетики является низкий уровень метаболизма и отсутствие кумуляции. Аквивастин предпочтителен в тех случаях, когда нет необходимости постоянного противоаллергического лечения ввиду быстрого достижения эффекта и краткосрочного действия, что позволяет использовать гибкий режим дозирования.



Диметенден

- Диметинден (фенистил) — наиболее близок к антигистаминным препаратам первого поколения, однако отличается от них значительно меньшей выраженностью седативного и мускаринового эффекта, более высокой противоаллергической активностью и длительностью действия.



Лоратадин

- **Лоратадин (кларитин)** обладает более высокой антигистаминной активностью, чем у астемизола и терфенадина, вследствие большей прочности связывания с периферическими H_1 -рецепторами. Препарат лишен седативного эффекта и не потенцирует действие алкоголя. Кроме того, лоратадин практически не взаимодействует с другими лекарственными средствами и не обладает кардиотоксическим действием.



Препараты местного действия

- **Левакабастин (гистимет)** используется в виде глазных капель для лечения гистаминозависимого аллергического конъюнктивита или в виде спрея при аллергическом рините. При местном применении в системный кровоток попадает в незначительном количестве и не оказывает нежелательных воздействий на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы.



Препараты местного действия

- **Азеластин (аллергодил)** — высокоэффективное средство для лечения аллергического ринита и конъюнктивита. Применяемый в виде назального спрея и глазных капель, азеластин практически лишен системного действия.
- **Бамипин (совентол)** в виде геля предназначен для использования при аллергических поражениях кожи, сопровождающихся зудом, при укусах насекомых, ожогах медуз, обморожениях, солнечных ожогах, а также термических ожогах легкой степени.



Антигистаминные препараты 3-го поколения (метаболиты)

- Антигистаминные препараты 2-го поколения (неседативные)
- являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения
- не способны влиять на интервал QT. В настоящее время представлены двумя препаратами — цетиризином и фексофенадином.



Цетиризин

- **Цетиризин (зиртек)** — высокоселективный антагонист периферических H₁-рецепторов. Является активным метаболитом гидроксизина, обладающим гораздо менее выраженным седативным действием. Цетиризин почти не метаболизируется в организме, скорость его выведения зависит от функции почек. Характерной его особенностью является высокая способность проникновения в кожу и, соответственно, эффективность при кожных проявлениях аллергии. Цетиризин ни в эксперименте, ни в клинике не показал какого-либо аритмогенного влияния на сердце.



Фексофенадин

- **Фексофенадин (телфаст)** представляет собой активный метаболит терфенадина. Фексофенадин не подвергается в организме превращениям и его кинетика не меняется при нарушении функции печени и почек. Он не вступает ни в какие лекарственные взаимодействия, не оказывает седативного действия и не влияет на психомоторную деятельность. В связи с этим препарат разрешен к применению лицам, деятельность которых требует повышенного внимания. Фексофенадин характеризуется полным отсутствием кардиотропного действия при использовании высоких доз и при длительном приеме. Эффективен при лечении сезонного аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы.



Иммуномодуляторы

- К иммуномодуляторам относятся вещества, которые корректируют нарушения у пациентов со снижением (генерализованным или частичным) иммунитета. Их применяют при болезнях, вызванных снижением иммунитета, хронических инфекциях и раке.



К иммуномодуляторам относятся

1. Тималин (тимозин)
2. Цитокины
3. Синтетические препараты
4. Вещества бактериального происхождения
5. Растительные препараты



К иммуномодуляторам относятся

1. **Тималин (тимозин)** представляет собой экстракт из вилочковой железы крупного рогатого скота. Стимулирует реакцию клеточного иммунитета, регулирует количество Т- и В-лимфоцитов. Применяют при любых заболеваниях, протекающих на фоне пониженного иммунитета. Пептид, выделенный из тималина, тимозин альфа-1 увеличивает синтез интерлейкина-2 (ИЛ-2) и повышает экспрессию рецепторов ИЛ-2 на Т-лимфоциты. Он может применяться при злокачественных опухолях и хроническом активном гепатите. Другой сходный с ним пептид - тимопентин повышает количество Т-лимфоцитов и может применяться при злокачественных опухолях, хроническом активном гепатите и СПИДе.



К иммуномодуляторам относятся

2. **Цитокины** - разнообразные по свойствам белки, которые в большинстве случаев действуют, как это делают гормоны, на клеточные рецепторы или внутри клетки-мишени. Некоторые цитокины могут угнетать пролиферацию, обладать противомикробным или противораковым действием.

- *интерфероны*
- *колониестимулирующие факторы*

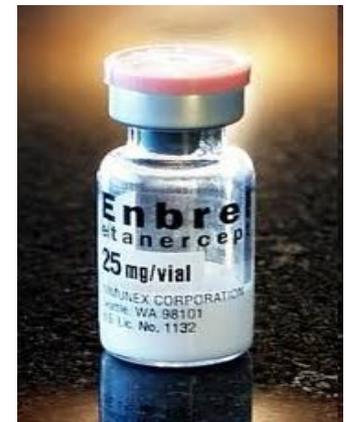
К иммуномодуляторам относятся

- **Интерлейкин-2** повышает количество лимфоцитов и их цитотоксичность, натуральную и лимфокин-активированную активность клеток-киллеров и активность фактора некроза опухолей. Интерлейкин-2 используется для лечения метастатической почечноклеточной карциномы, меланомы и саркомы Капоши. Побочные реакции чрезвычайно разнообразны и некоторые из них опасны для жизни: гриппоподобный синдром, нарушения ЖКТ (тошнота, рвота, понос), гематотоксичность (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), кардиотоксичность (ишемия миокарда, предсердные аритмии), гипотензия, нейротоксичность (сонливость, делирий), кожные аллергические реакции, отёк лёгких.



К иммуномодуляторам относятся

- **Фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α)** оказывает цитотоксическое действие на клетки опухолей, стимулирует воспаление. Он высоко эффективен при внутриартериальном введении больших доз при меланоме и саркомах мягких тканей конечностей. Побочные эффекты TNF- α и интерферонов идентичны. Блокаторы TNF- α , оказывают противовоспалительное действие и применяются в качестве средств базис-терапии коллагенозов



К иммуномодуляторам относятся

3. *Синтетические препараты:* левамизол стимулирует функцию Т-лимфоцитов, макрофагов, усиливает преимущественно клеточный иммунитет. Левамизол хорошо всасывается в ЖКТ и проникает во все ткани, метаболизируется в печени и выделяется, в основном, с мочой. Левамизол токсичен (нарушения ЖКТ, ЦНС и гриппоподобные симптомы), но особенно опасна возможность развития агранулоцитоза. В настоящее время левамизол (в комбинации с 5-фторурацилом) применяется исключительно как вспомогательное послеоперационное лечение рака.



К иммуномодуляторам относятся

- **Леакадин** - иммуномодулятор, применяющийся при иммунодефиците, вызванном снижением числа иммунокомпетентных клеток или нарушением соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. На фоне лечения отмечается снижение уровня Т-супрессоров, нормализация соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, повышение цитотоксичности природных киллеров и моноцитов, торможение роста опухолей. Он применяется в некоторых странах мира в комплексном лечении некоторых опухолей (при саркоме Капоши, лимфомах кожи) и псориазе (псориатической эритродермии и артропатическом псориазе). *Побочные реакции;* тошнота, рвота, лейкопения, тромбоцитопения, гипертензия, аллергические реакции.



К иммуномодуляторам относятся

- **Диацилспленопентин (берлопентин)** стимулирует пролиферацию и дифференциацию стволовых клеток костного мозга, не увеличивая при этом патологические иммунные реакции. Он используется в некоторых странах в комплексном лечении иммунной недостаточности, вызванной СПИДом. Побочные реакции: жгучие боли в месте инъекции.



К иммуномодуляторам относятся

- **Амиксин** - низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона. Применяется в СНГ для лечения гриппа, в комплексном лечении герпеса, гепатита С и др. вирусных инфекций. Клиническая эффективность амиксина невысока. Так, при гепатите С амиксин улучшает общее самочувствие больного, не меняя течения болезни. *Побочные реакции:* лихорадка, возбуждение, аллергия.



К иммуномодуляторам относятся

4. Вещества бактериального происхождения (продигиозан, рибомунил, вакцина БЦЖ).

- **Продигиозан** представляет собой липолисахарид микробного происхождения. Стимулирует неспецифическую и специфическую устойчивость организма. Активирует Т-лимфоциты и функцию коры надпочечников, усиливает образование эндогенного интерферона. Показан при снижении иммунитета на фоне хронических воспалительных заболеваний, после операций, при лучевой терапии, вяло заживающих ранах и т. д.).



К иммуномодуляторам относятся

- **Рибомунил** содержит рибосомные фракции и протеогликаны мембранной части клебсиелл и стафилококков. Стимулирует образование специфических антител к антигенам этих бактерий, активирует Т и В-лимфоциты, образование интерлейкина-1 и интерферона-альфа). Сочетая, таким образом, свойства пероральной вакцины и неспецифического иммунокорректора. Очень похожи на рибомунил по механизму действия и применению препараты лизатов бактерий - бронхо-мунал, бронхо-ваксом, имудон, ИРС 19.
- **Вакцина БЦЖ** обладает противораковым действием при раке мочевого пузыря (*carcinoma in situ*). Она вызывает местный воспалительный эффект, устраняющий раковую опухоль.



К иммуномодуляторам относятся

5. Растительные препараты применяются при острых и хронических инфекциях, особенно, органов дыхания и мочевыводящих путей. Наиболее широко известны препараты **эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*)**, например, **иммунал**. Они стимулируют иммунитет, повышают защитные силы организма при вирусных инфекциях органов дыхания (гриппе и др.), сокращая вероятность заболевания, его длительность и облегчая выраженность симптомов болезни.

