



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Фармакология. Часть XIII. Лекарственные средства, влияющие на иммунные процессы

Учебное пособие
для студентов медицинских и фармацевтических вузов

Рекомендовано ЦКМС СамГМУ в качестве пособия для студентов
медицинских и фармацевтических вузов

Посвящается:
50-летию фармацевтического образования в СамГМУ

Самара
2021

УДК 615.015+615.37(07)

ББК 52.817.18я73

Ф24

Рецензенты:

Сергей Анатольевич Бабанов – зав. кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии им. з. д. н. РФ, проф. В.В. Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, профессор

Владимир Александрович Куркин – зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, профессор

Авторы:

Е.Н. Зайцева – зав. кафедрой фармакологии им. з.д.н. РФ проф. А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

И.И. Мунина – доцент кафедры фармакологии им. з.д.н. РФ проф. А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кандидат биологических наук, доцент

А.В. Дубищев – профессор кафедры фармакологии им. з.д.н. РФ проф. А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Т.Ю. Савирова – доцент кафедры фармакологии им. з.д.н. РФ проф. А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

Ф24 Фармакология. Часть XIII. Лекарственные средства, влияющие на иммунные процессы: учебное пособие / Е.Н. Зайцева, И.И. Мунина, А.В. Дубищев, Т.Ю. Савирова. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, - Самара: ООО "СамЛюксПринт", - 2021. - 77 с., ил.

Учебное пособие содержит расширенную информацию по классификациям, фармакокинетике, фармакодинамике и побочным эффектам лекарственных средств, влияющих на иммунные процессы, а также особенности применения в педиатрии и стоматологии. В пособии приведены задания для самоподготовки студентов в виде тестов и ситуационных задач. Предложенная структура пособия помогает выделить главные аспекты изучаемых групп витаминных и ферментных препаратов, организовать и конкретизировать учебный процесс.

Учебное пособие подготовлено по дисциплине «Фармакология» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов медицинских и фармацевтических вузов всех специальностей и направлений подготовки.

УДК 615.015+615.37(07)

ББК 52.817.18я73

Утверждено и рекомендовано к печати Центральным координационным методическим советом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Протокол №2 от 20.10.2021г.)

Подписано в печать 15.12.2021.

Формат 60x84x16. Бумага офсетная. Печать оперативная.

Объем 4,87 уч.-изд. л. Тираж 300 экз.

Заказ №141712

ООО «СамЛюксПринт»
443026, г. Самара, ул. Гористая д. 4
Тел.: +7-927-658-83-69

ISBN 978-5-91830-140-1

© ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2021
© Зайцева Е.Н., Мунина И.И., Дубищев А.В.,
Савирова Т.Ю.

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
1. Механизм иммунитета	5
Иммунопатологические состояния	9
2.1. Аллергические реакции	10
2.2. Иммунодефициты	18
3. Иммунотропные средства	20
Средства, применяемые при аллергических реакциях (гиперчувствительности немедленного типа)	21
3.1.1. Средства, препятствующие высвобождению из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ	21
3.1.2. Средства, препятствующие взаимодействию свободного гистамина с чувствительными к нему тканевыми рецепторами: антигистаминные средства	27
3.1.3. Средства, устраняющие общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока	38
3.1.4. Средства, уменьшающие повреждения тканей	48
3.2. Средства, применяемые при аллергических реакциях (гиперчувствительности) замедленного типа	52
3.2.1. Средства, подавляющие иммуногенез	53
3.2.2. Средства, уменьшающие повреждение тканей	57
3.2.3. Препараты антител	58
4. Иммуностимулирующие средства	60
4.1. Полипептиды эндогенного происхождения и их аналоги	60
4.2. Препараты микробного происхождения и их аналоги	60
4.3. Синтетические средства	61
4.4. Интерфероны	62
4.5. Индукторы интерферона	64
4.6. Интерлейкины	65
4.7. Колониестимулирующие факторы	65
4.8. Препараты иммуноглобулинов	66
5. Особенности действия и применения иммунотропных средств в педиатрической практике	66
6. Особенности применения иммунотропных средств в стоматологической практике	69
7. Задание по рецептуре	70
8. Ситуационные задачи и тестовые задания для самоподготовки	71
9. Библиографический список	77

Список сокращений

АД	-	артериальное давление
АТФ	-	аденозинтрифосфат
БАВ	-	биологически активные вещества
ГЭБ	-	гематоэнцефалический барьер
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ИЛ-1	-	интерлейкин-1
ИЛ-2	-	интерлейкин-2
ИЛ-3	-	интерлейкин-3
ИЛ-4	-	интерлейкин-4
ИЛ-5	-	интерлейкин-5
ИЛ-6	-	интерлейкин-6
ИНФ- α , - β , - γ	-	интерфероны - α , - β , - γ
IgA	-	иммуноглобулин А
IgE	-	иммуноглобулин Е
IgG	-	иммуноглобулин G
IgD	-	иммуноглобулин D
IgM	-	иммуноглобулин М
цАМФ	-	циклический аденоzinмонофосфат
Q	-	длительность сокращения желудочков сердца
ЦНС	-	центральная нервная система
ЛТВ4	-	лейкотриены В4
ЛТС4	-	лейкотриены С4
ЛТД4	-	лейкотриены D4
ЛТЕ4	-	лейкотриены E4
Cys α T4	-	лейкотриеновые рецепторы

Введение

В пособии представлены механизмы формирования иммунологической реактивности, патологии иммунитета в виде гиперреактивности (аллергических реакций немедленного и замедленного типа) и гипореактивности (иммунодефицитных состояний).

Представлены современные классификации лекарственных средств, применяемых при гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, а также при иммунодифицитных состояниях.

Приведены данные о фармакодинамике препаратов, показанных к применению, побочных эффектах и способах их коррекции.

В специальных разделах содержатся сведения об особенности влияния препаратов на детский организм и применению препаратов в педиатрической практике. Данный материал будет полезен для студентов педиатрического факультета.

Заслуживает внимания раздел о применении препаратов в стоматологической практике.

Пособие содержит задания по рецептуре, ситуационные задания, задачи для самоподготовки, тестовые задания с эталонами ответов. В конце пособия приводится библиографический список.

Учебный материал, содержащийся в пособии, соответствует программе преподавания по дисциплине в медицинских и фармацевтических вузах и позволяет студентам более эффективно и глубоко изучить фармакологию указанных лекарственных средств.

Пособие предназначено для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического, медико-профилактического, фармацевтического факультетов, сестринского образования.

1. Механизм иммунитета

Иммунитет - это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих признаки генетически чужеродной для него информации. Биологическая роль иммунитета заключается в контроле за индивидуальным и однородным клеточно-молекулярным составом организма. Обнаружение носителя чужеродной генетической или антигенной информации (молекул, вирусов, клеток или их фрагментов) сопровождается его инактивацией, деструкцией, элиминацией.

Иммунитет подразделяется на несколько видов:

1. Врождённый (трансплацентарный) - передача антител от матери через плаценту в организм плода.
2. Приобретённый - приобретается в течение жизни:
 - а) естественный - после перенесения соответствующих инфекционных заболеваний.
 - б) искусственный - при вакцинации организма при введении в организм убитых или ослабленных микробов с сохраненными антигенными свойствами (активный иммунитет) или при введении иммунных сывороток от людей, перенесших данное заболевание (пассивный иммунитет).

Иммунная система состоит из центральных и периферических органов. К центральным органам относят костный мозг и вилочковую железу. В них происходит антигеннезависимое деление и созревание лимфоцитов, которые мигрируют в периферические органы иммунной системы. К периферическим органам относят селезенку, лимфатические узлы, миндалины, лимфоидные элементы ряда слизистых

оболочек. В этих органах происходит антигензависимая пролиферация и дифференцировка лимфоцитов.

Иммунокомпетентные клетки — Т- и В-лимфоциты, антигенпредставляющие клетки:

В-лимфоциты проходят антигеннезависимую пролиферацию и дифференцировку в костном мозге, а затем мигрируют в тимуснезависимые зоны периферических лимфоидных органов. В-лимфоциты составляют эффекторное звено гуморального иммунного ответа. Зрелые В-лимфоциты (плазматические клетки) вырабатывают антитела всех известных классов.

Т-лимфоциты проходят антигеннезависимую пролиферацию под контролем вилочковой железы. Они узнают антиген, предварительно представленный на поверхности антигенпредставляющих клеток. Т-лимфоциты ответственны за клеточный иммунный ответ, а также за регуляцию ответа на антигенный стимул В-лимфоцитов при гуморальном иммунном ответе. Т-клетки состоят из функциональных подтипов:

а) T-хелперы при активации синтезируют интерфероны, интерлейкины, иммуноглобулины, регулируют созревание и дифференцировку эффекторных клеток, превращаются в клетки памяти, обеспечивающие вторую фазу иммунного ответа.

б) T-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты) обнаруживают антигены, нейтрализуют их и выводят из организма. Уничтожают инфицированные вирусом, опухолевые и чужеродные клетки.

в) T-супрессоры регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляют активность Т-хеллеров защищают организм от нежелательных последствий иммунной реакции, от чрезмерного воспаления и аутоагgressии.

NK-клетки (естественные киллеры). Это большие зернистые лимфоциты, составляют до 15% всех лимфоцитов крови. Они не имеют поверхностных детерминант, характерных для Т- и В-лимфоцитов. В типичных NK-клетках экспрессируются дифференцированные антигены, а при активации появляется гликопротеин CD-69. NK-клетки распознают и уничтожают опухолевые и вирус-инфицированные клетки.

Антигенпредставляющие клетки присутствуют в коже, лимфатических узлах, селезенке, тимусе. К ним относят макрофаги, дендритные клетки, фолликулярные отростчатые клетки лимфоузлов и селезенки, клетки Лангерганса, М-клетки в лимфатических фолликулах пищеварительного тракта, эпителиальные клетки вилочковой железы. Эти клетки захватывают, перерабатывают и представляют антиген (эпитоп) на своей поверхности другим иммунокомпетентным клеткам, вырабатывают интерлейкины и другие цитокины, а также секрецируют простагландин Е2, угнетающий иммунный ответ.

Помимо иммунокомпетентных клеток в реакциях обнаружения и устранения чужеродных структур участвуют **неспецифические клеточные и гуморальные факторы**. Это механические барьеры (кожные покровы, слизистые оболочки, физико-химические факторы — слизь, лизоцим, сурфактант, иммуноглобулины), воспаление, система комплемента (группа сывороточных белков, стимулирующих фагоцитоз, нарушающие целостность клеточных стенок микроорганизмов, индуцирующих синтез медиаторов воспаления и др.), фагоцитоз (поглощают и разрушают чужеродные агенты, дренируют очаг воспаления, являются антигенпрезентирующими клетками), интерфероны, естественные антитела, естественные киллеры.

**Механизмы иммунитета подразделяются на две группы:
гуморальные и клеточные**

Гуморальные механизмы иммунной защиты

Наиболее мощным фактором иммунитета являются антитела, вырабатываемые в ответ на поступление в организм чужеродного агента — антигена. Антиген — это вещество экзо- или эндогенного происхождения, способное вызвать иммунные реакции. Выделяют пять основных классов антител:

- а) IgM. Данные антитела синтезируются первыми в ответ на антигенное раздражение. Они эффективны в процессе связывания и агглютинации микробов.
- б) IgG. Они появляются вслед за антителами класса IgM. Связываются с рецепторами фагоцитов. IgG имеют несколько подклассов.
- в) IgA. Эти антитела содержатся в слюне, поте, моче, в легких и кишечнике. Они защищают ткани от проникновения антигенов с внешних поверхностей.
- г) IgE. связываются с тучными клетками и вызывают их дегрануляцию.
- д) IgD. Они связываются с В-лимфоциты и регулируют их функцию.

При попадании антигена в организм антигены представляющие клетки захватывают, перерабатывают и представляют антигены на своей поверхности другим иммунокомпетентным клеткам, в частности В-лимфоцитам. Последние размножаются в костном мозге и трансформируется в плазмоциты, способные вырабатывать антитела. Регуляцию антителообразования осуществляют Т-хелперы и Т-супрессоры. Взаимодействие антител с антигеном приводит к нейтрализации антигена, деструкции его и элиминации.

Клеточные факторы иммунитета

Клеточные факторы иммунитета представлены клетками кожи и слизистых оболочек, препятствующими проникновению антигенов в организм. При проникновении антигенов в кровь, они вступают в контакт с гранулоцитами крови, которые захватывают их и расщепляют с помощью лизосомальных ферментов.

Важнейшим клеточным фактором иммунитета являются лимфоциты, получившие названия Т-лимфоциты (тимусзависимые лимфоциты). Именно Т-лимфоциты являются носителями иммунологической памяти. Информация, накопившаяся в иммунологической памяти, передаётся В-лимфоцитам. С другой стороны, Т-лимфоциты вступают в иммунологические реакции клеточного типа (отторжение трансплантата, воздействие на опухолевые клетки, на клетки, инфицированные вирусами и др). Т-лимфоциты сенсибилизируются в тимусе, приобретают на своей поверхности специфические рецепторы, которые распознают антигены, локализованные на макрофагах (и других антигены представляющих клетках), и взаимодействуют с ними. Тимус вырабатывает группу веществ типа гормонов, которые регулируют созревание прекурсоров Т-лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку зрелых Т-лимфоцитов.

Особо важную роль играют Т-хелперы. Эти клетки принимают участие практически во всех иммунных реакциях, как гуморальных, так и клеточных. Они продуцируют различные цитокины, необходимые как для гуморального, так и для клеточного иммунного ответа (табл. 1).

Таблица 1
Общая характеристика некоторых цитокинов (по Д.А. Харкевичу, 2021)

Цито-кины	Основные клетки продуценты	Клетки-мишени	Основные свойства
Интерлейкины (ИЛ)			
ИЛ-1	Моноциты, макрофаги, В-лимфоциты	Т- и В-лимфоциты	Стимулирует рост костного мозга, продукцию медиаторов воспаления, индуцирует ИЛ-2 и его рецепторы, повышает активность макрофагов и естественных клеток-киллеров
ИЛ-2	Активированные Т-лимфоциты	Т- и В-лимфоциты	Фактор роста Т- и В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные клетки-киллеры, вызывает секрецию γ-интерферона, повышает продукцию других цитокинов.
ИЛ-3	Активированные Т-лимфоциты	Стволовые клетки костного мозга, тучные клетки	Стимулирует рост клеток костного мозга, тучных клеток
ИЛ-4	Активированные Т-лимфоциты	Т- и В-лимфоциты	Фактор роста для активированных В-лимфоцитов. Активирует тимоциты, тучные клетки и макрофаги
ИЛ-5	Активированные Т-лимфоциты	В- и Т-лимфоциты	Фактор роста В-лимфоцитов. Стимулируют образование цитотоксических Т-лимфоцитов
ИЛ-6	Активированные Т-лимфоциты	В- и Т-лимфоциты, стволовые клетки костного мозга и др.	Стимулирует созревание активированных В-лимфоцитов. Стимулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов и образование цитотоксических Т-лимфоцитов
Интерфероны (ИНФ)			
ИНФ α- и β-	Лейкоциты (α), фибробlastы (β)	Лимфоциты, естественные клетки-киллеры и др.	Противовирусное и противопролиферативное действие, повышает активность естественных киллеров
ИНФ γ	Активированные Т-лимфоциты	Лимфоциты, моноциты / макрофаги, естественные клетки-киллеры	Противовирусное действие, активирует макрофаги и естественные клетки-киллеры; повышает продукцию цитокинов

Колониестимулирующие факторы			
Гранулоцит арно-макрофагальный	Т-лимфоциты	Гранулоциты, нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги	Стимулирует клетки костного мозга (пролиферацию и дифференцировку клеток «мишеней»), активирует зрелые гранулоциты
Гранулоцит арный	Макрофаги	Нейтрофилы	Способствует созреванию нейтрофилов из клеток прекурсоров, активирует нейтрофилы
Макрофагальный	Макрофаги	Макрофаги	Повышает пролиферацию моноцитов / макрофагов
Фактор, влияющий на макрофаги			
Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (МИФ; MIF)	Сенсибилизованные лимфоциты	Макрофаги, моноциты	Ингибитирует миграцию макрофагов
Цитотоксины			
Фактор некроза опухолей (α - и β -)	Макрофаги	Некоторые опухолевые клетки, нейтрофилы, клетки эндотелия	Вызывает некроз опухолей, активирует нейтрофилы, индуцирует продукцию ИЛ-1, изменяет рост, морфологию и функцию эндотелиальных клеток, стимулирует синтез цитокинов
Лимфотоксин	Т-лимфоциты	Некоторые опухолевые клетки и др.	Вызывает некроз опухолей, активирует нейтрофилы, индуцирует продукцию ИЛ-1, изменяет рост, морфологию и функцию эндотелиальных клеток, стимулирует синтез цитокинов

2. Иммунопатологические состояния

Главной функцией иммунной системы является контроль одного из важнейших параметров гомеостаза - генетически детерминированного индивидуального антигенного состава. Как только иммунная система обнаруживает в организме носителя чужеродной для него информации (микроорганизмы, опухолевые клетки, белки аномального строения и т.п.), деятельность этой системы активируется в направлении нейтрализации, разрушения, выведения из организма антигенов, а также

сохранения о них информации. Однако далеко не всегда иммунные реакции протекают в рамках нормы. Часто формируются иммунопатологии реакции.

Иммунопатологические состояния и реакции проявляются разнообразными клиническими симптомами: аллергическими реакциями, иммунной аутоагрессией, патологической толерантностью, реакцией «трансплантат против хозяина», иммунодефицитными состояниями. Указанные состояния являются средствами нарушения деятельности одного или нескольких звеньев системы иммунобиологического надзора, обеспечивающих эффективный иммунный ответ. Разберем механизмы и клинические проявления аллергических реакций.

2.1 Аллергические реакции

Аллергии - патологически повышенные стимульные реакции на антигены, которые вызывают повреждение тканей сенсибилизированного макроорганизма. Аллергические реакции направлены на обнаружение, локализацию, деструкцию и удаление из организма носителя антигена (табл. 2).

К немедленным реакциям гиперчувствительности относят аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, атопическая форма бронхиальной астмы, крапивница, анафилактический шок, поллиноз, пищевая аллергия, ангионевротический отёк и др. (рис. 1).

К замедленным реакциям гиперчувствительности относятся туберкулиновая пробы, контактный дерматит, реакции отторжения трансплантата, бактериальная аллергия при заболеваниях, вызванных простейшими, гельминтами, некоторые виды аутоиммунных поражений.

К отсроченным реакциям гиперчувствительности относятся гемолитические анемии, тромбоцитопении, лейкопении, некоторые виды сывороточной болезни.

Таблица 2
Классификации аллергических реакций по механизму развития
Gell и Coombs)

Тип реакции	Описание	Антитела	Клетки	Клинические проявления
I	IgE-опосредованные (анафилактические, реагиновые)	IgE	Мастоциты, базофилы	Крапивница, анафилаксия, отек Квинке, бронхоспазм
II	Цитотоксические (цитолитические)	IgG, IgM	NK, нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Гемолитическая анемия, цитопения, нефрит
III	Иммунокомплексные	Комплекс антиген-антитело (IgG, IgM)		Сывороточно-подобный синдром, лекарственная лихорадка
IV	Клеточно-опосредованные		T-лимфоциты	Контактный дерматит

Иммунный реагент	Тип I	Тип II		Тип III	Тип IV		
	IgE	IgG		IgG	T _H 1 клетки	T _H 2 клетки	CTL
Антитела	Растворимый антиген	Клеточно - либо матрично связанный антиген	Рецептор клеточной поверхности	Растворимый антиген	Растворимый антиген	Растворимый антиген	Клеточно связанный антиген
Механизм эффекторов	Активация тучных клеток	Fc ^R клетки (фагоциты, NK клетки)	Антитело изменяет связь	Fc ^R клеточное дополнение	Активация макрофагов	Активация эозинофилов	Цитотоксичность
Примеры реакций повышенной чувствительности	Аллергические риниты, астма, анафилаксия	Аллергия на некоторые лекарства (напр. пенициллин)	Хроническая крапивница (антитело против Fc _ε RI альфа цепи)	Сывороточная болезнь, реакция Артоса	Иммунный комплекс в сосуде, хемокины, цитокины, цитотоксины	IFN- γ , T _H 1, IL-4, IL-5, цитокины, медиаторы воспаления	Хроническая астма, хронические аллергические риниты
					Контактные дерматиты, реакция туберкулинового типа		Контактные дерматиты

Типы аллергических реакций

Рис.1. Типы аллергических реакций

Принадлежность к тому или иному типу определяется локализацией и классом антител или лимфоцитов, взаимодействующих с аллергеном.

Первый тип (анафилактический, реагиновый) опосредуется IgE (реагинами) (рис. растительные белки, лекарственные вещества) стимулируют продукцию этих иммуноглобулинов В - лимфоцитами (при участии Т-хелперов), главным образом, в слизистой оболочке и лимфоузлах вблизи «входных ворот» аллергена. Продуцированные IgE фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов, имеющих рецепторы к IgE. При повторном поступлении аллергена и его взаимодействием с фиксированными на поверхности клеток-мишенью IgE происходит возбуждение клеток, дегрануляция, выброс медиаторов аллергии в межклеточное пространство – гистамина, серотонина, брадикинина, МРСА, простагландинов, фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ), лейкотриенов.

Указанные медиаторы повышают проницаемость стенок сосудов, вызывают отёк тканей, нарушают кровообращение, сужают просвет бронхов, спазмируют кишечник, активируют секрецию слизи, повреждают клетки. Чаще всего по указанному механизму развиваются крапивница, поллинозы, аллергический конъюнктивит, ринит, дерматит, гастроэнтерит, бронхиальная астма, анафилактический шок (рис. 3).

Остановимся на клинической картине системного проявления этого типа аллергии – анафилактического шока. У человека анафилактический шок чаще всего развивается в связи с введением больших доз лечебной чужеродной сыворотки, а также при инъекции антибиотиков (чаще всего пенициллина) в сенсибилизированный организм. Картину развивается в пределах нескольких минут после введения дозы аллергенов и характеризуется выраженным спазмом гладких мышц бронхов, развитием «дистресс- синдрома», отёка горлани, спазма гладких мышц ЖКТ (спастические боли в животе, рвота, понос), кожным зудом, крапивницей, падением

АД, потерей сознания. Смерть может наступить в течение одного часа при явлениях асфиксии, отёка лёгких, поражении почек, печени, сердца и других органов.

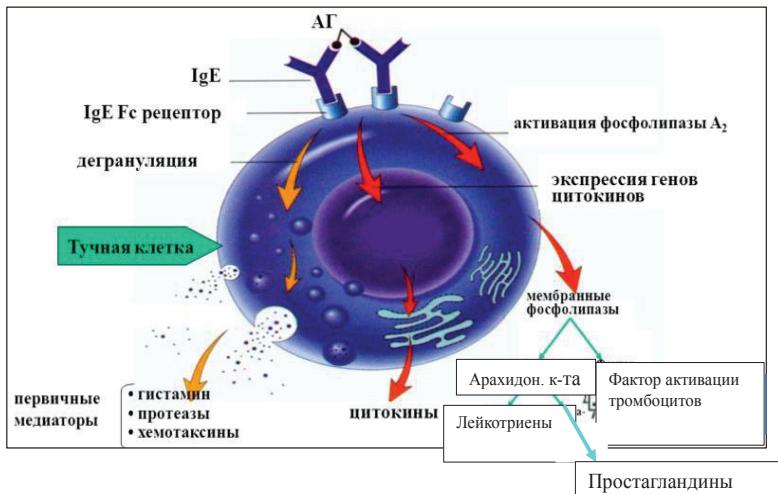


Рис. 2. Аллергическая реакция 1-го типа



Рис. 3. Патогенез аллергических реакций I типа

К местным проявлениям аллергических реакций первого типа принято относить атопические формы аллергии. К ним принадлежат аллергические формы бронхиальной астмы, поллинозы, крапивница, дерматиты, конъюнктивиты. Термин «атопия» означает генетически детерминированную предрасположенность организма к местным анафилактическим реакциям в ответ на аллергены, поступающие преимущественно разносимыми или ингаляционным путём. У людей, предрасположенных к атопическим формам аллергии, в сыворотке крови обнаруживается более высокий уровень IgE по сравнению с нормой, а в 50% случаев у этих больных удается выявить родственников, страдающих данными заболеваниями. Атопическая форма аллергии может возникать по отношению к факторам, не являющимися антигенами (охлаждение, ионизирующая радиация и др.). Подобная форма аллергии проявляется не только при повторном контакте с аллергеном, но и при первичном контакте (идиосинкразия). Для возникновения идиосинкразии имеет значение нейрогенный фактор, например, при контакте с пыльцой, повторные приступы могут возникать у больного даже в случае, если он увидит изображения этого цветка. Для идиосинкразии характерен исключительно короткий латентный период от контакта с аллергеном до развития клинического симптомокомплекса. Чаще всего развивается крапивница и отёки, нередко бронхоспазм, ринит. Отёк Квинке и бронхиальная астма представляют угрозу для жизни.

Второй тип (цитотоксический) осуществляется при участии IgM и IgG, прямо взаимодействующих с антигеном, присутствующим на поверхности собственных клеток. Антигенами могут быть компоненты клеточных мембран, имеющие антигенные детерминанты (клетки крови, селезёнки, почки, печени, сердца, мозга, глаза, щитовидной железы), изменённые под влиянием различных факторов. Клеточные мембранные могут приобретать антигенные свойства под влиянием лекарственных веществ, адсорбцией на поверхности клеток компонентов микроорганизмов. В ряде случаев антигенами являются неклеточные структуры тканей (антигены базальной мембранны клубочков почек, коллагена, миелина). По указанным механизмам формируются аутоаллергические формы гемолитической анемии, лейкопении, тромбоцитопении, миокардита, энцефалита, гепатита, тиреоидита, нефрита, полиневрита и т.д.). Взаимодействие IgG и IgM с изменёнными детерминантами на поверхности клеток и неклеточных структур сопровождается лизисом клеток, разрушением их фагоцитами, клетками-киллерами, системой комплемента.

К механизмам, реализующим аллергические реакции второго типа относят:

- 1.) Комплмент-зависимые реакции. Это трансфузионные реакции, при которых имеется антигенная несовместимость клеток донора с антителами хозяина. Эритробластоз плода – антигенная несовместимость между матерью и плодом из-за антител матери (IgG), которые проникая через плаценту, вызывают деструкцию эритроцитов плода. Аутоаллергическая гемолитическая анемия, агранулоцитоз или тромбоцитопения – в организме продуцируются антитела к собственным эритроцитам (рис. 4).
- 2.) Антитело-зависимые клеточно-опосредованные цитотоксические реакции. Клетки-мишени, на поверхности которых располагаются IgG, разрушаются под влиянием несенсибилизованных фагоцитов. Реакции подобного типа могут опосредоваться моноцитами, нейтрофилами, эозинофилами, естественными клетками киллерами, которые оказывают повреждающее действие на клетки, индуцированные вирусом, некоторые опухолевые клетки, клетки трансплантата (рис. 5).
- 3.) Опосредованная антителами дисфункция клеток. При этом нарушается только функция, а гибели и воспаления нет. Например, нарушения нервно-мышечной проводимости при миастении.

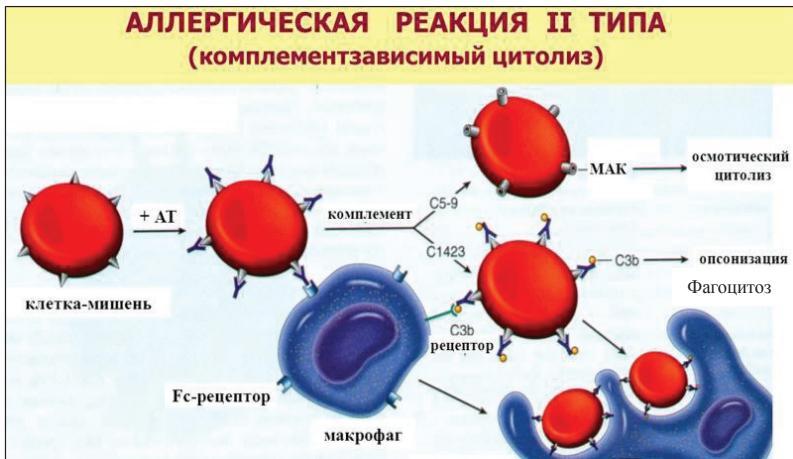


Рис. 4. Аллергическая реакция 2-го типа

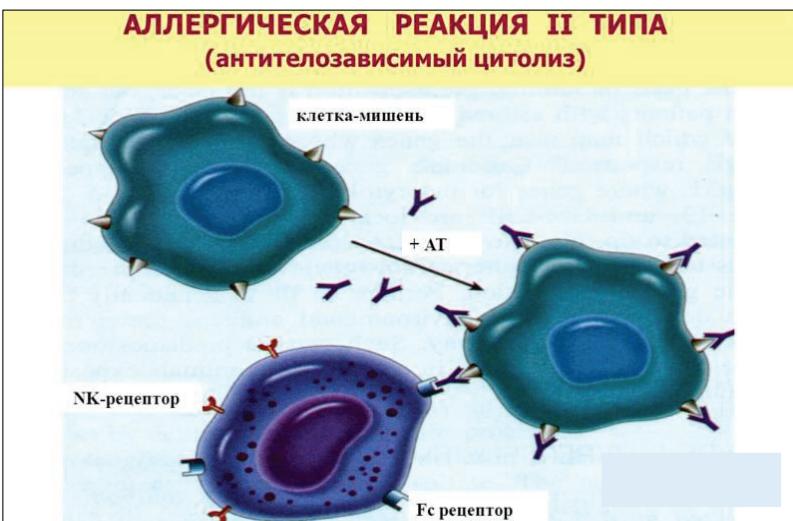


Рис. 5. Аллергическая реакция 2-го типа

Третий тип (иммунокомплексный, преципитиновый) характеризуется повреждением структур организма посредством иммунных комплексов, циркулирующих в биологических жидкостях, в том числе и в плазме крови. Повреждение развивается при осаждении их в стенке сосудов, в фильтрующих органах (рис. 6). Аллергические реакции этого типа возникают под влиянием хорошо

растворимых белков (при вакцинации, укусах насекомых, инфицировании микробами, грибами, вирусами), а также некоторых лекарственных средств. Аллергены активируют В-лимфоциты, которые продуцируют IgG и IgM, которые при контакте с антигеном образуют преципитаты. Если иммунные комплексы формируются вне сосудов и фиксируются в определённых тканях, развиваются местные формы аллергии (мембранный гломерулонефрит, эндокардит, васкулиты, периартерииты, альвеолит, ревматоидный артрит, феномен Артюса). В повреждении тканей участвуют медиаторы аллергии, фагоцитоз, лизосомальные ферменты нейтрофилов. Создаются условия для тромбообразования, ишемии тканей, развития дистрофии и некроза.



Рис. 6. Аллергическая реакция 3-го типа

Острая сывороточная болезнь представляет собой генерализованную форму иммунокомплексной аллергии. Через 7-11 суток после введения больших количеств чужеродной сыворотки у больного в месте инъекции (подкожно или внутримышечно) появляются покраснения кожи, отёчность, сыпь, ощущается кожный зуд. При внутривенных вливаниях возникает общая реакция: повышение температуры тела, отёчность суставов, генерализованная крапивница, бронхоспазм, падение АД. В отдельных случаях наблюдаются смертельные исходы из-за сильнейшего бронхоспазма и коллапса. В патогенезе сывороточной болезни можно выделить три фазы: образования в крови комплексов антиген-антитело, осаждения иммунных комплексов в разных тканях, развития воспаления в соответствующих местах организма. Клиническая картина может быть дополнена артритами, увеличением лимфоузлов, протеинурой.

Четвёртый тип (гиперчувствительность замедленного типа, клеточно-опосредованный) вызывается специфически сенсибилизованными Т-лимфоцитами. По скорости развития проявлений аллергии после повторного действия антигена (через несколько суток) данный тип относится к замедленной

аллергии. Причиной аллергической реакции этого типа являются компоненты возбудителей инфекций (туберкулеза, лепры, бруцеллеза, паразиты, вирусы, грибы, простейшие), а также некоторые белки неинфекционной природы (контактный дерматит, отторжение трансплантата). Стадия сенсибилизации включает активацию и антигензависимую дифференцировку Т-лимфоцитов в Т-хелперы и Т-киллеры. При повторном контакте иммунокомпетентных клеток с аллергеном происходит пролиферация и созревание большого количества различных Т-лимфоцитов, преимущественно цитотоксических. Сенсибилизованные Т-киллеры разрушают клетки мишени как непосредственно, так и с помощью выделения медиаторов аллергии и индукцией гранулематозного воспаления (рис. 7).



Рис. 7. Аллергическая реакция 4-го типа

Стадии аллергических реакций

В динамике любой аллергической реакции можно выделить три последовательно развивающиеся стадии: иммуногенную, патохимическую, клинических проявлений (рис. 8).

Иммуногенная стадия. В эту стадию аллерген обнаруживается антигендоставляющими клетками, которые передают о нём лимфоцитам. Происходит синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов или пролиферация сенсибилизованных лимфоцитов. Иммуноглобулины и лимфоциты фиксируются или в регионе локализации сенсибилизирующего аллергена, или в биологических жидкостях.

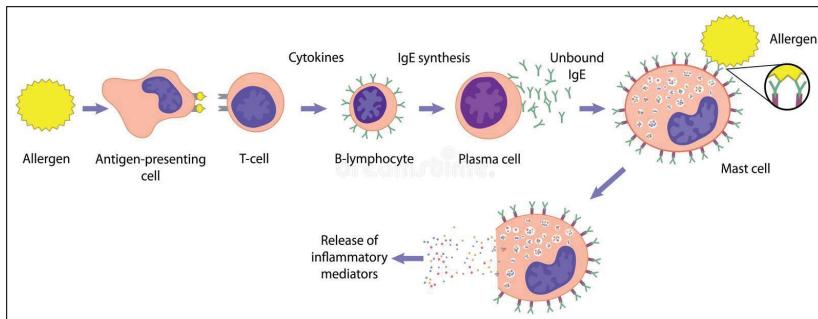


Рис. 8. Последовательность развития аллергической реакции

Латохимическая стадия. Эта стадия развивается при повторном попадании в организм или образовании в нем того же аллергена, которым он был сенсибилизирован (рис. 9). При этом образуются комплексы аллергена со специфическими антителами или сенсибилизованными лимфоцитами. В ряде реакций в этот комплекс вторгаются и факторы системы комплемента. Иммунные комплексы фиксируются в местах наибольшей концентрации аллергена и антител (при местных аллергических реакциях или в биологических жидкостях). При действии указанных комплексов в различных клетках образуются, активируются и высвобождаются БАВ различного спектра действия – медиаторы аллергии. Последние обуславливают дальнейшее развитие аллергических реакций в виде местных и общих признаков (рис. 10).

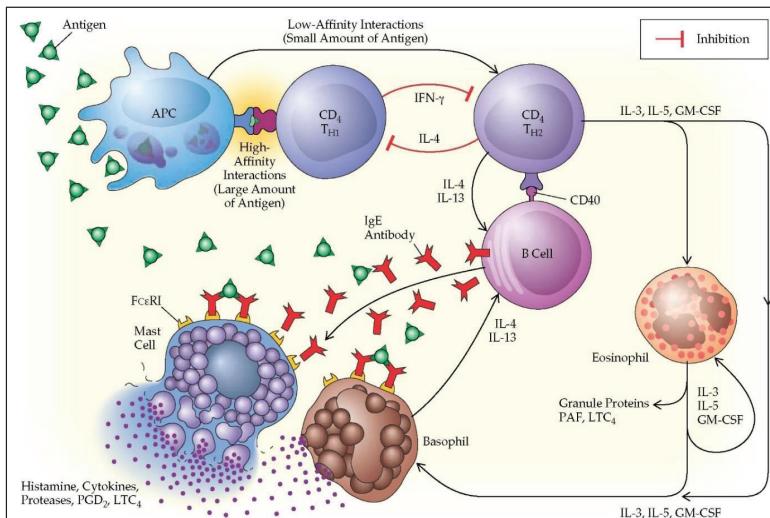


Рис. 9. Последовательность развития аллергической реакции (продолжение)

Патохимическая стадия аллергической реакции цитотоксического типа (АТ – IgG и IgM)

Клетка с фиксированными на ней АТ (1), комплементом (2) изображен в виде полууний.

I – комплемент-опосредованная цитотоксичность

обусловлена комплементом (2), присоединившимся к антителам (1), фиксированным на клетке-мишени. В результате активации комплемент вызывает повреждения мембраны клетки-мишени, что приводит к ее лизису.

II – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность

вызвана присоединением К-клеток (3), образующих супероксидный анион-радикал (O_2^-), повреждающий клетку-мишень (указано стрелкой).

III – фагоцитоз опсонизированной

антителами клетки-мишени происходит путем взаимодействия антител, фиксированных на клетке (1), с Fc-рецепторами фагоцита, поглощения клетки-мишени фагоцитом (4) и переваривания ее. Кроме этого, фагоциты поглощают клетки-мишени, поврежденные в результате комплемент-опосредованной (I) антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (II).

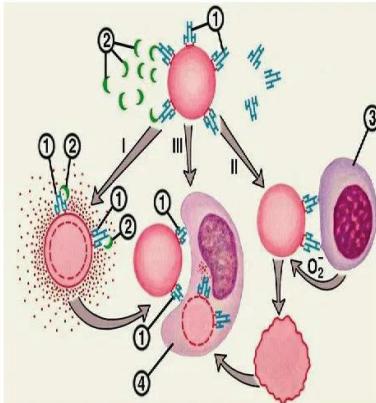


Рис 10. Патохимическая стадия аллергических реакций цитотоксического типа

Стадия клинических проявлений характеризуется развитием как местных патологических процессов, так и генерализованных расстройств жизнедеятельности организма. Местные патологические процессы проявляются в виде дистрофий, воспаления, повышения проницаемости сосудистых стенок, гипоксии, отёка тканей. Системные расстройства выявляются, например, при аллергической бронхиальной астме - дыхательная недостаточность, при аллергическом постинфарктном миокардите - сердечная недостаточность, при диффузном гломерулонефрите - почечная недостаточность и т.д.

Важнейшим иммунопатологическим состоянием являются иммунодефициты.

2.2. Иммунодефициты

Иммунодефицитные состояния (иммунодефициты) – дефекты системы иммунитета, ведущие к нарушению защиты организма от воздействия антигенов.

Иммунодефициты подразделяются на первичные (генетически обусловленные) и вторичные (результат воздействия эндогенных и экзогенных факторов на иммунную систему). Первичные иммунодефициты обусловлены генными и хромосомными дефектами. Вторичные иммунодефициты имеют большое количество причин: вирусы (например, ВИЧ), лучевые воздействия, химиотерапия с иммуносупрессивным действием, глюкокортикоиды, наркотики, рост злокачественных опухолей, недостаточность питания, потеря белка (нефротический синдром) и др.

Выделяют три главных типа генетически обусловленных (первичных) иммунодефицитных состояний: дефекты с поражением Т- и В-лимфоцитов, нарушения функций фагоцитов, поражения системы комплемента.

Дефекты системы Т- и В-лимфоцитов проявляются в виде поражения Т-лимфоцитов, поражения В-лимфоцитов, сочетанного поражения Т- и В-лимфоцитов. Наиболее тяжелыми формами поражения иммунной защиты организма являются сочетанные формы поражения. У больных нет ни Т-, ни В-лимфоцитов, отмечают упорную инфекцию лёгких, хронические поносы, истощения и задержку роста. Эти симптомы прогрессируют, не поддаются никакому лечению, и через один-два года жизни такие дети погибают. У этих детей при обследовании не обнаруживают миндалин, лимфатические узлы крайне малы или отсутствуют, содержание лимфоцитов в крови уменьшено, резко снижен уровень иммуноглобулинов. Другие иммунодефицитные состояния протекают гораздо легче.

Дефекты фагоцитарной системы ослабляют бактериозахватывающую, бактерицидную функцию фагоцитов. У больных с указанной патологией развиваются гнойные инфекции, кандидозы.

Поражение системы комплемента характеризуется повышенной предрасположенностью к инфекционным заболеваниям, деформациям, воспалительным процессам.

Из вторичных (приобретённых) иммунодефицитных состояний заслуживает внимания патология, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), содержащим обратную транскриптазу – фермент, синтезирующий ДНК на базе вирусной РНК. Проникая в организм с лимфоцитами (спермы, влагалищных выделений, крови, сплюнки, материнского молока, трансплантата) вирус взаимодействует с макрофагами и Т-хеллерами, поражает их, ослабляется активность Т-киллеров и синтез В-лимфоцитами антител. Бурная репликация ВИЧ вызывает гибель клеток. Развивается иммунодефицит. Появление вирусных гликопротеинов в мемbrane заражённых Т-клеток активирует аутоиммune процессы. Инфицирование клеток-предшественников в тимусе и костном мозге приводит к развитию тромбоцитопений, лейкоцитопений. Заболевания характеризуются развитием протозойных, грибковых, бактериальных инфекций. Характерно появление злокачественных опухолей (например, саркома Капоши). Отмечается тяжёлое течение туберкулёза, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, кандидоза, простого и опоясывающего герпеса. Больные часто погибают.

Иные виды иммунопатологических состояний рассматриваются в специальной литературе.

3. Иммунотропные средства

Средства, регулирующие функции иммунной системы, делятся на:

1. Средства, угнетающие функции иммунной системы (иммунодепрессанты),
2. Средства, стимулирующие функции иммунной системы (иммуностимуляторы),
3. Противоаллергические средства.

Принципы терапии и профилактики

Профилактика и лечение аллергических реакций предусматривает соблюдение нескольких принципов:

1. Этиотропная профилактика и терапия. Необходимо выяснение природы аллергена – пыльца растений, шерсть животных, компоненты пыли, продукты питания, лекарственные средства, вакцины, химические вещества и др. Предотвращение контакта человека с аллергеном является основным принципом профилактики аллергии. Проводятся мероприятия по удалению из организма микробов, паразитов, грибов, простейших и выведению из организма аномальных белков и других аллергенных соединений.

Патогенетическая терапия направлена на разрыв основных звеньев патогенеза аллергий или на предупреждение их развития. Если природа аллергена установлена, однако контакт с ним неизбежен, следует провести специфическую гипосенсибилизацию, которая предусматривает парентеральное введение по определённым схемам сенсибилизирующего аллергена в малых дозах. Метод рассчитан на образование комплекса аллергена с антителом и снижения специфической чувствительности. Неспецифическую гипосенсибилизацию применяют в тех случаях, когда специфическая гипосенсибилизация по каким-либо причинам невозможна или неэффективна, либо, когда не удается выявить аллерген. Её можно достичь применением некоторых ЛС (антагистаминные, мемброностабилизирующие) при аллергии немедленного типа; иммунодепрессантов (в том числе глюкокортикоидов) и иммуномодуляторов при аллергии замедленного типа, а также используют некоторые виды физиотерапевтических воздействий.

3. Саногенетическая терапия. Для укрепления организма используется активация защитных, компенсаторных, reparативных и других адаптивных процессов. С этой целью применяют витамины, адаптогены, проводят закаливание организма, физические нагрузки, лечебное голодание и другие.

Классификация противоаллергических средств

При аллергии (гиперчувствительности) немедленного типа применяют следующие группы препаратов:

1. Средства, препятствующие высвобождению из сенсибилизованных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ:

А) Кромолин-натрий, недокромил, кетотифен;
Б) Глюкокортикоиды – дексаметазон, триамцилон, беклометазона дипропионат;

В) Бета-адреномиметики – сальбутамол, фенотерол, изадрин;
Г) Диметилксантины - эуфиллин, теофиллин.

2. Средства, препятствующие взаимодействию свободного гистамина с чувствительными к нему тканевыми рецепторами: противогистаминные средства, блокаторы гистаминовых H1-рецепторов – димедрол, дипразин.

3. Средства, устраняющие общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока:

А) Адреномиметики – адреналина гидрохлорид, изадрин, сальбутамол, фенотерол;

Б) Средства, блокирующие M-холинорецепторы – атропина сульфат, метацин, ипратропия бромид;

В) Препараты антилейкотриенового действия – зилеутон, зафирлукаст, монтелукаст;

Г) Бронхолитики миотропного действия – эуфиллин, теофиллин.

4. Средства, уменьшающие повреждение тканей:

А) Глюкокортикоиды – дексаметазон, триамцинолон, беклометазона дипропионат.

При гиперчувствительности замедленного типа применяют две группы препаратов:

А) Средства, подавляющие иммуногенез – глюкокортикоиды, циклоспорин, таクロлиムус, цитотоксические средства (азотиоприн, метотрексат).

Б) Средства, уменьшающие повреждение тканей, - стероидные противовоспалительные средства (дексаметазон, триамцинолон) и нестероидные противовоспалительные (диклофенак натрий, ибuproфен).

3.1. Средства, применяемые при аллергических реакциях (гиперчувствительности) немедленного типа

3.1.1. Средства, препятствующие высвобождению из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ

Кромолин-натрий (кромогликат натрия, инталь, ифирал, кропоз) – производное кромоглициевой кислоты. Препарат стабилизирует клеточные мембранны, препятствует входению в тучные клетки ионов кальция и последующей дегрануляции, уменьшается выход в кровь гистамина, лейкотриенов, брадикинина, серотонина и других биологически активных веществ.

При ингаляционном использовании эффект развивается через 2-4 недели. Применяется для профилактики приступов бронхиальной астмы, астматического бронхита. При пищевой аллергии назначается внутрь. Действие развивается через 2-6 недель. Кромолин-натрий применяется при аллергическом рините в виде спрея для носа, при аллергическом конъюнктивите (глазные капли). Профилактический эффект развивается через несколько дней или недель.

При длительном применении препарата больными бронхиальной астмой урежаются и облегчаются приступы, уменьшается потребность в бронхорасширяющих средствах и глюкокортикоидах. Для купирования острых приступов не применяют. Наиболее эффективен препарат у больных молодого возраста, у которых ещё не развились хронические изменения в лёгких. Действие препарата наиболее выражены при атопической форме бронхиальной астмы, но эффект наблюдается и при инфекционно-аллергической форме заболевания, астматическом бронхите, пневмосклерозе с приступами удушья.

Кромолин-натрий назначается ингаляционно в виде аэрозоля, в виде порошка (в капсулах для ингаляции) с помощью специального карманного турбоингалятора и в виде раствора посредством небулайзера. Внутрь применяется в капсулах (налкром). Глазные капли (ифирал, кromo, кромогексал, оптикор). Интраназальный спрей (кromo, кромоглин, кромогексал, кромосол, ломусол).

Препарат можно назначать совместно с бета-адреномиметиками, теофиллином, глюкокортикоидами.

Возможные побочные эффекты при применении кромолина-натрия: при ингаляции – раздражение слизистой оболочки дыхательных путей, бронхоспазм, фарингит, стоматит, глоссит, диспепсия. При использовании глазных капель – раздражение слизистой глаз в виде отёка, слезотечения, нарушения зрения. При интраназальном введении – раздражение слизистой носа, кашель, нарушение вкуса. При применении внутрь – диспепсия.

Комбинированные препараты:

дитэк (кромолин-натрий + фенотерол) – дозируемый аэрозоль.

интал плюс (кромолин-натрий + сальбутамол) – дозируемый аэрозоль.

Недокромил-натрий (тайпед) близок по действию к кромолину-натрию. Вводится ингаляционно. Применяется для профилактики и лечения разных форм бронхиальной астмы, астматических бронхитов, приступов бронхоспазма, вызванных холодом, физической нагрузкой, атмосферными загрязнениями и др. Препарат улучшает ночную симптоматику у больных с бронхоспастическими реакциями и уменьшает потребность в бронходилататорах.

Недокромил назначается в виде глазных капель и назального спрея. Побочные эффекты: кашель, бронхоспазм, диспепсия, головная боль. Препарат противопоказан в возрасте до 12 лет. Потенцирует действие бета-адреностимуляторов, глюкокортикоидов, ипратропия бромида, теофиллина.

Кетотифен (задитен, кетасма).

Стабилизирует тучные клетки и базофилы, уменьшает выход медиаторов аллергии, подавляет сенсибилизацию эозинофилов, предотвращает развитие симптомов гиперреактивности дыхательных путей. Выраженный терапевтический эффект развивается через 6-8 недель.

Препарат неконкурентно блокирует H1-гистаминовые рецепторы. Проходит через ГЭБ и угнетает ЦНС. Проникает в грудное молоко. Кетотифен применяется для предупреждения приступов бронхиальной астмы, аллергических кожных реакций, сенной лихорадки, аллергических ринитов. Частота назначения – 2 раза в день.

Выпускается в капсулах, таблетках, сиропе.

Возможны сухость во рту, повышение аппетита, увеличение массы тела.

Кетотифен иногда оказывает седативное действие и должен с осторожностью назначаться водителям транспорта, операторам и т.д.

Противопоказан при беременности и кормлении грудью.

Олопатадин (опатанол).

Обладает двойным действием: стабилизирует мембранны тучных клеток и уменьшает их дегрануляцию, с другой стороны – выражена антигистаминная активность. Выпускается в глазных каплях и применяется при аллергических конъюнктивитах.

Глюкокортикоиды имеют в качестве компонента их противоаллергического действия способность стабилизировать клеточные мембранны тучных клеток и уменьшать выход в кровь гистамина, лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов и др.

Глюкокортикоиды имеют сложный механизм иммунотропного действия, в котором можно выделить несколько компонентов: противооспалительный, противоаллергический и иммуносупрессивный.

Противооспалительное действие глюкокортикоидов имеет несколько механизмов:

- За счет экспрессии соответствующего гена они стимулируют продукцию липокортинов, естественных ингибиторов фосфолипазы A₂, что приводит к уменьшению продукции в тучных клетках фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов и простагландинов.
- Подавляют синтез ЦОГ-2 (за счет репрессии соответствующего гена), что также приводит к снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления.
- Угнетают синтез межклеточной адгезии, что затрудняет проникновение моноцитов и лейкоцитов в очаг воспаления, что способствует уменьшению воспалительной реакции, препятствует развитию гиперреактивности бронхов и возникновению бронхоспазма.

Глюкокортикоиды оказывают **иммуносупрессивное действие**, угнетая продукцию ИЛ (за счет репрессии соответствующих генов), в том числе ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-4 и др. В связи с этим они подавляют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и препятствуют образованию антител, в том числе IgE.

Глюкокортикоиды оказывают **противоаллергическое действие**, уменьшая количество и сенсибилизацию тучных клеток, препятствуя биосинтезу в тучных клетках цистеиниловых лейкотриенов (за счет активации липокортина-1 и угнетения фосфолипазы A₂). Препараторы стабилизируют мембранны тучных клеток, препятствуя их дегрануляции (рис.11). Это приводит к подавлению аллергической реакции немедленного типа.

Глюкокортикоиды также увеличивают плотность и сенсибилизируют β₂-адренорецепторы бронхов к циркулирующему в крови адреналину, в результате чего они усиливают бронхолитическое действие адреналина.

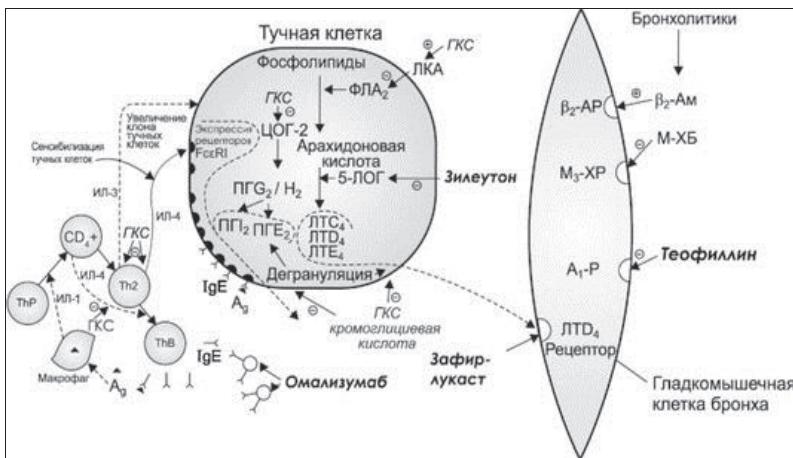


Рис.11. Механизмы действия препаратов, применяемых при бронхоспазме

При тяжелом течении бронхиальной астмы применяются глюкокортикоиды для резорбтивного действия (преднизолон, дексаметазон, бетаметазон и др.). Однако большое количество возникающих при этом побочных эффектов делает целесообразным использование препаратов глюкокортикоидов для ингаляционного введения (табл. 3). К препаратам этой группы относят беклометазон, флутиказон, флунизолид и будесонид. Эти препараты мало всасываются в системный кровоток и имеют высокие показатели пресистемной элиминации, вследствие чего удается избежать побочных эффектов, связанных с их резорбтивным действием. Антиастматическое действие глюкокортикоидов нарастает постепенно при их регулярном применении. Их обычно используют для систематического лечения. В последние годы эти препараты стали выпускаться в порошковых (не содержащих фреона) дозированных аэрозолях, активируемых вдохом.

Таблица 3
Фармакологическая характеристика ингаляционных глюкокортикоидов

Препарат	Местная активность (по сравнению с дексаметазоном, активность которого принята равной 1)	Относительная аффинность связывания с рецептором (по сравнению с дексаметазоном)
Беклометазон	500	13,5
Флунизолид	>100	1,8
Будесонид	1000	9,4
Флутиказон	1000	18

Они эффективны также при аллергических реакциях немедленного типа. Применяют глюкокортикоиды - дексаметазон, триамцинолон, беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат и др., в основном при тяжелых и средней

тяжести аллергических реакциях (анафилактический шок, отёк Квинке, сывороточная болезнь).

Бета-адреномиметики (сальбутамол, фенотерол, изадрин, орципреналина сульфат). Возбуждают бета-адренорецепторы мембран тучных клеток, увеличивают образование аденилатциклазы (цАМФ) с последующим уменьшением содержания в клетках ионов кальция и ослаблением грануляции (рис. 12).

Выход медиаторов аллергии падает. Ослабляется проявление аллергии в фазе патохимической атаки. Уменьшается спазм гладких мышц (бронхи, ЖКТ), проницаемость сосудов, отёк, зуд.

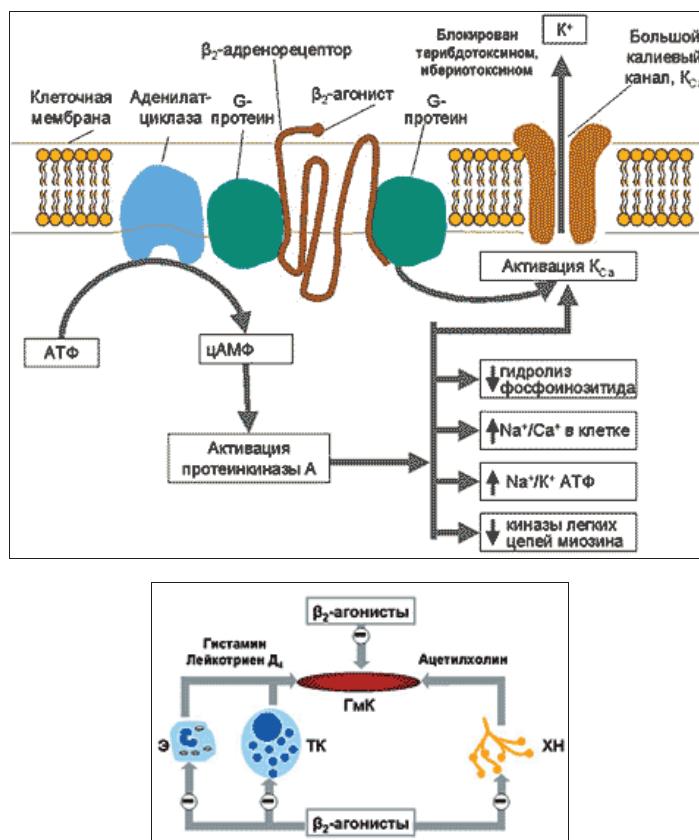


Рис. 12. Механизм действия β_2 -адреномиметиков

Активация β_2 -адренорецепторов:

- вызывает расслабление мышц бронхов;
- блокирует синтез лейкотриенов, интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО)-а тучными клетками и эозинофилами;

- препятствует дегрануляции тучных клеток и эозинофилов, прекращая выделение гистамина;
- снижает проницаемость кровеносных сосудов;
- тормозит секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный клиренс;
- подавляет кашлевой рефлекс.

Таким образом, β_2 -адреностимуляторы обладают некоторой противовоспалительной активностью, и при совместном назначении с ингаляционными глюкокортикоидами и антилейкотриеновыми препаратами они дополняют и усиливают противовоспалительное действие последних.

Классификация β_2 -адреномиметиков (рис. 13; табл. 4):

1. Препараты быстрого и непродолжительного действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин).
2. Препараты медленно развивающегося и продолжительного действия (сальметерол).
3. Препараты быстрого и продолжительного действия (формотерол).

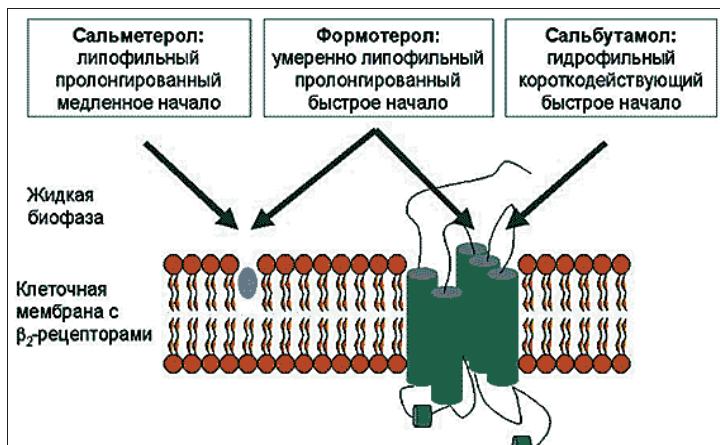


Рис. 13. Особенности действия некоторых β_2 -адреномиметиков

Таблица 4
Сравнительная характеристика β_2 -адреномиметиков

Свойства препаратов	β_2 -адреномиметики				
	Сальбутамол Фенотерол	Формотерол	Сальметерол	Индакатерол	Вилантерол
Липофильность/ гидрофильность	Гидрофильный	промежуточная липофильность	липофильный	промежуточная липофильность	промежуточная липофильность
Свойства агониста	частичный	полный	частичный	полный	полный
Время начала эффекта	1-3 мин	1-3 мин	30 мин	5-30 мин	5-30 мин
Продолжительность действия	3-5 час	12 час	12 час	24 час	>24 час

При тяжелом проявлении аллергии (анафилактический шок) используют и адреномиметики широкого спектра действия – адреналина гидрохлорид, эфедрина гидрохлорид в плане реанимационных мероприятий. Бета-адреномиметики применяются в основном при бронхоспастических состояниях.

Спазмолитики миотропного действия

Неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин, эуфиллин). **Механизм действия** препаратов сводится к блокаде ферментов фосфодиэстеразы III, IV и V типов в гладких мышцах дыхательных путей. В результате этой реакции в миофибриллах увеличивается концентрация цАМФ, что стимулирует работу кальциевого насоса, тем самым снижая концентрацию внутриклеточного кальция. Подавление активности изоферментов фосфодиэстеразы IV типа тормозит высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, в то время как ингибирование изоферментов фосфодиэстеразы III и IV типов подавляет агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, механизм действия теофиллина и эуфиллина на выброс медиаторов из тучных клеток сходен с действием на этот процесс бета-адреномиметиков, последние увеличивают образование в клетках цАМФ, а производные пурина, блокируя фосфодиэстеразу, предотвращают его разрушение. Не исключается и второй механизм. Показано, что теофиллин блокирует аденоzinовые рецепторы и снимает стимулирующие действие аденоцина на выход медиаторов аллергии из тучных клеток (рис. 14.).

Применяются при бронхиальной астме и бронхоспазме различной этиологии.

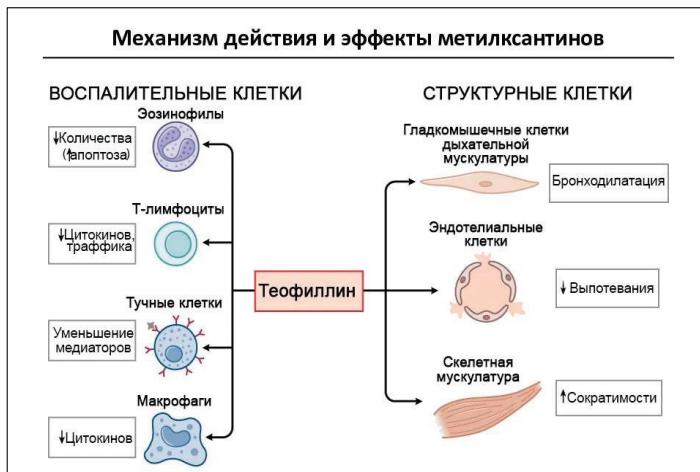


Рис. 14. Механизм действия и эффекты метилксантинов

3.1.2. Средства, препятствующие взаимодействию свободного гистамина с чувствительными к нему тканевыми рецепторами: антигистаминные средства

Биологические свойства гистамина. Гистамин образуется в организме при декарбоксилировании аминокислоты гистидина. Присутствует в организме большинства животных и входит в состав многих ядов животного происхождения, бактерий, растений. Почти во всех тканях основным депо гистамина служат тучные клетки. Концентрация гистамина высока в тех тканях, в которых много тучных клеток: кожа, слизистая бронхов и кишечника. Основным депо гистамина в крови являются базофилы, здесь он образуется и накапливается в секреторных гранулах. Гистамин может синтезироваться в эпидермисе, слизистой желудка, в нейронах ЦНС.

В обычных условиях гистамин находится в организме преимущественно в связанном, неактивном состоянии. При различных патологических состояниях (анафилактический шок, ожоги, обморожения, сенная лихорадка, крапивница и другие аллергические заболевания), а также при поступлении в организм некоторых химических веществ, количество свободного гистамина увеличивается. Либераторами гистамина являются тубокурарин, морфин, полиглюкин и др. Симптомы отравления, возникающего после употребления в пищу несвежей рыбы семейства скомбриевых и кориленовых (например, тунца) связаны с действием гистамина. Бактерии, которые содержатся в рыбе, богатой гистидином, декарбоксилируют его, из-за чего образуется много гистамина. Симптомы отравления (тошнота, рвота, головная боль, приливы и обильное потоотделение) могут развиваться и после употребления красного вина, по-видимому, у лиц с замедленным расщеплением гистамина.

Гистамин является естественным лигандом гистаминовых рецепторов, локализованных в различных органах и тканях.

Выделяют четыре типа H – гистаминовых рецепторов (рис. 15):

H1-гистаминовые рецепторы находятся в гладких мышцах бронхов, кишечника, артерий, век, капиллярах, сердце, нейронах ЦНС;

H2-гистаминовые рецепторы находятся в париетальных клетках слизистой оболочки желудка, сердца, гладких мышц артерий, миометрии, нейронах ЦНС, тучных клетках, базофилах, нейтрофилах, лимфоцитах, жировых клетках;

H3-гистаминовые рецепторы находятся в нейронах ЦНС, желудочно-кишечном тракте, сердечно-сосудистой системе, верхних дыхательных путях;

H4-гистаминовые рецепторы находятся в кишечнике, селезёнке, тимусе, Т-клетках, нейтрофилах, эозинофилах.



Рис. 15. Локализация гистаминовых рецепторов

Главные клетки-мишени при аллергических реакциях немедленного типа – тучные клетки и базофилы (рис. 16, 17). После контакта с антигеном образуются

антитела IgE, которые при помощи высокоаффинных рецепторов прикрепляются к поверхности тучных клеток и базофилов. При повторном поступлении антигена он соединяется с IgE, активируется H1-гистаминовые рецепторы тирозинкиназы, фосфорилируются различные белки, в частности фосфолипаза С, под действием последних образуются инозитолтрифосфат и диацилглицерол, которые вызывают выход ионов кальция из внутриклеточного депо, что запускает экзоцитоз.

Гистаминовые H2-рецепторы связаны с аденилатциклазой. Это проявляется в том, что при возбуждении гистаминовых H2-рецепторов происходит повышение содержания внутриклеточного цАМФ.

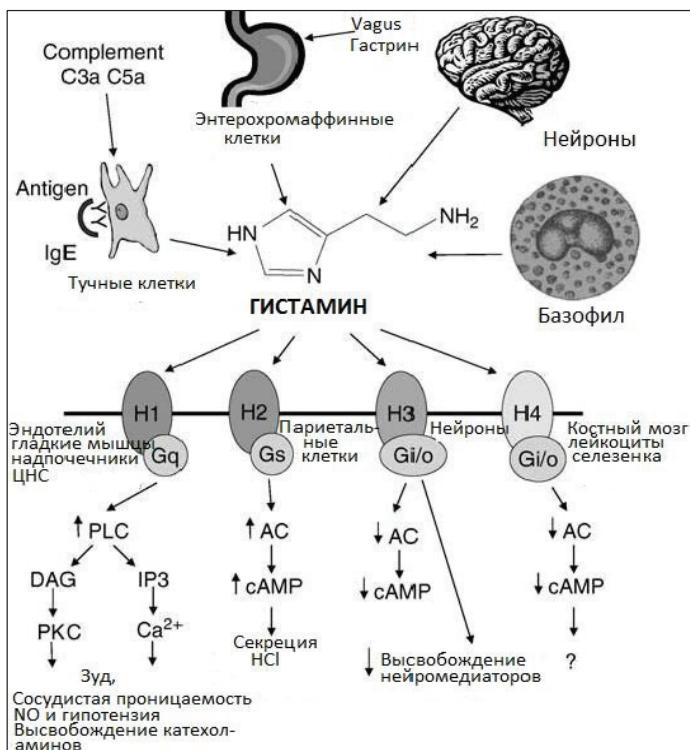


Рис. 16. Локализация и структура гистаминовых рецепторов

Возрастает секреторная активность париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Кроме того, увеличение содержания цАМФ при стимуляции гистамином H2-рецепторов установлено в тучных клетках, базофилах, лимфоцитах, клетках миокарда, жировой ткани, в некоторых отделах ЦНС, ЖКТ, верхних дыхательных путях.

У человека есть два основных пути катаболизма гистамина. Наиболее важный – метилирование ферментом N-метилтрансферазой с образованием N-метилгистамина. Второй путь – окислительное дезаминирование гистаминаазы с

образованием имидазолуксусной кислоты. Указанные метаболиты почти не активны и выводятся с мочой.

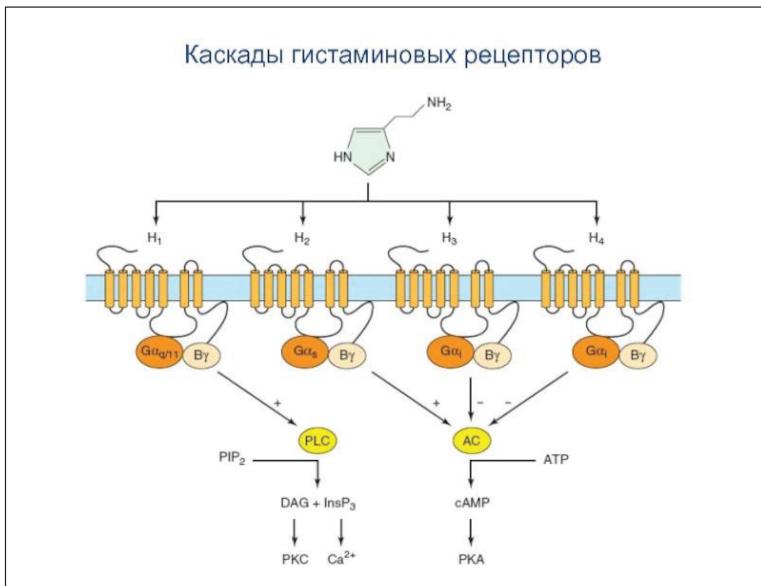


Рис. 17. Каскады гистаминовых рецепторов

Фармакодинамика гистамина

Гладкие мышцы бронхов: гистамин за счёт влияния на H₁-гистаминовые рецепторы вызывает сокращения гладких мышц. При бронхиальной астме и некоторых других заболеваниях лёгких, гистамин вызывает выраженный бронхоспазм уже в малых дозах, тогда как у здоровых людей чувствительность к гистамину гораздо меньше.

Гладкие мышцы кишечника: обычно сокращаются, однако разные отделы кишечника могут реагировать не одинаково. Не действует на гладкие мышцы мочевого и желчного пузыря.

Мышцы матки: большие дозы вызывают учащение и увеличение амплитуды сокращений миометрия (H₁-гистаминовые рецепторы), а физиологические концентрации или небольшие дозы приводят к урежению и снижению амплитуды сокращений (H₂-гистаминорецепторы).

Сердце: гистамин усиливает сократимость предсердий, желудочеков, повышает ЧСС (H₁-гистаминовые рецепторы), угнетает атриовентрикулярную проводимость, может вызывать аритмии за счёт повышения автоматизма.

Гладкие мышцы артериальных сосудов: расширение сосудов – характерное действие гистамина. Оно опосредовано H₁-и H₂-гистаминовыми рецепторами, присутствующими почти во всех артериолах. H₁-рецепторы обладают более высоким сродством к гистамину; их активация приводит к быстрому и кратковременному расширению сосудов. При активации H₂-рецепторов эффект развивается медленнее,

но длится дольше. H1-рецепторы расположены на эндотелиальных клетках, а H2-рецепторы на гладкомышечных клетках.

Проницаемость сосудов микроциркуляторного русла усиливается. Этот классический эффект гистамина приводит к выходу белков жидкости из сосудистого русла через стенку мелких сосудов, что сопровождается отёками, повышением объема лимфы и содержанием в ней белка. Важная роль в повышении проницаемости сосудов принадлежит H1-гистаминовым рецепторам. Установлено, что в механизме повышения проницаемости имеет значение сокращение эндотелиальных клеток, увеличение расстояния между клетками, из-за чего обнажается базальная мембрана, свободно проницаемая для жидкости и белков плазмы. Через образовавшие промежутки могут выходить форменные элементы крови.

Экзокринные железы: гистамин регулирует секрецию соляной кислоты в желудке за счёт стимуляции H2-гистаминовых рецепторов.

Нервные окончания: гистамин раздражает чувствительные нервные окончания, и его секреция в эпидермисе вызывает зуд, а в дерме – боль, иногда вместе с зудом. Действие гистамина на нервные окончания опосредованно в основном H1-гистаминовыми рецепторами.

Кожные реакции: при внутрикожном введении через несколько секунд на месте инъекции гистамина развивается покраснение, местный отёк, появляется чувство зуда и боли. В основе этих симптомов лежат местные реакции – расширение капилляров, увеличение сосудистой проницаемости и раздражение чувствительных нервных окончаний. Эти эффекты связаны в основном с возбуждением H1-гистаминовых рецепторов.

Противогистаминные средства

Противогистаминные средства, применяемые при аллергических реакциях, блокируют в основном H1-гистаминовые рецепторы (рис. 18). Они не влияют на синтез, освобождение гистамина. Блокируя H1-гистаминовые рецепторы, препараты снижают эффекты гистамина на органы и ткани по механизму конкурентного antagonизма. Они препятствуют развитию бронхоспазма, спазма кишечника, предупреждают или снимают реакцию расширения сосудов, повышение проницаемости, развитие отёка, зуда, ослабляют влияние гистамина на сердце и ЦНС. Не влияют на секрецию желез желудка.

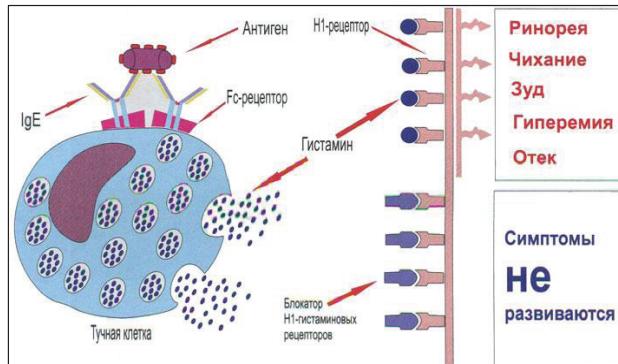


Рис. 18. Механизм действия H1-гистаминоблокаторов

Классификация

- **Антигистаминные препараты 1-го поколения**



- Дифенгидрамин (димедрол)
- Клемастин (тавегила)
- Хлоропирамин (супрастин)
- Мебгидролин (аназолин)
- Квифенадин (фенкарол)
- Прометазин (липразин, пипольфен)
- Гидроксизин (атаракс)
- Ципротептадин (перитол)
- Тримепразин (терален)

(Н е избирательного действия, седативные)

- **Антигистаминные препараты 2-го поколения**



- Акривастин (семпрекс)
- Астемизол (гисманал)
- Диметинден (фенистил)
- Оксатомид (тинсет)
- Терфенадин (бронал, гистадин)
- Азеластин (аллергодил)
- Левокабастин (гистимет)
- Мизоластин
- Лоратадин (кларитин)
- Эпинастин (алезон)
- Эбастин (кестин)
- Бамилирин (совентол)
- Цетиризин (зиртек)
- Рупатадин (рупафин)

Пролекарства

- **Антигистаминные препараты 3-го поколения**

- Фексофенадин (телфаст)
- Левоцетиризин (ксизал)
- Дезлоратадин (эриус)
- Норастемизол (сепракор)
- Карэбастин



Активные метаболиты или изомеры

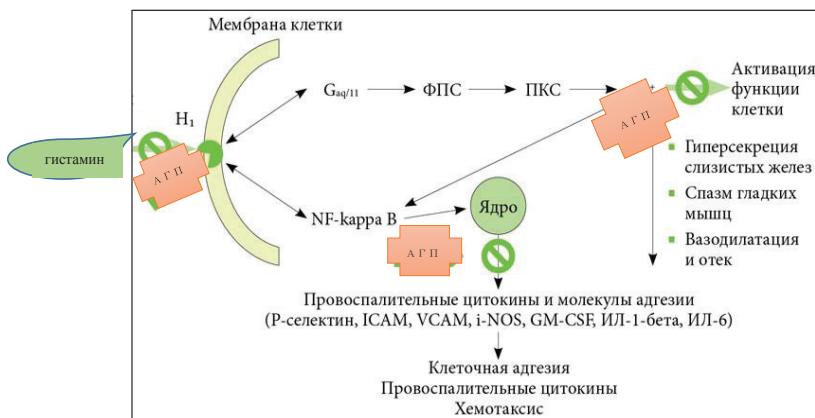
Рис. 19. Классификация блокаторов H1-рецепторов

Сродство H1-гистаминовых рецепторов к гистамину больше, чем к препаратам, поэтому они не вытесняют медиатор из связи с рецептором полностью. Поэтому наиболее эффективно профилактическое применение противогистаминных препаратов.

Логично выделить несколько поколений противогистаминных препаратов (рис. 19).

Противогистаминные препараты 1-го поколения

Первые лекарственные средства, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы, были внедрены в клиническую практику в конце 1940-х гг. Они ослабляют вызываемые гистамином гипотензию, спазмы гладкой мускулатуры, уменьшают проницаемость капилляров, препятствуют развитию гистаминового отёка, гиперемии, зуда и, таким образом, предупреждают развитие и облегчают течение аллергических реакций (рис. 20). Так как гистамин по структуре частично имеет сходство с другими физиологически активными веществами – адреналином, серотонином, ацетилхолином, дофамином, то блокаторы H1-гистаминовых рецепторов в той или иной степени проявляют холинолитические, альфа-адренолитические свойства.



АГП – антигистаминный препарат; ИЛ – интерлейкин; ФЛС – фосфолипаза С; ПКС – протеинкиназа С; ICAM – intercellular adhesion molecule, молекула межклеточной адгезии; iNOS – inducible nitric oxide synthase, индуцируемая синтаза оксида азота; VCAM – vascular cell adhesion molecule, молекула адгезии сосудистого эндотелия; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Рис. 20. Механизм действия H1-гистаминонблокаторов

Противогистаминные препараты первого поколения хорошо растворимы в жирах, чем облегчается проникновение через гематоэнцефалический барьер и связывание с H1-гистаминовыми рецепторами ЦНС. Возникает седативное, снотворное действие. Они потенцируют эффект наркозных средств, анальгетиков, местных анестетиков. За счёт блокады других рецепторов возникает противоречивое, противопаркинсоническое действие, ослабляются проявления мигрени, укачивания.

Препараты действуют быстро и коротко, большинство их назначают 4 раза в сутки. При длительном применении возникает резистентность.

Сопутствующие фармакологические эффекты могут быть и нежелательными. Например, седативное действие, сопровождающееся вялостью, головокружением,

нарушением координации движений, понижением концентрации внимания, ограничивает амбулаторное использование некоторых противогистаминных препаратов, особенно у пациентов, работа которых требует быстрой и координированной умственной и физической реакции. Наличие у большинства из этих средств холинолитического воздействия обуславливает сухость слизистых оболочек, предрасполагает к ухудшению зрения и мочеиспускания, дисфункций ЖКТ. Атропиноподобное действие может усилить обструкцию при бронхиальной астме, астматическом статусе в связи с увеличением вязкости мокроты, вызвать обострение глаукомы за счёт повышения внутриглазного давления, ухудшения состояния приadenome предстательной железы.

У некоторых пациентов отмечается необычная реакция на препараты. Так, у детей часто возникает не седативное действие, а психомоторное возбуждение. Указанный эффект может быть и у взрослых при длительном применении препаратов в больших дозах.

Несмотря на перечисленные недостатки, историческая известность препаратов, их низкая стоимость, определяют достаточно широкое использование противогистаминных препаратов первого поколения в настоящее время, как для лечения аллергических состояний, так и многих других заболеваний. Многие препараты входят в состав комбинированных лекарственных форм.

Димедрол (дифенгидрамин). Является одним из первых противогистаминных препаратов, нашедших широкое применение в медицинской практике с 1950-х годов. Оказывает выраженное противогистаминное действие, расслабляет гладкую мускулатуру, оказывает местноанестезирующее действие. Важной особенностью димедрола является его седативное действие, в соответствующих дозах он оказывает снотворный эффект. В механизме действия димедрола на ЦНС имеет значение блокада H3-гистаминовых рецепторов мозга и его центральная холиноблокирующая активность.

При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается, проникает через ГЭБ, разрушается в печени, метаболиты выводятся почками. Длительность действия 4-6 часов. Димедрол применяется при лечении крапивницы, сенной лихорадки, сывороточной болезни, геморрагического васкулита, вазомоторного насморка, ангионевротического отёка, зудящих дерматозов, острого иридоцикита, аллергического конъюнктивита и других аллергических заболеваний; при лекарственной аллергии, лучевой болезни. При бронхиальной астме димедрол малозэффективен, его применяют в составе комплексной терапии. Назначают при морской, воздушной болезни, рвоте беременных, синдроме Меньера. Димедрол применяют в качестве успокаивающего и снотворного средства самостоятельно и в сочетании с другими снотворными. Входит в состав литических смесей в анестезиологической практике.

Димедрол назначается внутрь, внутримышечно, внутривенно, местно, ректально. Подкожно не вводят из-за раздражающего действия.

В связи с его местноанестезирующим действием при приеме препарата внутрь отмечается кратковременное онемение языка, десен. Возможна сухость во рту, тошнота. В связи с влиянием на ЦНС могут возникнуть сонливость и общая слабость.

Препарат противопоказан при закрытоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы, беременности и кормлении грудью. Из-за седативного и снотворного действия димедрол нельзя назначать во время работы водителям транспорта и другим лицам, где деятельность требует быстрой психической двигательной реакции.

Тавегил (клемастин). По строению и фармакологическим свойством близок к димедролу, но более активен и действует более продолжительно (8-12 часов) после однократного приема. Оказывает умеренное седативное действие. Применяется при

зудящих дерматозах, отеке Квинке, лекарственных и пищевых аллергиях, аллергическом рините и конъюнктивите, при анафилактическом шоке, агионевротическом отёке. Побочные эффекты возникают редко. Возможны сонливость, головная боль, тошнота, рвота, сухость во рту, запор.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата лицам, чья работа требует психической и физической деятельности. В процессе лечения нельзя принимать алкогольные напитки. Противопоказан при гипертрофии предстательной железы, закрытоугольной глаукоме, при беременности и кормлении грудью. Выпускается в таблетках, в сиропе, в ампулах. Инъекционная форма позволяет использовать его как препарат экстренной помощи.

Супрастин (хлоропирамин). Обладает противогистаминной, антихолинергической, миотропной, спазмолитической активностью. Оказывает седативное действие, ослабляет судороги.

При приеме внутрь всасывается быстро и полностью, проникает через ГЭБ, подвергается биотрансформации в печени, выводится из организма с мочой и фекалиями. Назначается при аллергических дерматозах (крапивница, экзема, дерматит), аллергическом рините и конъюнктивите, сенной лихорадке, отеке Квинке, медикаментозных аллергиях, в начальной стадии бронхиальной астмы.

Применяют внутрь, внутримышечно, внутривенно.

Побочные эффекты: сонливость, слабость, нарушение координации движения, снижение скорости реакции, сухость во рту, диспепсия. Меры предосторожности такие же, как и при применении димедрола. Усиливает действие наркотических анальгетиков, снотворных, седативных средств, алкоголя. Выпускается в таблетках и ампулах.

Дипразин (пипольфен). Является производным фенотиазина, по строению и, частично, по фармакологическим свойствам близок к аминазину. Наиболее важные особенности дипразина – его высокая противогистаминная активность. Обладает альфа-адреноблокирующим действием. Усиливает влияние средств для наркоза, снотворных, анальгетиков, местноанестезирующих средств. Отличается выраженным седативным действием на ЦНС, понижает температуру тела, предупреждает и успокаивает рвоту. Обладает умеренным периферическим и центральным холиноблокирующим действием. Применяется при лечении аллергических заболеваний (крапивнице, сывороточной болезни, сенной лихорадке), при вазомоторных и аллергический ринитах, ревматизме с выраженным аллергическим компонентом, лекарственной аллергии, зудящих дерматозах, болезни Меньера, морской и воздушной болезни.

В анестзиологии дипразин используется как один из компонентов литических смесей, применяемых для потенцированного наркоза и гипотермии, предупреждения и уменьшения осложнений во время операций и в послеоперационном периоде. Назначают также для потенцирования анальгетиков, местных анестетиков, в качестве противорвотного средства.

Назначают внутрь, внутримышечно, внутривенно.

Дипразин хорошо переносится. В отдельных случаях вызывает сонливость, сухость во рту, тошноту, рвоту, запор, холестаз, паралич аккомодации, агранулоцитоз. При внутривенном введении резко снижает АД. При внутримышечном введении могут возникнуть болезненные инфильтраты.

Во время лечения нельзя употреблять алкогольные напитки. Препарат противопоказан при аденоме предстательной железы, закрытоугольной глаукоме, беременности, кормлении грудью, в пожилом возрасте, при вождении транспорта.

Выпускается в таблетках, драже, ампулах. При работе с дипразином могут возникнуть дерматиты и раздражение слизистых оболочек.

Диазолин (мебгидролин). Является препаратом длительного действия (24 ч). Практически не оказывает угнетающего действия на ЦНС, не обладает седативным и снотворным действиями, хорошо переносится пациентами. Отличается малой токсичностью, практически не оказывает побочного действия. Применяется для лечения различных аллергических заболеваний (крапивница, отёк Квинке, аллергия дерматозы с выраженным кожаным зудом, при аллергических ринитах и конъюнктивитах).

Препарат выпускается в таблетках и драже и назначается внутрь. В отдельных случаях возникает раздражение слизистой оболочки желудка, головокружение, нечеткость зрительного восприятия, задержка мочеиспускания.

Фенкарол (квиленадин). Является оригинальным отечественным блокатором H1-гистаминовых рецепторов первого поколения, не оказывающего выраженного угнетающего влияние на ЦНС. Обладает низкой липофильностью и плохо проникает через ГЭБ. Фенкарол уменьшает содержание гистамина в тканях за счёт стимуляции фермента гистаминазы, который разрушает гистамин. Не обладает альфа-адреноблокирующей и холиноблокирующей активностью. Фенкарол эффективен при различных аллергических заболеваниях - поллинозах, крапивнице, анионевротическом отёке Квинке, ринитах, конъюнктивитах, экземе, нейродерматитах, кожном зуде, лекарственных аллергиях и др.

Назначают внутрь. Препарат хорошо переносится. В отдельных случаях возможна сухость в ротовой полости, диспепсия.

В связи с отсутствием выраженного седативного эффекта фенкарол можно назначать лицам, чья деятельность требует быстрой физической и психической реакции. Препарат не рекомендуется назначать беременным до трёх месяцев. Выпускается в таблетках.

Противогистаминные препараты 2-го поколения

Достоинствами данных лекарственных средств является отсутствие седативного действия из-за низкой липофильности и, соответственно, плохого проникновения через ГЭБ. Препараты не влияют на внимание, память, бдительность, скорость реакции. Это позволяет использовать их у больных, профессии которых связаны с повышенной функцией внимания (водителей, операторов, диспетчеров).

Отличаются высокой степенью аффинности к H1-гистаминовым рецепторам. Отсутствует холинолитическая и адренолитическая активность. Лечебный эффект наступает быстро – через 0,5 – 1 ч за счёт хорошего всасывание из ЖКТ. Действуют ч, принимаются в день однократно. При длительном применении препаратов резистентности не возникает.

Препараты назначают с осторожностью при почечной и печёночной недостаточности лицам пожилого возраста. Во время их приема противопоказано употребление алкоголя. Выявлено кардиотокическое действие препаратов астемизола (гисманал), терфенадина (гистадин), которые были запрещены к применению в России. Они способны блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, удлинять интервал Q-T, нарушать ритм сердца.

Лоратадин (кларитин). Селективно блокирует H1-гистаминовые рецепторы, предотвращает действие гистамина на органы и ткани. Продолжительность действия - 24 ч. Препарат оказывает противоздунное и антиэксудативное действие. Уменьшает проницаемость капилляров, ослабляет эритему, тормозит эксудацию. Отличительной особенностью лоратадина является отсутствие выраженного седативного действия. Не проникает через ГЭБ. Подвергается биотрансформации в печени. Не потенцирует действие алкоголя.

Ларатадин применяется для лечения аллергических ринитов, конъюнктивитов, крапивницы, отёка Квинке, зудящих дерматозов и др.

Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях возникает сухость во рту, тошнота, рвота, повышение аппетита, потливость, артрит, миалгия, гиперкинезы. Не рекомендуют прием препарата при беременности. Выпускается в таблетках, сиропе, супспензии.

Цетиризин (зиртек). Антагонист H1-гистаминовых рецепторов длительного действия (24 ч). Хорошо всасывается при энтеральном введении. Применяется при сезонных и хронических аллергических ринитах, конъюнктивитах, дерматозах, крапивнице и отеке Квинке. Вызывает маловыраженное M-холиноблокирующее и седативное действие.

Побочные эффекты развиваются редко. Иногда возникает сонливость, головная боль, головокружение, сухость во рту, диспепсия.

Препарат противопоказан при беременности и кормлении грудью. Выпускается в таблетках, в растворе для приема внутрь.

Азеластин (аллергодил). Блокирует H1-гистаминовые рецепторы и тормозит дегрануляцию тучных клеток. Препарат длительного действия (24 ч). Применяется при аллергическом рините и конъюнктивите.

Назначается внутрь, в виде назального спрея, глазных капель.

Возможны побочные эффекты: при использовании интраназального спрея – сухость и раздражение слизистой носа, носовые кровотечения и нарушение вкуса; при применении глазных капель – раздражение конъюнктивы и горький привкус во рту.

Противопоказан при беременности и при кормлении грудью, в возрасте до 4 лет (глазные капли) и до 6 лет (интраназальный спрей).

Акривастин (семпрекс). Блокирует H1-гистаминовые рецепторы. Оказывает слабое антихолинергическое и седативное действие. Плохо проникает через ГЭБ, выводится почками в неизменном виде. Отсутствует кумуляция.

Применяется при аллергическом рините, конъюнктивите, крапивнице и других аллергодерматозах. Акривастин может быть использован для купирования острых аллергических реакций, так как его действие развивается через 20 – 30 мин после приема. После чего эффект длится 12 ч. Выпускается в капсулах, назначается внутрь. Редко возникает сонливость, снижается скорость реакции. Противопоказано при беременности, кормлении грудью, детям в возрасте до 12 лет.

Эбастин (кестин). Блокиратор H1-гистаминовых рецепторов длительного действия. Не обладает антихолинергической активностью. Не оказывает выраженного седативного действия.

После приема внутрь действие развивается быстро (через 1 ч), сохраняется 48 ч, после отмены препарата активность сохраняется 72 ч за счёт образования активного метаболита. Препарат не проникает через ГЭБ, разрушается в печени, выводится почками.

Применяется эбастин при аллергическом рините и конъюнктивите, хронической крапивнице.

Побочные эффекты – головная боль, сонливость, сухость во рту, диспепсия, бессонница, астенический синдром.

Эбастин противопоказан при беременности, кормлении грудью, детям в возрасте до 12 лет. Выпускается в таблетках.

Диметинден (фенистил), балистин (совентол) в виде геля предназначены для использования при аллергических поражениях кожи, сопровождающихся зудом, при укусах насекомых, обморожениях, солнечных и термических ожогах.

Противогистаминные препараты 3-го поколения

Противогистаминные препараты 3-го поколения отличаются высоким сродством к H1-гистаминовым рецепторам, аффинитет в два раза выше, чем у предшественников. Антиаллергический эффект препаратов значительно выше антигистаминного, так как они стабилизируют тучные клетки и другие клетки, вовлекаются в аллергический ответ, угнетают секрецию и выход медиаторов аллергии. Препараты этой группы не влияют на адreno- и холинорецепторы, не проникают через ГЭБ, не действуют на ЦНС. Они эффективно устраняют заложенность носа, слезотечение, чихание, бронхоспазм. После приема внутрь их действие развивается спустя 1 ч, максимально через 3 - 7 ч после приема. Они обладают продолжительным фармакологическим эффектом (24 ч). Отсутствие выраженного седативного действия улучшает качественное состояние пациентов, принимавших противогистаминные препараты нового поколения.

Фексофенадин (тэлфаст). Это метаболит терфенадина, по действию близок к нему. Избирательно блокирует H1-гистаминовые рецепторы. С другой стороны, стабилизирует мембранны тучных клеток, то есть препятствует высвобождению гистамина и других медиаторов аллергии. Не оказывает влияние на ЦНС.

Быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Противогистаминный эффект развивается через 1 ч после приема, достигает максимума через 2-3 ч и продолжается до 12 ч. Выделяется из организма преимущественно с фекалиями в неизменном виде.

Фексофенадин применяют при аллергических ринитах, сезонной лихорадке, крапивнице и других аллергических заболеваниях.

Побочные эффекты: слабость, головокружение, диспепсия - возникают редко. Не оказывает кардиотоксического действия. Выпускается в таблетках.

Левоцетиризин (ксизал). Блокатор H1-гистаминовых рецепторов для местного применения. Назначают при аллергическом рините и конъюнктивите.

Выпускают в глазных каплях, каплях для носа, в виде назального спрея.

Возможные побочные эффекты: раздражения конъюнктивы и слизистой носа, нарушение зрения, головная боль, головокружение, сонливость, кашель, миалгия.

Препарат противопоказан при беременности и детям до 12 лет.

Дезпоратадин (эриус). Длительно действующий антигистаминный препарат, обладающий селективным антагонистическим действием на периферические H1-гистаминовые рецепторы. Не проникает через ГЭБ. Оказывает выраженное антигистаминное, противоаллергическое, противовоспалительное действие. Не влияет на сердечно-сосудистую систему.

Применение препарата приводит к уменьшению чихания, зуда, заложенности носа. Оказывает выраженный положительный эффект у детей. Эффективен при крапивнице.

Выпускается в таблетках, сиропе.

Краткая характеристика противогистаминных препаратов в целом как антиаллергических средств

1. Препараты применяются при аллергических поражениях кожи и слизистых оболочек: крапивнице, анионевротическом отёке, сенной лихорадке, ринитах, конъюнктивитах. Их назначают при травмах кожи и слизистых оболочек, ожогах, обморожениях, отеке Квинке. Они мало эффективны при бронхиальной астме и анафилактическом шоке, так как они устраняют действие только гистамина и не влияют на действие других медиаторов – лейкотриенов, брадикинина, простагландинов и других. В то же время они применяются как седативные, снотворные, потенцирующие средства премедикации перед наркозом, операциями, при

болевых реакциях, при паркинсонизме, хорее, рвоте, вестибулярных расстройствах (морская, воздушная болезнь).

2. Не влияют на иммунологическую fazу аллергических реакций.

3. Оказывают относительно позднее влияние на патогенез аллергических реакций.

Препараты 1-го поколения оказывают кратковременный противоаллергический эффект.

5. Невозможность применения при беременности, кормлении грудью, в детском возрасте.

6. Наличие разнообразных побочных эффектов у большой группы препаратов. Важно помнить о безопасности противогистаминных препаратов.

3.1.3. Средства, устраниющие общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока

A) Адреномиметики

Адреналина гидрохлорид применяют для купирования анафилактического шока - тяжелой аллергической реакции немедленного типа - в ответ на парентеральное введение лекарственных средств, сывороток, белковых препаратов или на укусы насекомых. У больных резко падает АД, они теряют сознание, развивается бронхоспазм, сердечная недостаточность, отёк гортани, лёгких, спазм мышц ЖКТ, рвота, непроизвольное мочеиспускание. Высокая вероятность летального исхода. Адреналин, как адреностимулятор, вводится подкожно и внутривенно. При этом при внутривенном введении повышается АД (преимущественное возбуждение α1-адренорецепторов), стимулируется работа сердца (преимущественное возбуждение β1-адренорецепторов). За счет возбуждения β2 – адренорецепторов снижается спазмы мышц бронхов, уменьшается отек слизистой бронхов, гортани. Прекращается рвота, боли в животе, восстанавливается сознание.

Заслуживает анализ действия адреналина на проходимость дыхательных путей:
1. Препарат активирует β2 – адренорецепторы бронхов, стимулирует аденилатциклазу, увеличивается распад АТФ и образования цАМФ. В результате накопления в мышечных клетках цАМФ в них падает концентрация ионов кальция, что и приводит к расслаблению мышц бронхов.

Одновременно за счёт стимуляции β2-адренорецепторов тучных клеток активируется аденилатциклаза, накапливается цАМФ, уменьшается содержание ионов кальция, что и приводит к ослаблению дегрануляции и снижению выхода в кровь медиаторов аллергии – гистамина, брадикинина, простагландинов, и других БАВ, вызывающих спазм мышц, увеличение проницаемости сосудов, отек тканей.

3. Адреналин за счёт стимуляции α1-адренорецепторов сосудов слизистой оболочки, вызывает их сужение, что способствует уменьшению отёка слизистой оболочки бронхов, гортани.

4. Уменьшается гиперпродукция слизи в бронхиальном дереве.

Действие адреналина при парентеральном введении кратковременно: 10 – 20 мин. Препарат можно применять при ангионевротическом отёке, для купирования бронхоспазма при бронхиальной астме другой этиологии.

Из побочных эффектов возможны тахикардия, аритмия, выраженное прессорное действие.

В качестве бронхолитика иногда используют эфедрина гидрохлорид (α и β - адреномиметик непрямого действия).

По активности он слабее адреналина, но действует более продолжительно. Применяется обычно с профилактической целью. В связи с большей стойкостью

эффективен при введении внутрь и удобен для применения в виде курсового лечения при аллергических заболеваниях.

Побочные эффекты сходны с адреналином, но выражены не так резко. Стимулирует ЦНС, развивается лекарственная зависимость.

Для лечения и купирования бронхоспастических состояний применяются и β_1 , β_2 -адреномиметики (рис. 21).

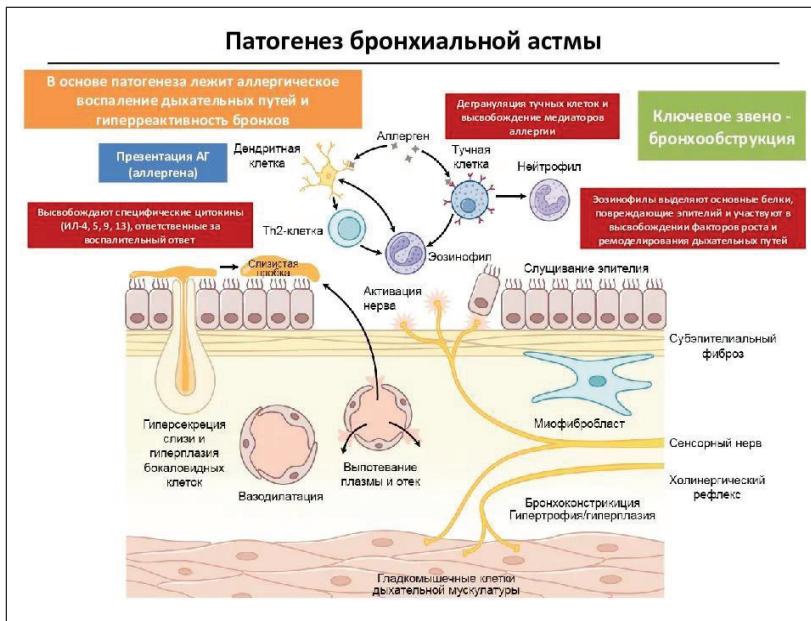


Рис. 21. Патогенез бронхиальной астмы

Одним из таких препаратов является **изадрин** (**изопреналина гидрохлорид, новодрин, эуспиран**). Он одновременно стимулирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Возбуждая β_2 -адренорецепторы мышц бронхов, препарат оказывает выраженное бронхорасширяющее действие по такому же механизму, как адреналин.

Изадрин находит применение для купирования приступов бронхиальной астмы, а также при астматических и эмфизематозных бронхитах, пневмосклерозе и иных заболеваниях, сопровождающихся ухудшением бронхиальной проходимости. Назначается препарат в качестве бронхорасширяющего средства в виде ингаляции и в таблетках для рассасывания в полости рта. После ингаляции действует через 1-2 мин и продолжительность эффекта 1-2 ч.

Изадрин стимулирует одновременно и β_1 -адренорецепторы сердца, вызывает учащение и усиление сердечных сокращений. Препарат отличается от других адреномиметиков неизбирательностью действия, тем, что он не повышает АД и в меньшей степени способен вызвать нарушения ритма сердца. Применяется при некоторых формах кардиогенного шока (с понижением сердечного выброса), брадикардии, нарушении атриовентрикулярной проводимости.

Механизм действия β_2 -адреномиметиков

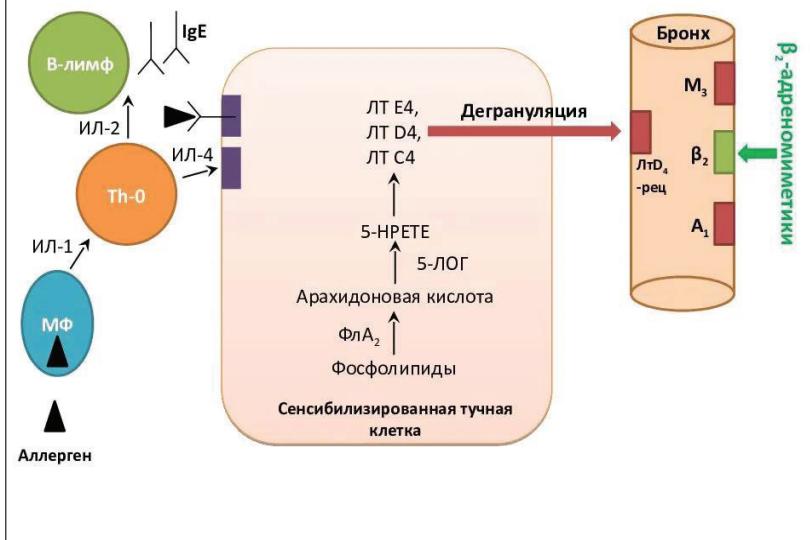


Рис. 22. Механизм действия β_2 -адреномиметиков

Побочные эффекты: тахикардия, аритмия, тошнота, трепор рук, сухость во рту, ослабление деятельности матки (при родах). Возможно привыкание, деструкция мерцательного эпителия, ухудшение дренажных функций.

Орципреналина сульфат (Алупент, Астиопент). Является стимулятором β_1 , β_2 -адренорецепторов, по сравнению с изадрином более избирательно действует на β_2 -адренорецепторы бронхов, чем сердца и сосудов (β_1 -адреномиметический эффект), то есть в меньшей степени вызывает тахикардию.

Оказывает более продолжительное бронхорасширяющее действие, чем изадрин. После ингаляции орципреналина эффект наступает через 10-12 мин, достигает максимума через 1 ч и продолжается до 4-5 ч.

Применяется при бронхиальной астме, хроническом астматическом бронхите, пневмосклерозе, эмфиземе лёгких, а также при нарушении атриовентрикулярной проводимости. Орципреналин используется при угрозе преждевременных родов.

Назначается в виде ингаляции, парентерально, внутрь. Орципреналин хорошо переносится, но возможны такие же побочные эффекты, как и у изадрина.

Выпускается в виде дозированного аэрозоля в баллончиках, в ампулах, таблетках.

В настоящее время при бронхоспазмах чаще всего применяют препараты избирательного β_2 -адреномиметического действия. Они удобны в применении, вводятся ингаляционно, имеют короткий латентный период (несколько мин) и высокую эффективность, способствуют отделению мокроты (рис. 22).

Бронхолитическое действие развивается через 2-5 мин, достигает максимума через 40-60 мин, продолжается эффект 4-6-24 ч. Препараты выпускаются в аэрозолях

для ингаляций, в порошках, растворах для ингаляций, таблетках, сиропе, в ампулах. Следовательно, их можно назначать как для купирования приступов бронхоспазма, так и для лечения и профилактики этого состояния.

Б) Средства, блокирующие M-холинорецепторы

M-холиноблокаторы уступают по активности β_2 -адреномиметикам. Причин несколько. Во-первых, распределение M-холинорецепторов в бронхиальном дереве таково, что чем дистальнее расположен бронх, тем меньше в нем M-холинорецепторов. Следовательно, M-холиноблокаторы мало устраниют спазм мелких бронхов. Во-вторых, снижение тонауса бронхов является результатом блокады M3-холинорецепторов гладкомышечных клеток бронхов, в то же время на пресинаптических мембранах холинергических синапсов находятся M2-холинорецепторы, блокада которых приводит к усилению выделения ацетилхолина в синаптическую щель. При повышении концентрации ацетилхолина в синаптической щели ослабевает блокада M3-холинорецепторов. В-третьих, M-холиноблокаторы уменьшают секрецию бронхиальных желез, что при бронхиальной астме нежелательно. Снижение объема секреции мокроты делает её более вязкой и трудноотделяемой, что усиливает бронхобструктивный синдром. В связи с этим блокаторы M-холинорецепторов рассматриваются как вспомогательные средства (рис.).

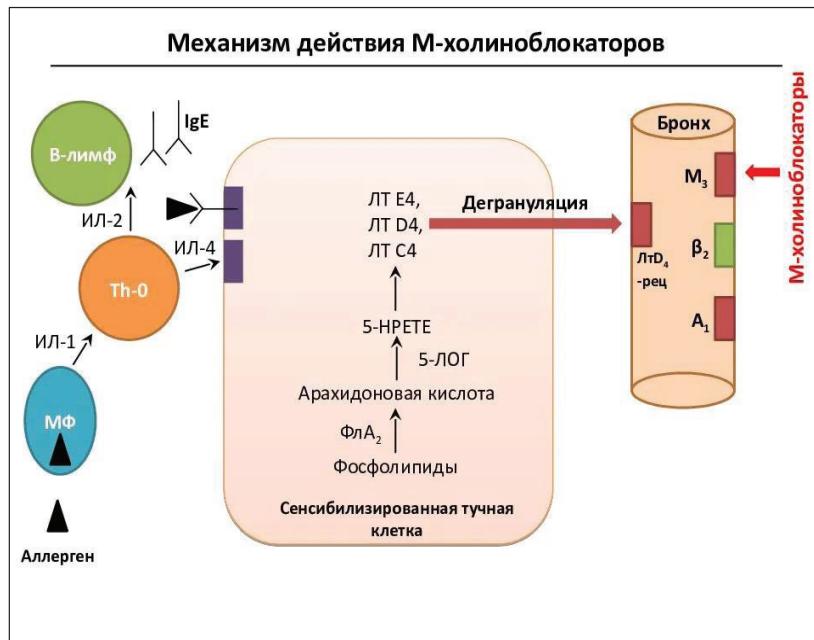


Рис. 23. Механизм действия M-холинолитиков

Препараты неизбирательного системного действия - атропина сульфат, метацин, пластифиллина гидротартат применяют редко из-за недостаточной эффективности и большого количества побочных действий. М-холиноблокаторы более эффективны при бронхоспазмах, связанных с повышением активности холинергических нервов, при отравлении холиномиметиками или антихолинэстеразными средствами. Биохимический механизм заключается в блокаде М-холинорецепторов гладких мышц, вторичном повышении активности аденилатциклазы, увеличении содержания цАМФ, уменьшении содержания кальция, ослаблении сокращения гладких мышц. Во-вторых, этот же механизм лежит в основе уменьшения дегрануляции и выхода медиаторов в ткани из тучных клеток. Это способствует ослаблению спазма мышц, уменьшению проницаемости сосудов, отека тканей, воспаления.

Большую роль играют М-холиноблокаторы, которые вводят ингаляционно. Это препарат **иптратропия бромид (атровент)**, в структуре имеет четвертичный атом азота, в связи с чем обладает низкой липофильностью. При ингаляции практически не всасывается в системный кровоток. Бронхолитический эффект развивается через 30 мин после ингаляции и достигает максимума через 1,5-2 ч, продолжается 5-6 ч. Применяется при хронических обструктивных бронхитах, бронхиальной астме и других бронхобструктивных состояниях, связанных с повышенной возбудимостью блуждающего нерва.

Препарат не рекомендуется применять в виде монотерапии для экстренного купирования бронхоспазма, так как эффект развивается медленнее, чем эффект β-адреностимулятора. При необходимости можно сочетать с другими бронхорасширяющими средствами.

Побочные эффекты в виде сухости во рту, повышения вязкости мокроты.

Препарат противопоказан при закрытоугольной глаукоме и беременности.

Выпускается в виде дозируемого аэрозоля, в растворах для ингаляций.

Ипратропий выпускается также в комбинации с фенотеролом (β -адреномиметик). Он называется **беродул**.

Тиотропий блокирует М3-холинорецепторы (в 2,5 раза сильнее, действует быстрее, чем ипратропий). К тому же, тиотропий не блокирует пресинаптические M2-холинорецепторы и не вызывает усиление выброса ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Максимальный эффект развивается через 1,5-2 ч и действует около 12 ч. Назначают ингаляционно 1 раз в сутки.

В) Препараты антилейкотриенового действия

Первые работы, посвященные лейкотриенам относятся к концу 1930-х гг. В экспериментах установлено, что у некоторых сенсибилизованных животных регистрируется отсроченная реакция на антиген. В дальнейшем выявлено вещество, вызывающее замедленное (отсроченное) сокращение гладких мышц при экспериментальной аллергии. Его назвали медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРСА). В 1979 г. установлено, что МРСА образуется из арахидоновой кислоты под действием 5-липоксигеназы и назвали её цистеиновым лейкотриеном. Из арахидоновой кислоты образуется несколько лейкотриенов (ЛТ). ЛТВ4 продуцируется в основном нейтрофилами, а ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4 - эозинофилами, тучными клетками, базофилами, макрофагами. Все цистеиновые лейкотриены (С4, Д4, Е4) - мощные стимуляторы сокращения мышц бронхов. В одинаковой молярной концентрации лейкотриен Д4 активнее гистамина примерно в 1000 раз. Сужение бронхов под действием лейкотриенов опосредуют CysLT1-рецепторы. Лейкотриены также повышают проницаемость сосудов, усиливают выработку слизи, миграцию в стенки бронхов базофилов и эозинофилов. Они вызывают сокращение паренхимы легких.

Поиск антагонистов лейкотриенов шёл в двух направлениях - подавление синтеза лейкотриенов путем ингибиции 5-липооксигеназы и устранение эффектов лейкотриенов за счет блокады их рецепторов (рис. 24). Этот поиск увенчался разработкой в 1990-х гг. новых препаратов: зилеутон, зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст.

Зилеутон избирательно угнетает 5-липооксигеназу, препятствуя биосинтезу лейкотриенов.

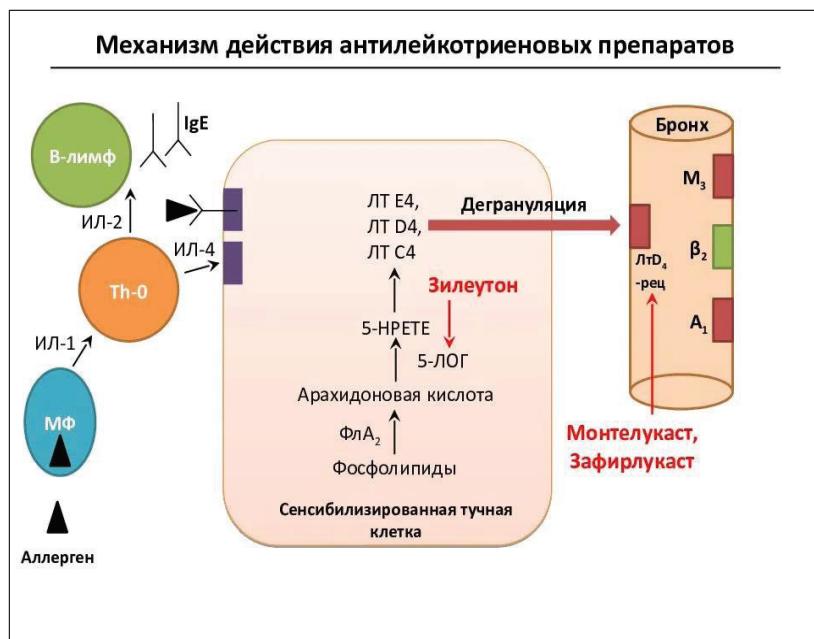


Рис. 24. Механизм действия антилейкотриеновых препаратов

На циклооксигеназу этот препарат не влияет. Препарат выпускается в таблетках, назначается внутрь. Быстро всасывается в кишечнике. Жирная пища улучшает абсорбцию препарата. Максимальная концентрация зилеутона в плазме определяется через 1,5-2,5 ч. Значительная часть (около 93%) связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется при первом прохождении через печень. Выделяются метаболиты преимущественно почками (90-95%). $t_{1/2} = 1,2-1,5$ ч. Применяется 4 раза в сутки. Механизм действия препарата определяет основную сферу его применения: профилактика приступов бронхоспазма при бронхиальной астме, профилактика бронхоспазма, вызванного применением нестероидных противовоспалительных средств. Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы (особенно ацетилсалициловая кислота) могут спровоцировать бронхоспазм вследствие "субстратного шунтирования" арахидоновой кислоты (накапливающаяся при угнетении ЦОГ арахидоновая кислота расходуется на биосинтез лейкотриенов, которые и вызывают бронхоспазм).

Из побочных эффектов отмечаются лихорадка, миалгия, головная боль, головокружение, диспепсия. Возможна гепатотоксичность. Поражение печени и высокая частота приема препарата помешали широкому применению зилеутона.

Зафирлукаст (аколат) избирательно, эффективно и длительно блокирует лейкотриеновые рецепторы (ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4), устраняет бронхоспазм, оказывает противовоспалительное действие. Препятствует увеличению проницаемости сосудов, проникновению эозинофилов в дыхательные пути, снижает содержание клеточных и внеклеточных факторов воспалительной реакции. Препарат предотвращает или уменьшает бронхоспазм, обусловленный разными видами провокаций: физической нагрузкой, холодным воздухом, различными антигенами. Зафирлукаст подавляет отек слизистой оболочки бронхов, снижает секрецию густой, вязкой мокроты. На фоне применения препарата улучшаются физиологические функции бронхолегочного аппарата.

Препарат вводится внутрь 2 раза в сутки. Максимальная концентрация препарата в крови определяется через 3 ч. Применять препарат следует натощак, пищевые массы уменьшают всасывание на 40%. $t_{1/2} = 10$ ч. Связывается с белками плазмы на 99%. Через ГЭБ проникает плохо. В организме интенсивно метаболизируется. Образующиеся метаболиты выделяются кишечником и почками.

Зафирлукаст назначают для профилактики приступов бронхиальной астмы и поддерживающей терапии, в том числе после купирования приступов стимуляторами β -адренорецепторов. При использовании препарата уменьшается потребность в применении β -адреномиметиков и глюкокортикоидов. Можно принимать при аллергическом рините.

Зафирлукаст ингибитирует микросомальные ферменты, в связи с чем влияет на фармакокинетику многих других лекарственных средств. Клинический эффект развивается медленно, около 1 сут. Для купирования бронхиальной астмы не применяется. Он может быть использован в качестве дополнения к быстroredействующим антиастматическим препаратам.

Препарат хорошо переносится. Возможны головная боль, тошнота, рвота, боли в области живота, аллергические реакции. Не следует назначать беременным, кормящим матерям.

Выпускается в таблетках.

Монтелукаст (сингуляр) - избирательный блокатор лейкотриеновых ЛТД4-рецепторов. Оказывает бронхорасширяющее и противовоспалительное действие при бронхиальной астме и других бронхоспастических состояниях. Близок по действию к зафирлукасту, отличается тем, что не ингибирует микросомальные ферменты печени и поэтому не влияет на продолжительность действия других веществ.

Основными показаниями для применения монтелукаста являются профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы. Для купирования приступов астмы, включая астматический статус, препарат не используется.

Назначают взрослым и подросткам (15 лет и старше) внутрь в виде таблеток 1 раз в сутки. Детям в возрасте 6-15 лет рекомендуется в виде жевательных таблеток 1 раз в сутки. Детям до 5 лет препарат не назначается. Монтелукаст хорошо всасывается. Состав пищи практически не влияет на абсорбцию монтелукаста. Интенсивно метаболизируется и выделяется в основном кишечником.

Препарат хорошо переносится. Возможны головная боль, диспепсические явления, головокружение, кожные высыпания. Противопоказан при беременности, кормлении грудью. Замену монтелукастом других лекарственных препаратов (например, глюкокортикоидов) следует производить постепенно.

Выпускается в таблетках и жевательных таблетках.

Г) Спазмолитики миотропного действия

Препараторы миотропного действия влияют непосредственно на гладкие мышцы (рис. 25). К этой группе относятся метилксантинны: теофиллин и эуфиллин. Теофиллин плохо растворим в воде. Эуфиллин представляет собой смесь 80% теофиллина и 20% этиленидамина, что обуславливает легкую растворимость этого вещества в воде.

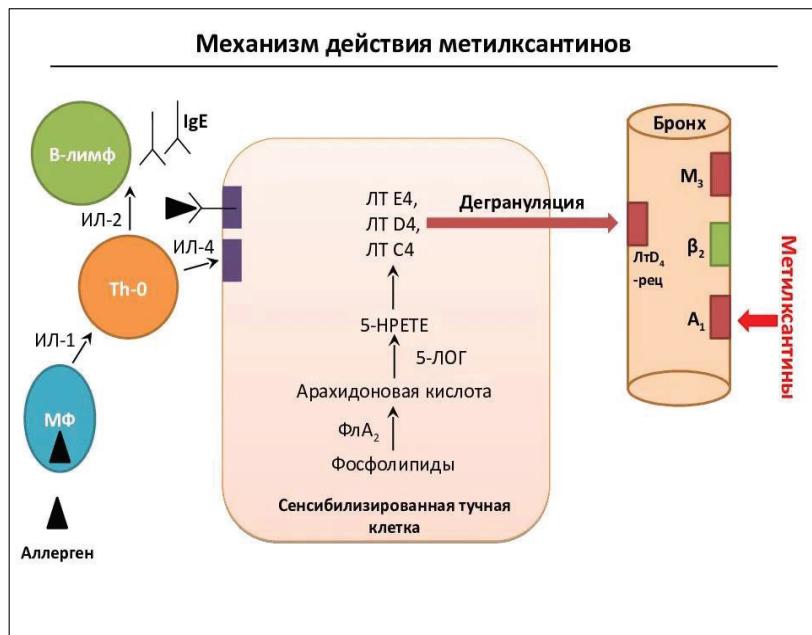


Рис. 25. Механизм действия метилксантинов

Теофиллин - алкалоид, содержащийся в чайных листьях и кофе. Получают также синтетическим путем. Оказывает выраженный бронхорасширяющий эффект. Механизмы действия связывают с ингибированием фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ (рис. 26, 27). Угнетение фосфодиэстеразы в гладкомышечных клетках бронхов приводит к накоплению в клетках цАМФ и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция, ослаблению сокращения мышечных белков. Это приводит к расслаблению гладких мышц бронхов (спазмолитическое действие). Под действием теофиллина в тучных клетках также увеличивается концентрация цАМФ и снижается концентрация ионов кальция. Это препятствует дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления и аллергии.

Важное значение в молекулярном механизме действия теофиллина имеет его способность блокировать аденоzinовые рецепторы. Аденозин, являющийся эндогенным пуриновым лигандом, специфически связывается с аденоzinовыми рецепторами, которые находятся в бронхах. Стимуляция аденоzinовых рецепторов вызывает бронхоспазм, аденоzin и его аналоги являются сильными

бронхоконстрикторами при бронхиальной астме. Блокада теофиллином аденоzinовых рецепторов ослабляет бронхоспазм.

Кроме бронхолитического действия отмечается усиление мукоцилиарного клиренса, уменьшение легочного сосудистого сопротивления, улучшение сокращения дыхательных мышц, стимуляция дыхательного центра.

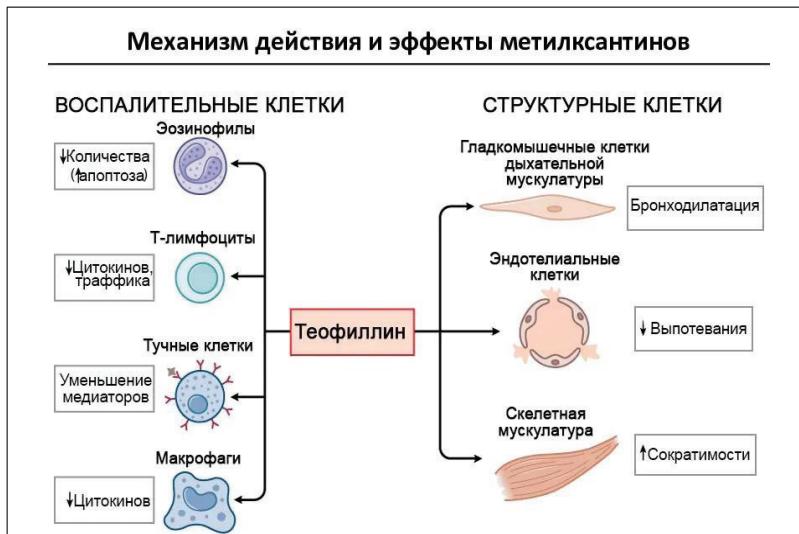


Рис. 26. Механизм действия и фармакологические эффекты метилксантинов

Теофиллин усиливает сократительную активность миокарда, расширяет мозговые, коронарные, почечные сосуды, оказывает умеренное диуретическое действие, вызывает антиагрегантный эффект. Стимулирует ЦНС.

Следует учитывать небольшую терапевтическую широту теофиллина. Токсические концентрации веществ в крови превышают терапевтические всего в 2-4 раза. Поэтому дозировать препарат следует с осторожностью. Рекомендуют сопоставлять концентрацию препарата в крови с эффективностью, контролировать наличие побочных эффектов.

Теофиллин быстро всасывается в ЖКТ, метаболизируется в печени с образованием неактивных метabolитов, которые выделяются почками.

Теофиллин чаще всего применяется в виде пролонгированных лекарственных форм. Максимальная концентрация достигается через 6 ч, общая продолжительность действия увеличивается до 12 ч. К пролонгированным формам теофиллина относятся таблетки теобилонг, теодур, теотард, дурофиллин ретард, теопэк и др.

Препараты назначают взрослым в качестве бронхолитического средства при различных формах бронхоспазма, бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, обструктивной эмфиземе легких и др. Применяются как лечебные и профилактические средства.

Побочные эффекты: изжога, тошнота, рвота, понос, головная боль.

Эуфиллин (аминофиллин) - водорастворимая форма теофиллина. По монокуприческому механизму действия эуфиллин суперен с теофиллином. Применяют

при бронхиальной астме и бронхоспазмах различной этиологии в основном для купирования приступов, гипертензии в малом круге кровообращения, сердечной астме, церебральных сосудистых кризах атеросклеротического происхождения, ишемических инсультах.

Назначают внутрь, внутримышечно, внутривенно, в микроклизмах. При введении внутрь длительность курса лечения - от нескольких дней до нескольких месяцев. Парентерально вводят до трех раз в сутки, не более 14 дней.

При приеме препарата внутрь возможны диспепсические явления, связанные с раздражающим действием препарата; при быстром внутривенном введении - головокружение, головная боль, сердцебиение, тошнота, рвота, судороги, резкое падение АД; при внутримышечном введении - болезненность в месте введения; при ректальном - раздражение слизистой оболочки прямой кишки. Внутривенное введение должно проводиться под тщательным наблюдением за показателями кровообращения, дыхания и общим самочувствием больного.

Препарат выпускается в таблетках, в ампулах для внутримышечного введения, в ампулах для внутривенного введения.

За рубежом выпускается диафиллин (эуфиллин + анестезин), который вводится только внутримышечно.

Механизм действия ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 4

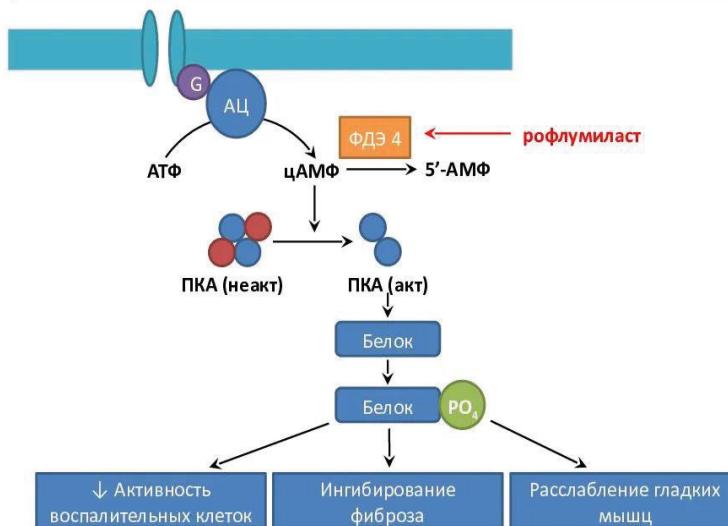


Рис. 27. Механизм действия ингибиторов фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4)

Рофлумиласт отличается от теофиллина высокой селективностью: этот препарат в ~ 10 000 раз более активно связывается с ФДЭ4, чем с ФДЭ других типов. В силу этого обстоятельства рофлумиласт существенно более безопасен, по

сравнению с теофиллином. Следует добавить, что теофиллин не только ингибитирует ФДЭ, но и выступает в качестве антагониста аденоцина, что дополнительно увеличивает спектр потенциальных нежелательных эффектов.

В отличие от теофиллина, рофлумиласт не является бронхолитиком, т. е. после его назначения не увеличиваются показатели спирометрии. В исследованиях рофлумиласта и циломиласта объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) у больных не изменялся в первые 6 ч после назначения препарата.

Но при регулярном назначении ингибиторов ФДЭ4 у больных постепенно увеличивается, достигая максимума спустя 2-4 нед. лечения. Это обстоятельство свидетельствует о том, что ингибиторы ФДЭ4 влияют на бронхиальную проходимость опосредовано, благодаря своему противовоспалительному действию.

3.1.4. Средства, уменьшающие повреждение тканей

A) Глюкокортикоиды

Средства, уменьшающие повреждение тканей, обладают противовоспалительным действием. Противовоспалительный эффект ослабляет механизмы, приводящие к морфологическим изменениям в тканях.

Глюкокортикоиды вызывают сужение мелких сосудов и уменьшение экссудации жидкости.

Препараты стимулируют продукцию липокортинов, которые являются естественными ингибиторами фосфолипазы А2, необходимой для синтеза арахидоновой кислоты, циклических эндопероксидов, простагландинов, лейкотриенов, фактора, активирующего тромбоциты в очаге воспаления (рис. 28). Это препятствует развитию воспалительной реакции и гиперреактивности бронхов. Угнетается и фермент циклооксигеназа, что также уменьшает синтез простагландинов.

Глюкокортикоиды подавляют синтез молекул межклеточной адгезии, что затрудняет проникновение моноцитов и лейкоцитов в очаг воспаления.

Препараты оказывают иммунодепрессивное действие, угнетая продукцию цитокинов (интерлейкинов, фактора некроза опухолей- γ). Это приводит к подавлению пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, образования антител, в том числе IgE. Глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток и выходу в кровь медиаторов аллергии и воспаления - гистамина, простагландинов, лейкотриенов, ФАТ и др. Это приводит к подавлению иммунологической реакции немедленного типа.

Глюкокортикоиды увеличивают плотность и сенсибилизируют β_2 -адренорецепторы бронхов к циркулирующему в крови адреналину, в результате чего они усиливают бронхолитическое действие адреналина и других β -адреномиметиков.

При бронхиальной астме можно применять глюкокортикоиды резорбтивного действия - дексаметазон, триамцинолон и др. Однако они вызывают большое количество побочных эффектов, поэтому более целесообразным представляется использование препаратов глюкокортикоидов для ингаляционного введения. Эти препараты практически не всасываются в системный кровоток, вследствие чего удается избежать побочных эффектов, связанных с их резорбтивным действием. Антиастматическое действие препаратов нарастает при их регулярном применении. Используют их обычно как средства профилактики.

Беклометазон (бекотид) применяют в виде ингаляций в основном при бронхиальной астме, главным образом, в случаях, когда не эффективны обычные бронходилататоры и кромогликат натрия. Препарат не оказывает купирующего действия, эффективен только при регулярном применении. Эффект развивается постепенно, достигает максимума на 5-7 сутки от начала использования. Обладает

выраженным противоаллергическим, противовоспалительным, противоотечным действием. Уменьшает эозинофилию легочной ткани, снижает гиперреактивность бронхов, улучшает показатели внешнего дыхания, восстанавливает чувствительность бронхов к бронхолитическим средствам. Применяют 2-4 раза в сутки.

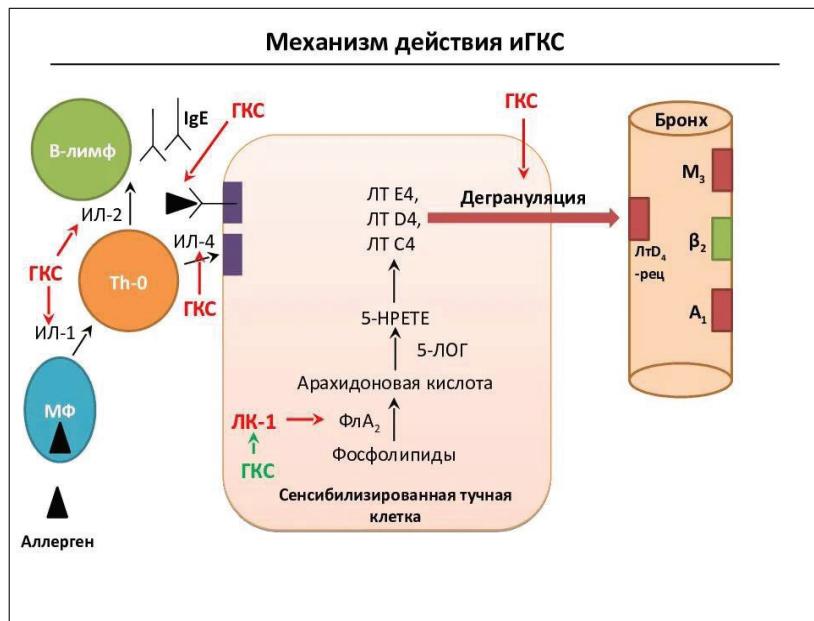


Рис. 28. Механизм действия ингаляционных глюокортикоидов

Побочные действия: охриплость голоса, чувство жжения в зеве и гортани, сухость во рту и носу, носовые кровотечения, атрофический ринит, кандидоз ротовой полости и глотки.

Беклометазон используется при лечении тяжелого аллергического ринита и при поллинозе носа.

Выпускается в виде дозируемого аэрозоля для ингаляций, порошка для ингаляций, спрея для интраназального введения.

Флунизолид (ингакорт) сходен с беклометазоном по своим свойствам и применению. Фторсодержащий глюокортикоидный препарат для ингаляционной терапии бронхиальной астмы, аллергических ринитов. Улучшение функции бронхов наблюдается через 1-4 недели после начала лечения. Наиболее полный эффект достигается через 4-6 недель.

Возможны побочные явления - дисфония, кашель, ротоглоточный кандидоз.

Выпускается в дозируемом аэрозоле.

Флутиказон (фликсогид) - трифторированный глюокортикоид для лечения бронхиальной астмы, аллергического ринита. Выпускается в дозируемом аэрозоле, в порошках для ингаляций, в спреях для интраназального введения.

Побочные эффекты: охриплость голоса, кандидоз слизистой рта.

Будесонид (бонакорт). По фармакологическим свойствам и применению сходен с беклометазоном, но отличается более продолжительным действием в связи с этим применяется 1-2 раза в день. Плохо всасывается с поверхности и не оказывает выраженного системного действия, лучше переносится по сравнению с фторированными препаратами.

Применяется в виде ингаляций при бронхиальной астме и обструктивных бронхитах.

Побочные эффекты: дисфония, кашель, боль в горле.

Выпускается в порошках для ингаляций, капсулах для ингаляций, суспензии для ингаляций, в дозируемом аэрозоле.

Глюкокортикоиды широко применяются при различных кожных заболеваниях с выраженным аллергическими и воспалительными компонентами. Особую ценность представляют фторированные глюкокортикоиды, обладающие меньшей всасывающей способностью. При накожном применении у них резорбтивный эффект выражен слабее. Это производные преднизолона, содержащие в своей молекуле по 2 атома фтора - **синафлан** (флуоцинолона ацетонид) и **флуметазона пивалат**. Они обладают высокой противоаллергической, противовоспалительной, противоздушной активностью. **Синафлан** является действующим началом мазей "Синалар", "Синалар-Н" (с неомицином), "Флуцинар". Флуметазона пивалат содержится в составе мазей "Локакортен", "Лоринден С", "Локасален", "Локакортен-Н" (с неомицином). Антибиотики добавляются к глюкокортикоидам для предотвращения развития суперинфекции кожи в связи со снижением её сопротивляемости.

Препарат **будесонид** также выпускается в виде мази и крема для лечения кожных заболеваний.

Таблица 5

Некоторые аспекты механизма действия препаратов, применяемых для лечения аллергических реакций немедленного типа (поллинозы, анафилактический шок, бронхоспазм)

Препараторы	Механизм действия	Угнетение пролиферации В-лимфоцитов	Уменьшение продукции антител	Подавление освобождения БАВ из тучных клеток	Блокада гистаминовых H1-рецепторов	Симптоматическое устранение тяжелых проявлений аллергических реакций немедленного типа (бронхоспазм, артериальная гипотония)
Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов					+	
Кромолин-натрий					+	
Глюкокортикоиды	+	+	+			+
Эуфиллин				+		+
Адреналин				+		+

Прогресс в понимании механизмов иммунного воспаления, лежащих в основе патогенеза бронхиальной астмы и других аллергических болезней, способствует созданию принципиально нового поколения лекарственных средств для лечения этой патологии (табл. 5). Большинство современных иммунобиологических препаратов, таких как антиФНО, моноклональные антитела (mAb) (инфликсимаб, этанерцепт, адапливумаб), антагонисты ИЛ 5 (меполизумаб), антагонисты ИЛ 4 (пазолизумаб, альтракинцепт, питракинра), антагонисты ИЛ 13 (CAT354 mAb и QAX576 mAb),

антагонисты ИЛ 9 (MEDI528), антагонисты ИЛ 2 (даклизумаб), находятся на различных стадиях клинических испытаний и пока не применяются в широкой практике для лечения аллергических болезней. Однако, уже сегодня можно говорить, что первый успешный шаг в новую эпоху иммунотерапии сделан. Имеется опыт и существуют большие перспективы применения в аллергологии одобренного для практического использования во многих странах мира иммунобиологического препарата **омализумаб** (Ксолар, Новартис), который представляет собой моноклональные антитела к иммуноглобулину Е (рис. 29).

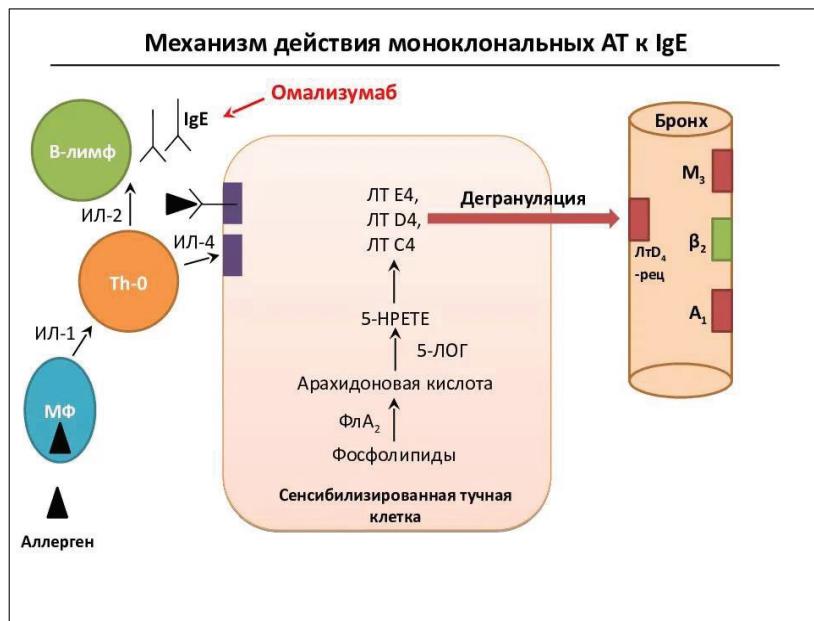


Рис. 29. Механизм действия моноклональных АТ к IgE

Иммуноглобулин Е (IgE) является основным медиатором в патогенезе бронхиальной астмы и других аллергических болезней, что, безусловно, заставляет считать его главной мишенью в их лечении. В популяционных исследованиях у большинства больных бронхиальной астмой выявляется повышенный уровень этого иммуноглобулина. IgE связывается с высокоаффинными рецепторами тучных клеток и базофилов Fc ϵ R1. При взаимодействии IgE с аллергеном запускается каскад воспалительных реакций, в которых посредниками выступают гистамин, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов, что способствует дальнейшему вовлечению в процесс других клеток воспаления. Омализумаб представляет собой препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к Fc-фрагменту IgE, который предотвращает связывание IgE с его высокоаффинным рецептором на тучных клетках и базофилах. Таким образом, омализумаб не взаимодействует с уже фиксированными на мембранах тучных клеток иммуноглобулинами (в противном случае это могло бы вызвать развитие анафилактической реакции). Уменьшение

количества связанных IgE на мембранах эффекторных клеток снижает высвобождение медиаторов при контакте с аллергеном. Кроме того, омализумаб уменьшает экспрессию Fc ϵ R1 на базофилах и тучных клетках, снижая их способность связывать IgE.

Сегодня широко обсуждаются другие возможные области применения анти-IgE терапии. Омализумаб может сыграть важнейшую роль в лечении различных потенциально IgE-зависимых болезней, в числе которых крапивница и ангионевротический отек, аллергический ринит, назальный полипоз и тяжелые формы аллергического конъюнктивита. Кроме того, включение омализумаба в протокол аллергенспецифической иммунотерапии также может обеспечивать значительные преимущества. Выясняется потенциальная роль омализумаба в лечении других атопических болезней, в частности, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, атопического дерматита и пищевой аллергии.

Препарат вводится подкожно. Дозу и частоту введения определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг). В зависимости от этих показателей рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 нед.

При применении омализумаба могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические.

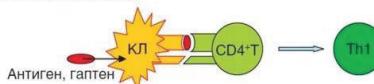
3.2. Средства, применяемые при аллергических реакциях (гиперчувствительности) замедленного типа

Гиперчувствительность замедленного типа

(ГЗТ, IV тип)

По механизмам развития замедленная гиперчувствительность совпадает с воспалительным типом иммунного ответа, только ее индуктивная и эффекторная фазы более четко разделены во времени

1. Фаза сенсибилизации



2. Эффекторная фаза

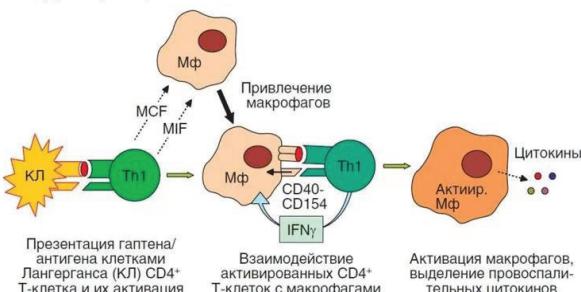


Рис. 30. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)

По Джеллу и Кумбсу относится к IV типу (рис. 30).

Обусловлена факторами клеточного иммунитета.

Развивается через 1-3 суток после повторного введения аллергена. Происходит уплотнение и воспаление ткани, в результате ее инфильтрации иммунными Т-лимфоцитами и активированными макрофагами.

3.2.1. Средства, подавляющие иммуногенез

Глюкокортикоиды. Подавляют основной механизм развития гиперчувствительности замедленного типа - пролиферацию, дифференцировку лимфоцитов, особенно Т-лимфоцитов. Они угнетают клеточный иммунитет. Глюкокортикоиды подавляют распознавание антигена, выработку медиаторов гиперчувствительности замедленного типа: интерлейкинов, лимфотоксина, фактора, угнетающего миграцию макрофагов, фактора некроза опухоли. Уменьшают цитотоксичность определенных популяций Т-лимфоцитов (киллеров). Второй аспект действия глюкокортикоидов - мощное противовоспалительное действие, в основе которого лежат сужение сосудов, подавление ферментов фосфолипазы А2, циклооксигеназы, уменьшение выхода в ткани медиаторов воспаления, лизосомальных ферментов, угнетение экссудации плазмы, выхода форменных элементов, ослабление отека тканей. Сочетание иммунодепрессивного и противовоспалительного действий определяют высокую эффективность глюкокортикоидов при гиперчувствительности замедленного типа.

В сочетании с другими иммунодепрессантами глюкокортикоиды обычно применяют для профилактики и лечения отторжения. Пульстериапия метилпреднизолоном используется для подавления острой реакции отторжения трансплантанта, лечения тяжелых обострений некоторых аутоиммунных заболеваний. Глюкокортикоиды эффективно подавляют реакцию "трансплантат против хозяина" после трансплантации костного мозга. Их чрезвычайно широко применяют при аутоиммунных заболеваниях: ревматоидных артритах, системной красной волчанке, дерматозах, псориазе, бронхиальной астме, неспецифическом язвенном колите, воспалительных заболеваниях глаз, аутоиммунных гематологических заболеваниях, тяжелом обострении рассеянного склероза.

Используются гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.

Побочные эффекты многочисленны и опасны для больных, так как иногда требуется применение глюкокортикоидов в больших дозах и длительное время. Развиваются угрожающие для жизни состояния, инвалидизация. Замедляется рост, развиваются некрозы костей, остеопорозы. Повышается риск инфекций, отмечается плохое заживание ран, развиваются катары, гипергликемия, артериальная гипертензия. Побочные действия глюкокортикоидов остаются одними из главных проблем трансплантологии.

Наиболее эффективные иммунодепрессанты – это **ингибиторы кальциневрина** циклоспорин, таクロлимус, пимекролимус. Они действуют на пути внутриклеточной передачи сигнала от активированных рецепторов Т-лимфоцитов. В норме кальциневрин участвует в передаче сигнала фактора транскрипции из цитоплазмы в ядро, где он активирует гены ряда цитокинов, в том числе ген ХСЛ-3, главного фактора роста и дифференцировки Т-лимфоцитов.

Ингибиторы кальциневрина целенаправленно воздействуют на механизмы, лежащие в основе патогенеза атопического дерматита. Активация Т-лимфоцитов инициируется посредством взаимодействия антигенного пептида, представляемого основным комплексом гистосовместимости (human leukocyte antigen — HLA) с рецепторами Т-клеток. Активирующие сигналы способствуют повышению уровня

внутриклеточного кальция. Кальций связывается с кальмодулином, который, в свою очередь, связывает и активирует кальциневрин - кальцийзависимую фосфатазу. Кальциневрин дефосфорилирует основной цитоплазматический транскрипционный фактор - ядерный фактор активированных Т-клеток (nuclear factor of activated T cells - NFATc). Дефосфорилированный NFATc транслоцируется в ядро и связывается со своим ядерным «коллегой» - ядерным фактором активированных нуклеарных Т-клеток (NFATn) и активирует синтез всего семейства цитокинов, играющих центральную роль в инициировании иммунного ответа. Ингибиторы кальциневрина связываются с макрофиллином-12 (FK-506-связывающий протеин) и подавляют функцию кальциневрина путем блокирования его способности к дефосфорилированию NFATc. Данный механизм обеспечивает подавление синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов. Кроме того, ингибиторы кальциневрина подавляют синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов в тучных клетках. Следует отметить, что в отношении ключевого звена подавления кальциневрина - связывания с рецепторами FK-506-связывающего протеина - между представителями данного класса препаратов выявлены существенные различия. Так, установлено, что степень аффинности таクロлимуса к рецепторам FK-506-связывающего протеина в 3 раза превосходит таковую у пимекролимуса, что во многом обуславливает более высокую клиническую эффективность таクロлимуса.

Циклоспорин (Сандиммун) относится к пептидным антибиотикам. Обладает мощной иммунодепрессивной активностью. Специфически и обратимо ингибирует формирование и развитие иммунокомпетентных лимфоцитов, нарушает дифференцировку и пролиферацию Т-клеток, участвующих в отторжении трансплантата. Выраженное угнетающее влияние оказывает на Т-хелперы. Снижает продукцию интерлейкина-1 и интерлейкина-2 и γ-интерферона. Препарат подавляет запускаемую антителом внутриклеточную передачу сигнала в Т-лимфоцитах, тормозит экспрессию белков, подавляющих апоптоз.

Препарат применяется внутрь и внутривенно. При назначении внутрь препарат всасывается медленно и не полностью. $T_{1/2}$ - 26-40ч. Биодоступность 20-50%. Большая часть препарата метаболизируется в печени и выделяется в основном с желчью, около

Циклоспорин является в настоящее время основным средством профилактики отторжения трансплантата при аллогенной пересадке почки, сердца, костного мозга. Применяют для уменьшения реакции отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты.

При пересадке органов лечение начинают за 4-12 ч до трансплантации. При пересадке костного мозга исходную дозу вводят накануне операции. Обычно исходную дозу вводят внутривенно и продолжают внутривенные инъекции в течение 2 недель. Затем переходят на пероральную поддерживающую терапию.

Циклоспорин применяется при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, полиомиелите, дерматомикозе, псориазе, гломерулонефrite, нефротическом синдроме.

Препарат обладает высокой нефро- и гепатотоксичностью. Кроветворение угнетает незначительно.

При применении циклоспорина могут наблюдаться нарушения функции ЖКТ (тошнота, рвота, анорексия), гиперплазия дёсен, повышение АД, дис- и аменорея, гиперкалиемия, гиперурикемия, наклонность к инфекциям, тромбоцитопения, анемия, судороги, задержка жидкости в организме.

Противопоказан при почечной и печеночной недостаточности, опухолях, инфекционных заболеваниях, резистентной гипертонии.

Выпускается в капсулах, в растворе для приема внутрь, в ампулах.

Такролимус (програф) относится к группе антибиотиков макролидов. Подобно циклоспорину, подавляет активацию Т-лимфоцитов, подавляет продукцию интерлейкина-1 и интерлейкина-2 (табл. 6).

Такролимус выпускается в виде капсул для приема внутрь и раствора для инъекций. Всасывание в ЖКТ неполное. Прием пищи замедляет и снижает всасывание. На 75-90% связывается с белками плазмы $T_{1/2} = 12$ ч. Метаболизируется в печени. Большая часть такролимуса выделяется с калом, менее 1% выводится почками.

По фармакологическим свойствам такролимус активнее циклоспорина примерно в 100 раз. Применяется для профилактики отторжения трансплантированных органов, а также для лечения отторжения, развившегося несмотря на лечение циклоспорином.

Такролимус вызывает поражение почек, ЦНС (тремор, головную боль, двигательные расстройства, эпилептические припадки), ЖКТ, артериальную гипертензию, гиперкалиемию, гипергликемию, сахарный диабет. Повышается риск развития вторичных опухолей и инфекционных заболеваний.

Сиролимус (рамамицин) относится к антибиотикам – макролидам. Блокирует пути внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов интерлейкина-2 и других факторов роста на лимфоциты, препятствуя активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Является цитотоксическим средством. Эксперименты на животных показали, что сиролимус не только препятствует отторжению трансплантата, подавляя реакцию "трансплантат против хозяина" и эффективен при ряде аутоиммунных заболеваниях, но и обладает длительным иммunosупрессивным действием, длившимся несколько месяцев после отмены препарата.

При приеме внутрь сиролимус быстро всасывается и достигает максимума концентрации в крови через 1 ч после однократного приема. Биодоступность составляет 45%. Богатая жирами пища снижает максимальную концентрацию сиролимуса в крови на 34%. Около 40% препарата в крови связано с белками плазмы. Метаболизируется в печени, метаболиты выводятся преимущественно с калом и в небольшом количестве с мочой. $T_{1/2} = 62$ ч.

Сиролимус применяется для профилактики отторжения трансплантата. Назначают вместе с глюкокортикоидами, циклоспорином, такролимусом.

Побочные эффекты проявляются в виде повышения концентрации холестерина и триглицеридов в крови, что может потребовать специального лечения. Требуется контроль за функцией почек. Может развиваться анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гипо- или гиперкалиемия, лихорадка, диспепсия. Повышается риск злокачественных новообразований и инфекций. Установлен молекулярно-биохимический механизм действия сиролимуса. Он блокирует серин- треониновые протеинкиназы цитоплазмы, это приводит к подавлению деления Т-лимфоцитов.

Пимекролимус - производное макролактама аскомицина. Селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток (табл. 6). Обладает противовоспалительными свойствами.

Фармакологическое действие - дерматотропное, иммунодепрессивное, противовоспалительное местное. Пимекролимус специфично связывается с цитозольным рецептором макрофагином-12 Т-лимфоцитов и ингибирует кальций-зависимую фосфатазу - кальциневрин. В результате подавляет активацию Т-лимфоцитов, блокируя транскрипцию и выработку в Т-хелперах 1 и 2 типа ранних цитокинов. В частности, в наномолярных концентрациях ингибирует синтез провоспалительных цитокинов - интерлейкина-2 и интерферона- γ , а также интерлейкина-4, интерлейкина-5, интерлейкина-10, фактор некроза опухоли и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор в Т-клетках человека. Пимекролимус предотвращает высвобождение провоспалительных

цитокинов, а также медиаторов воспаления из тучных клеток *in vitro* в ответ на стимуляцию антигеном/IgE. Пимекролимус не влияет на кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки.

Применение 1% крема может вызывать незначительные преходящие реакции в месте нанесения, такие как чувство тепла и/или жжения. При значительной выраженности этих реакций пациенты должны проконсультироваться у врача.

Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами были реакции в месте применения препарата, которые отмечались у 19% пациентов, леченных 1% кремом, и у 16% пациентов из контрольной группы. Эти реакции в основном возникали на раннем этапе лечения, были незначительными/умеренными и непродолжительными.

Частота побочных эффектов: очень часто >10%; часто - от >1% до <10%; иногда - от >0.1% до <1%; редко - от >0.01% до <0.1%; очень редко <0.01%.

Очень часто: жжение в месте нанесения крема. Часто: местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит). Иногда: нагноение; ухудшение заболевания; простой герпес; дерматит, обусловленный вирусом простого герпеса (герпетическая экзема); контактиозный моллюск, местные реакции, такие как сыпь, боль, парестезии, шелушение, сухость, отечность, кожные папилломы, фурункулы.

Сообщалось о редких случаях непереносимости алкоголя при лечении 1% кремом. В большинстве случаев сразу же после приема алкоголя развивалось покраснение лица, сыпь, жжение, зуд или припухлость.

Таблица 6

Ингибиторы кальциневрина

0,03% мазь тачролимуса (Протопик)	1% крем пимекролимуса
Лечение атопического дерматита средней/тяжелой степени у детей в возрасте 2–15 лет	Лечение атопического дерматита легкой/умеренной степени у детей в возрасте 2–15 лет
Терапия второй линии у пациентов с отсутствием эффекта применения других топических препаратов либо при нежелательности их применения	Терапия второй линии у пациентов с отсутствием эффекта применения других топических препаратов либо при нежелательности их применения
Краткосрочная терапия или длительная прерывистая терапия при атопическом дерматите	Краткосрочная терапия или длительная прерывистая терапия при атопическом дерматите
Терапия у пациентов без иммунодефицитных состояний в возрасте ≥2 лет	Терапия у пациентов без иммунодефицитных состояний в возрасте ≥2 лет

В настоящее время изучается возможность использования других ингибиторов сери-треониновых протеинкиназ. Предложены темсиролимус (торизел), зверолимус (афинитор) для лечения метастатического почечноклеточного рака. Они вызывают благоприятный терапевтический эффект. Однако оценить перспективы этих препаратов пока затруднительно. Нужны дополнительные исследования.

Цитотоксические средства

Азотиаприн (имуран) относится к цитотоксическим препаратам. По структуре и характеру действия близок к меркаптопурину. Ингибитирует пуриновый обмен, подавляет синтез пуринов, образования ДНК. Это приводит к нарушению деления клетки, образованию лимфоцитов. Прекращается пролиферация Т-лимфоцитов, подавляются их различные функции. Азотиоприн является пролекарством. В организме из него образуется 6-меркаптопурин.

Азотиаприн хорошо вс�асывается при приеме внутрь, его сывороточная концентрация достигает максимума через 1-2 ч после приема. $T_{1/2} = 10$ мин, других метаболитов достигает 5 ч. Умеренно связываются с белками плазмы. Подвергаясь метаболизму в печени и эритроцитах, азотиаприн быстро удаляется из организма.

Азотиаприн был впервые применен в качестве иммунодепрессанта в 1961 г, что сделало возможным аллотрансплантацию почки. Профилактику отторжения трансплантированных органов, лечения тяжелого ревматоидного артрита, красной волчанки и др.

Побочные эффекты: нарушение кроветворения, обычно развивается лейкопения, реже тромбоцитопения, еще реже – анемия. Другие побочные эффекты – предрасположенность к инфекциям, а также нарушение функции печени, алопеция, желудочно-кишечные нарушения, панкреатит, повышенный риск злокачественных новообразований.

К цитотоксическим препаратам с иммунодепрессивным действием относятся алкилирующие средства (циклофосфан), антиметаболиты (метатрексат, меркаптопурин), некоторые антибиотики (дактомицин). Назначаются по тем же показаниям, как и азотиаприн.

3.2.2. Средства, уменьшающие повреждение тканей

При аллергии замедленного типа развивается асептическое воспаление в различных органах и тканях, что и вызывает повреждение структур. Поэтому в данном случае эффективны противовоспалительные средства стероидной и нестериодной структуры. Противовоспалительные средства стероидной структуры рассмотрены выше. Нестериодные противовоспалительные средства детально излагаются в специальных разделах учебного материала. В данном разделе отметим, что **нестериодные противовоспалительные средства** оказывают ингибирующее влияние на циклооксигеназу в очаге воспаления, в результате снижается синтез простагландинов, тромбоксана. Это приводит к ослаблению гиперемии, отёка, боли.

К этой группе препаратов относятся кислота ацетилсалициловая, индометацин, диклофенак-натрий, напроксен, целеококсиб и др.

В последнее время большое внимание уделяется антагонистам цитокинов. Известно, что фактор некроза опухолей альфа и интерлейкина-1 усиливают воспаление. Они увеличивают продукцию простагландинов, образование циклооксигеназы. Антагонисты фактора некроза опухолей альфа (этанерцепт, ададимумаб, инфликсимаб) связываются с фактором, препятствуют его взаимодействию со специфическими рецепторами, что и приводит к ослаблению воспаления. Создан блокатор рецепторов интерлейкина-1, обладающий выраженным противовоспалительным эффектом. Применяют при аутоиммунных заболеваниях, ревматоидном артрите. Вводят парентерально. При применении препарата возможно обострение латентных инфекций (туберкулез, гепатит В), развитие аллергических реакций, диспептические нарушения.

3.2.3. Препараторы антител

Разработка метода получения моноклональных антител с помощью гибридизации стала значительным успехом в иммунологии и позволила получить неограниченное количество антител одной специфичности. Пока получены антитела к ограниченному числу специфических мишеньей.

Тимоглобулин (антитимоцитарный иммуноглобулин). Это очищенный иммуноглобулин из сыворотки кролика, иммунизированного человеческими тимоцитами. Выпускается в виде лиофилизированного порошка для внутривенного введения. Антитимоцитарный иммуноглобулин содержит цитотоксические антитела. Способные разрушать лимфоциты.

Тимоглобулин в комбинации с другими иммунодепрессантами применяют для лечения острой реакции отторжения при трансплантации почки. Показан препарат больным, у которых функция трансплантированной почки после ишемического и реперфузионного повреждений восстанавливается медленно. Инфузия препарата проводится в течение 7-14 суток. Среднее число Т-лимфоцитов снижается ко вторым суткам лечения, препарат используют и при пересадке сердца, печени, поджелудочной железы, для лечения апластической анемии.

Препарат вызывает побочные эффекты. Это лихорадка, эритематозные и гнойничковые поражения кожи, тромбоцитопения, нейтропения, сывороточная болезнь, анафилактические реакции, гиптония, синдром шокового легкого. Вырастает риск развития инфекции и злокачественных новообразований.

Муромонаб-СД3. Это мышиные моноклональные антитела Ig G к человеческому лимфоцитарному антигену СД3 (рис. 31).

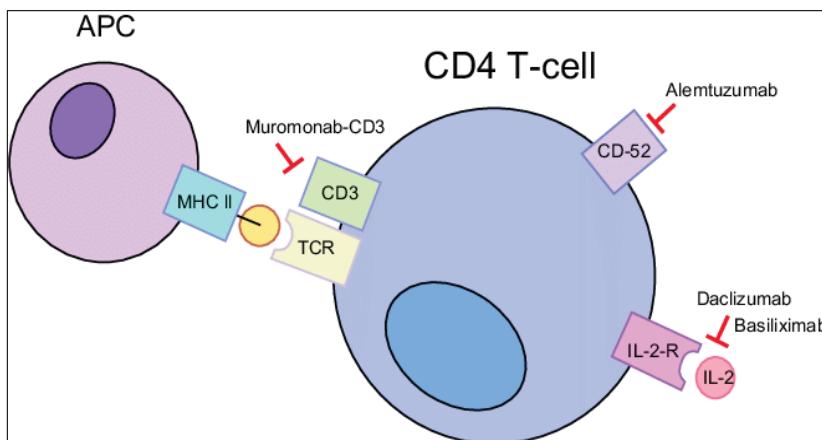


Рис. 31. Механизм действия препарата Муронаб-СД3

Муромонаб-СД3 связывается с СД3 компонентом антигенраспознавающего рецептора Т-лимфоцитов, участвующего в распознавании антигенов и запускающего внутриклеточную передачу сигнала и пролиферацию Т-лимфоцитов. Введение препарата приводит к быстрому уменьшению числа Т-лимфоцитов в крови и в лимфоидных органах.

Муромонаб-СД3 применяют для лечения острого отторжения трансплантата. Выпускается в ампулах для внутривенного введения, назначается на протяжении 10-14 сут.

Побочные эффекты: лихорадка, озноб, головная боль, трепетание, тошнота, рвота, понос, боль в животе, недомогание, миалгия, артрит, общая слабость. Описаны тяжелые и смертельно опасные осложнения – тяжелый отек легких, аритмии, остановка кровообращения. Повышается риск инфекций и злокачественных новообразований.

Даклизумаб (зенапакс) – гуманизированные моноклональные антитела, состоящие из активного центра антител мыши и IgG1 человека, получают с помощью генной инженерии. Антитела даклизумаба на 90% из участка IgG1 человека и на 10% - из активного центра мышиных антител к α-субъединице рецептора интерлейкина-2. Антитела прочно связываются с α-субъединицей рецептора интерлейкина-2, присутствующего на поверхности Т-лимфоцитов, блокируют активацию лимфоцитов под действием интерлейкина-2.

Даклизумаб применяется для профилактики острой реакции отторжения в сочетании с другими иммунодепрессантами – глюкокортикоидами, таクロимусом, азатиоприном.

Препарат выпускается в ампулах, вводится в вену инфузионно.

Побочные эффекты: лихорадка, затрудненное дыхание, гипертензия, гипотензия, тахикардия, отек легких, трепетание, тошнота, артрит, миалгия, бессонница, диспепсия, диарея.

Инфликсимаб (ремикейд) содержит химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа, состоящие из участка IgG1, человека и вариабельного участка мышиных антител. Эти высокоаффинные антитела связываются с цитокином фактора некроза опухоли альфа и препятствуют его взаимодействию с рецептором. Применяется для лечения ревматоидного артрита, в сочетании с метотрексатом при болезни Крона. Побочные эффекты – лихорадка, крапивница, гипотония, одышка. Возможно развитие инфекций верхних дыхательных путей (табл. 7).

Таблица 7

**Некоторые аспекты механизма действия препаратов применяемый
для лечения аллергических реакций замедленного типа
(контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата)**

Препараты	Влияние на систему Т-лимфоцитов							Противовоспалительное действие
	Изменение продукции ИЛ-1	Изменение продукции ИЛ-2	Унетжение экспрессии рецепторов ИЛ-2	Унетжение пролиферации Т-лимфоцитов	Унетжение дифференцировки Т-лимфоцитов	Унетжение продукции БАВ (цитокинов)	Снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов	
Глюкокортикоиды	+	+		+	+	+	+	+
Циклоспорин	+	+	+	+				
Таクロимус	+	+	+	+				
Азатиоприн				+				
Индометацин								+

4. Иммуностимулирующие средства

Средства, активирующие иммунную систему, называют иммуностимуляторами.

Средства, влияющие на иммунный статус и применяющиеся для иммунокоррекции, называют иммуномодуляторами.

4.1. Полипептиды эндогенного происхождения и их аналоги

Тималин, тактивин, вилозен изготавливаются из вилочковой железы крупного рогатого скота – это комплекс полипептидных фракций, очень близких между собой по иммуностимулирующему действию. Это препараты первого поколения из данной группы. Они повышают скорость созревания и дифференциации Т-лимфоцитов, усиливают фагоцитоз и активность Т-хелперов и Т-супрессоров, стимулируют продуцию цитокинов, повышают напряженность клеточного иммунитета, стимулируют процессы регенерации тканей и кроветворения.

Препараты применяются в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета – острых и хронических гнойных процессах, воспалительных заболеваниях, при ожоговой болезни, трофических язвах, при угнетении иммунитета и кроветворения после лучевой или химиотерапии у онкологических больных. Препараты используются для профилактики инфекционных осложнений, угнетения иммунитета и кроветворения в посттравматическом и послеоперационном периодах.

Препараты хорошо переносятся, побочные эффекты проявляются редко, в основном в виде аллергических реакций.

Препараты выпускаются в ампулах, вводятся парентерально, за исключением вилозена, который предназначен для интраназального введения при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей.

Миелопид получают из культуры клеток костного мозга млекопитающих. В его состав входят миелопептиды, каждый из которых обладает определенными биологическими свойствами. Так, миелопептид-1 усиливает активность Т-хелперов, миелопептид-3 стимулирует фагоцитарное звено иммунитета. Активируют пролиферацию и функциональную активность В- и Т- лимфоцитов, увеличивает выработку антител, повышает активность клеточного иммунитета.

Миелопид применяют в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета, в том числе для предупреждения инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм, остеомиелита и иных патологических процессов, сопровождающихся воспалительными реакциями (легочные заболевания, пиодермии)

Побочные эффекты: головокружение, слабость, тошнота, гиперемия и болезненность в месте введения, повышение температуры.

Выпускается в ампулах, вводится парентерально.

4.2. Препараты микробного происхождения и их аналоги

Бронхомунал – лиофилизованный лизат бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей. Стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет. Повышает число и активность Т-лимфоцитов (Т-хелперов, естественных киллеров), увеличивает концентрацию иммуноглобулинов (Ig A, Ig G, IgM) в слизистой оболочке дыхательных путей, усиливает выработку цитокинов (интерферона, фактора некроза опухоли альфа, интерферона-2). Активизирует макрофаги.

Бронхомунал применяется при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, резистентных к терапии антибиотиками.

Выпускается в капсулах, назначается внутрь. Может вызвать явления дислепсии.

Рибомунил – рибосомально-протеингликановый комплекс из наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей influenza). Вызывает образование специфических к указанным выше инфекциям антител, активирует фагоцитоз, усиливает функцию Т- и В-лимфоцитов, продукцию интерлейкина-1 и альфа-интерферона. Мембранные протеогликаны стимулируют неспецифический иммунитет.

Рибомунил применяется при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей (хронических бронхитах, трахеитах, пневмонии) и ЛОР-органов (отитах, ринитах, ангинах и др.)

Препарат назначается внутрь, по схеме длительное время. Возможна гиперсаливация. Выпускается в таблетках, гранулах.

Продигиозан – высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделяемый из микроорганизма Bac. Prodigiosum. Препарат усиливает специфическую и неспецифическую резистентность организма, преимущественно стимулирует В-лимфоциты, увеличивая их пролиферацию и дифференцировку в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Активирует фагоцитоз и киллерную активность макрофагов. Усиливает продукцию гуморальных факторов иммунитета: интерферонов, лизоцима, комплемента, особенно при местном применении в ингаляциях.

Применяется в составе комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся снижением иммунологической реактивности: при хронических воспалительных процессах, в послеоперационном периоде, при лечении антибиотиками хронических заболеваний, при вяло заживающих ранах, лучевой болезни.

Выпускается в ампулах, назначается парентерально и в виде ингаляций.

Побочные эффекты: повышение температуры, головная боль, артриты, лейкопения, боли в животе, понос, озноб, боли в мышцах.

К средствам, стимулирующим активный иммунитет, относятся вакцины: БЦЖ (противотуберкулезная), АКДС (коночно-дифтерийно-столбнячная), противогриппозная (А и В) и др. При вакцинации вводят ослабленные или убитые микроорганизмы в организм человека, формируется приобретенный иммунитет. К средствам, стимулирующим пассивный иммунитет относят сыворотки: противогангренозная, противостолбнячная, дифтерийная и др.

4.3. Синтетические средства

Левамизол (декарис). Первоначально был предложен в качестве противоглистного средства. Обладает иммуностимулирующим эффектом. Увеличивает выработку антител на различные антигены, усиливает клеточный иммунитет. Более выраженно стимулирует клеточный иммунитет, увеличивает продукцию лимфокинов, усиливает цитотоксичность Т-клеток, кооперацию Т-клеток с В-лимфоцитами, повышает функцию макрофагов, нейтрофилов, моноцитов.

Используют препарат при иммунодефицитных состояниях, аутоиммунных заболеваниях, рецидивирующих инфекциях, в комплексной терапии злокачественных новообразований. Препарат по отношению к клеточному иммунитету оказывает регуляторную функцию, увеличивает слабую и снижает сильную иммунную реакцию до нормы.

Назначают препарат в комбинациях со специфическими действующими препаратами. При длительной терапии возникают различные побочные явления: выраженные аллергические реакции – сыпь, лихорадка, стоматит, угнетение

кроветворения – нейтропения, агранулоцитоз, неврологические нарушения – возбуждение, бессонница, головная боль, головокружение, диспепсические явления, тошнота, рвота, диарея.

Несовместим с алкоголем. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов. Противопоказан при агранулоцитозе, беременности, кормлении грудью, в возрасте до 14 лет. Выпускается в таблетках.

Полиоксидоний. Синтетическое водорастворимое полимерное соединение. Обладает иммуностимулирующим действием. Активирует фагоцитирующую активность клеток, способствует антителообразованию, усиливает продукцию цитокинов. Полиоксидоний активирует все факторы естественной резистентности.

Полиоксидоний применяют при иммунодефицитных состояниях, связанных с вирусными бактериальными, грибковыми инфекциями.

Препарат назначается внутримышечно и внутривенно. Противопоказан при беременности. Выпускается в ампулах и флаконах.

Тимоген (синтетический дипептид – глутамил-триптофан), **иммунофан** (синтетический гексапептид – аргинил-аспарагил-лизил-валил-тирозил-аргинин). Активируют клеточные факторы иммунитета, пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов, стимулируют выработку цитокинов, повышают неспецифическую резистентность организма. Выпускаются в ампулах, применяются при иммунодефицитных состояниях.

Тимоген назначается интраназально и внутримышечно, иммунофан – под кожу и внутримышечно.

4.4. Интерфероны

Интерфероны относятся к классу цитокинов. Они являются низкомолекулярными гликопротеинами, которые вырабатываются клетками организма при воздействии на них вирусов, а также ряда биологически активных веществ эндо- и экзогенного происхождения.

Впервые интерферон открыт в 1957 г, когда было обнаружено, что клетки, инфицированные вирусом гриппа, начинают вырабатывать и выделять в окружающую среду особый белок, препятствующий размножению вирусов в клетках. Это послужило основанием считать его одним из важнейших факторов защиты организма от первичной вирусной инфекции. Чем больше вырабатывается в организме интерферона, тем больше он защищает от вирусной инфекции. Вскоре была выявлена иммуномодулирующая и противоопухолевая активность интерферона.

Известны три основных типа интерферонов:

- Интерферон α – лейкоцитарный;
- Интерферон β – фибробластный;
- Интерферон γ – иммунный, Т-лимфоцитарный.

В настоящее время все три разновидности интерферона получают методом генной инженерии.

Созданы рекомбинантные интерфероны путем культивирования бактериальных штаммов, содержащих в своем генетическом аппарате рекомбинантную плазмиду гена интерферона человека:

- Интерферон α – альфаферон, виферон, рокферон, реальдирон, эберон альфа Р, реаферон, инtron А, роферон А.

- Интерферон β – бетаферон, ребив, ферон;
- Интерферон γ – имукин.

Интерфероны оказывают противовирусное, антиклеточное, противоопухолевое, иммуномодулирующее действие.

Разберем противовирусное действие интерферонов. Они повышают устойчивость клеток к поражению вирусами. Прямого действия на вирусы не оказывают. Они связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Активируют образование противовирусных белков, которые, в свою очередь, угнетают синтез вирусных белков и процесс трансляции в инфицированной вирусом клетке «хозяина». Это приводит к угнетению репликации вирусов.

Противоопухолевое действие препарата интерферона связано с антипролиферативным эффектом и стимуляцией активности естественных киллеров. Подавляют рост нормальных клеток.

Иммунотропное действие интерферонов проявляется активацией макрофагов, Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров.

Как противовирусные средства препараты интерферона наиболее активны при герпетических заболеваниях глаз (местно в виде капель, субконъюнктивально), простого герпеса с локализацией на коже, слизистых оболочках и гениталиях, опоясывающего лишая (местно в виде мази), острого и хронического вирусного гепатита В и С (парентерально, ректально), при лечении и профилактики гриппа и ОРВИ (интраназально в виде капель). При ВИЧ-инфекции препараты рекомбинантного интерферона нормализуют иммунологические параметры, снижают остроту течения заболевания более, чем в 50% случаев. При СПИДе проводят комбинированную терапию. В качестве противовирусных средств в основном используют препараты интерферона- α : рекомбинантный α -2 α -интерферон (роферон А), рекомбинантный α -2 β (инtron А).

При лечении опухолевых заболеваний применяют интерферон- α (интерферон человеческий лейкоцитарный), интерферон α -2 α (роферон А), интерферон α -2 β (инtron А), интерферон α -N1, интерферон- β (ребиф).

Для лечения рассеянного склероза предложен интерферон β -1b (бетаферон). Это заболевание характеризуется поражением миелиновых оболочек нейронов. Полагают, что в развитии этого заболевания лежит вирусное поражение. Основой современной терапии этого дегенеративного заболевания лежит иммунотерапия. Он не излечивает больных, но заметно уменьшает частоту и тяжесть обострений, замедляет прогрессирование заболевания. В механизме действия бетаферона имеет значение торможение репликации вируса, снижение образования γ -интерферона, усиление функции Т-супрессоров, ослабление действия антител против компонентов миелина.

Побочные эффекты интерферонов. Это гриппоподобный синдром, головокружение, нарушение зрения, спутанность сознания, депрессия, бессонница, парестезии, трепет, потеря аппетита, тошнота, сердечная недостаточность, протеинурия, лейкопения, сыпь, зуд, алопеция, импотенция, носовые кровотечения.

4.5. Индукторы интерферона (интерферогены)

Индукторы интерферона – это препараты, усиливающие синтез эндогенного интерферона. Эти препараты имеют преимущества по сравнению с рекомбинантными интерферонами. Они не обладают антигенной активностью. Стимулированный синтез эндогенного интерферона не бывает избыточным.

По химическому строению они относятся к нескольким группам

1. Синтетические соединения
 - Флуореноны – Амиксин
 - Акриданоны – Циклоферон
 - Нуклеиновые полимеры – Полудан
2. Природные соединения
 - Полифенолы (производные госсипола) – Кагоцел
 - Нуклеиновые полимеры - Ридостин

Амиксин – низкомолекулярное синтетическое соединение из группы флуоренонов. Обладает широким спектром противовирусной активности в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Повышает продукцию интерферона Т-клетками. Является иммуностимулятором и оказывает прямое противовирусное действие. Применяется для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ, гепатита А, герпеса простого и опоясывающего, при комплексной терапии хламидийных инфекций, нейровирусных и инфекционно-аллергических заболеваний, при вторичных иммунодефицитах. Эффективен только в начале заболевания (до 2-х суток).

Препарат мало токсичен при 1-2 кратном применении. Кумулирует в организме при многократном назначении. Возможна индивидуальная непереносимость. Возможны диспепсические явления, озноб. Противопоказан при беременности.

Циклоферон – производное акриданона. Обладает выраженной интерфероногенной активностью, вызывает быструю продукцию интерферона. Оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие. Эффективен в отношении вирусов клещевого энцефалита, герпеса, цитомегаловируса, ВИЧ и др. Применяется при гриппе, ОРЗ, хроническом гепатите В и С, при острой клинической инфекции. Эффективен только в начале заболевания (до 2-х суток).

Препарат вводится внутрь. Возможны аллергические реакции.

Полудан – биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полиадениловой и полигурициловой кислот. Оказывает выраженное ингибирующее влияние на вирусы простого герпеса. Применяется в виде глазных капель и инъекций под конъюнктиву. Препарат назначают для лечения вирусных заболеваний глаз: герпетических, адено-вирусных конъюнктивитов, кератитов, кератоирдоциклитов, иридоциклитов, хориоретинитов, невритов зрительного нерва.

Препарат применяется в условиях стационара. Выпускается в порошках для глазных капель и растворов в ампулах.

Побочные эффекты проявляются в виде аллергических реакций – зуда и ощущения инородного тела в глазу.

Кагоцел – производные госсипола (пигмента растения хлопчатник). По структуре относится к полифенолам. Положительный эффект регистрируется в первые 4 дня

заболевания. Применяется при респираторно-вирусных инфекциях, герпесе. Вводится внутрь. Возможны аллергические реакции.

Ридостин – относится к нуклеиновым полимерам (натрия нуклеинат). Стимулирует продукцию эндогенного интерферона. Обладает противовирусным действием. Препарат вводят подкожно и внутримышечно. Отмечены аллергические реакции.

4.6. Интерлейкины

Альдеслэйкин – рекомбинантный аналог интерлейкина-2. Оказывает иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. Активирует клеточный иммунитет. Усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и интерлейкин-2-зависимых клеточных популяций. Повышает цитотоксичность лимфоцитов и клеток-киллеров, которые распознают и уничтожают клетки опухоли.

Назначается в виде внутривенной инфузии в течение 5 дней. Противопоказан при беременности.

4.7. Колониестимулирующие факторы

Молграмостим (лейкомакс) – рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Стимулирует лейкоцитоз, обладает иммунотропной активностью. Усиливает пролиферацию и дифференцировку предшественников лейкоцитов, увеличивает содержание зрелых клеток, рост гранулоцитов, моноцитов, макрофагов. Усиливает фагоцитоз, повышает цитотоксичность в отношении злокачественных клеток.

Вводится подкожно и внутривенно.

Сарграмостим (лейкин) является рекомбинантным гранулоцитарным макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), который действует как иммуностимулятор. Сарграмостим - это версия GM-CSF, которая играет нормальную роль в биологии человека, заставляет клетки-предшественники дифференцироваться в нейтрофилы, моноциты, макрофаги и дендритные клетки, полученные из миелоида; он также может активировать зрелые гранулоциты и макрофаги, может способствовать дифференцировке мегакариоцитарных предшественников и эритроидных клеток-предшественников. Сарграмостим в основном используется для восстановления миелоида после аутологичной или аллогенной трансплантации костного мозга. Он также используется для лечения нейтропении, вызванной химиотерапией во время лечения острого миелоидного лейкоза. Он также используется в качестве медицинской контрмеры для лечения людей, подвергшихся воздействию радиации, достаточной для подавления миелогенеза костного мозга.

Его вводят внутривенно.

Филграстим (нейтоген) – рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Регулирует продукцию нейтрофилов.

Ленограстим - это рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, который функционирует как иммуностимулятор. Он разработан компанией клеток костного мозга на последних стадиях дифференцировки (непосредственно

перед выходом в кроветворное русло), вызывая значительное нарастание в периферической крови лейкоцитов, главным образом нейтрофилов, в течение 24 ч. Рост количества нейтрофилов начинается очень быстро (к концу первых суток), является дозозависимым (в диапазоне доз 1-10 мкг/кг/сут). Повторное введение усиливает этот эффект. Нейтрофилы, образующиеся в ответ на применение ленограстима, обладают нормальными фагоцитирующими свойствами и хемотаксисом. Значительно (достоверно) снижает риск инфекционных осложнений; в 2 раза снижает необходимость в повторных госпитализациях и потребность в антибактериальной терапии. Оказывает стимулирующее влияние на систему гемопоэза, ускоряет созревания лейкоцитов и усиливает их противоинфекционные функции, позволяет уменьшить токсичность и улучшить переносимость высокодозной химиотерапии (при этом вероятность нейтропенической лихорадки снижается в 5 раз).

4.8. Препараты иммуноглобулинов

Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения – содержит преимущественно антитела класса IgG. Препарат показан при приобретенных и первичных иммунодефицитах, при иммунопатологических состояниях (тромбоцитопеническая пурпурा).

Пентаглобин – содержит антитела всех важнейших циркулирующих классов иммуноглобулинов (Ig M – 12%, Ig A – 12%, Ig G – 76%). Показан при терапии тяжелых бактериальных инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями.

Цитотект (при цитомегаловирусной инфекции).

Гепатект (для профилактики гепатита В).

Инфликсимаб (ремикейд) – иммуномодулирующий препарат, содержащий химерные мышино-человеческие иммуноглобулины. Попадая в кровь, препарат образует устойчивый комплекс с растворимой и с мембраноассоциированной формами человеческого фактора некроза опухоли альфа, при этом ингибитируется его синтез, содержание фактора уменьшается, снижается его функциональная активность. Инфликсимаб применяют при тяжелых воспалительных процессах, активной тяжелой болезни Крона, не поддающейся стандартной терапии, активной форме ревматоидного артрита.

Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, головокружение, депрессия, нервозность, сонливость, сердцебиение, аритмия, анемия и др.

Для профилактики гриппа в качестве иммуностимулирующего средства нашел применение спазмолитик дигидазол.

5. Особенности действия и применения иммунотропных средств в педиатрической практике

Для лечения аллергических заболеваний используется стабилизатор клеточных мембран **кромолин-натрий**. Его применяют в виде мельчайшего порошка путем ингаляций для лечения атопических форм бронхиальной астмы. У детей кромолин-натрий более эффективен, чем у взрослых. Полная ликвидация или значительное

уменьшение приступов астмы наблюдается через 4-5 недель постоянного лечения, но улучшение наступает раньше. При использовании этого препарата удается снизить дозы кортикоидов или даже прекратить их назначение. Применяют кромолин-натрий и для профилактики бронхоспазма, провоцируемого у детей физическими упражнениями, когда из-за учащенного и углубленного дыхания более холодный воздух поступает в глубину дыхательных путей, охлаждает эпителий и способствует освобождению гистамина из тучных клеток. Иногда кромолин-натрий назначают для лечения аллергического ринита, реакции ЖКТ (рвота, понос) на пищевые антигены, содержащиеся в рыбе, фруктах и других продуктах.

Дети обычно хорошо переносят препарат. Иногда, в первые дни лечения у больных с гиперреактивностью он раздражает дыхательные пути, вызывая спазм бронхов.

Недокромил очень похож на кромолин-натрий по структуре и механизму действия. Отличается от него большей эффективностью и неприятным вкусом. Назначают также для ингаляций.

Глюкокортикоиды, подавляющие гиперчувствительность немедленного типа, применяют у детей только при лечении тяжелых форм заболеваний, так как при их использовании возникает много различных осложнений – задержка в организме жидкости, гипокалиемия, снижение иммунитета, обострение хронических инфекций, нарушение заживления ран, стероидный диабет, угнетение роста детей, синдром Кушинга, пептические язвы, остеопороз и др. Отмена глюкокортикоидов может привести к обострению заболевания. Из глюкокортикоидов применяют предназолон, триамцинопон, дексаметазон.

При аллергиях применяют блокаторы гистаминовых рецепторов – **димедрол, дипразин, супрастин, диазолин, тавегил, фенкарол, лоратадин, цетиризин** и др. Они назначаются при лечении крапивницы, сенной лихорадки, сывороточной болезни, вазомоторного ринита, ангионевротического отека, в том числе, при анафилактическом шоке вместе с вазоконстрикторами. На бронхоспазм у астматиков они влияют мало, отмечается небольшой профилактический эффект, но не лечебный, так как бронхоспазм зависит не от гистамина, а от лейкотриенов и ФАТ. К тому же, они снижают секрецию бронхиальных желез, это приводит к сгущению слизи, спливию поверхности бронхов, что препятствует их проходимости.

Побочные эффекты многочисленные. Это сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, тошнота, слабость, повышение внутриглазного давления. При длительном применении возможны аллергические реакции.

Для устранения обструкции дыхательных путей в педиатрии применяется **адреналин**, так как он снижает спазм гладкой мускулатуры бронхов, а с другой стороны, уменьшает набухание слизистой оболочки вследствие сужения сосудов. Этот положительный эффект может сопровождаться большим количеством побочных эффектов – тахикардией, повышением АД, аритмией, гипергликемией, трепором, тошнотой, рвотой и др.

Для купирования бронхоспазма применяют бета-адреномиметик **изадрин** внутривенно капельно и ингаляционно. Чаще используют бета₂-адреномиметики (**сальбутамол, фенотерол**). Их применяют и для профилактики и купирования спастического бронхита. Они меньше влияют на деятельность сердца. Лучше действуют на детей старше 1,5 лет.

Особо большое значение имеет бронхолитический эффект **эуфиллина** при лечении бронхиальной астмы. У препарата очень большая широта терапевтического действия, к тому же, существуют индивидуальные различия в чувствительности к нему. Существенные различия отмечаются в скорости элиминации эуфиллина у детей различного возраста. Поэтому полагается индивидуальный подбор доз препарата, определяя его уровень в крови или внимательно контролируя появление нежелательных эффектов, возникающих при передозировке. У детей появляется тахикардия, тошнота, рвота, диарея, судороги. В тяжелых случаях возможна смерть.

При гиперчувствительности замедленного типа часто поражается соединительная ткань в виде ревматоидных заболеваний. Применяется известное средство **хингамин (делагил, хлорохин)**, который назначается у детей с непрерывно рецидивирующими, затяжным и вяло текущим ревматизмом, при среднетяжелой форме ревматоидного артрита, системной красной волчанке. Терапевтический эффект развивается медленно (через 10-12 недель) при ежедневном приеме препаратов. Лечение должно быть длительным. Побочные эффекты – угнетение секреции желудочного сока, миопатия, ретинопатия.

При ревматоидных заболеваниях назначают **глюококртикоиды, цитостатики (азотиоприн, меркаптопурин, циклоспорин).**

Циклоспорин обычно применяется вместе с преднизолоном. Циклоспорин назначается для профилактики отторжения пересаженных тканей. Циклоспорин в больших дозах вызывает трепмор, судороги, гиперплазию десен и др.

Иммуностимуляторы применяют у детей для активации иммунных процессов при сниженной сопротивляемости к инфекции. Назначают пирамиды (**метилурацил, пентоксил**) часто болеющим детям совместно с химиотерапевтическими препаратами. Это приводит к более быстрому выздоровлению детей и предупреждает повторные заболевания. Их назначают и при лечении детей, страдающих ревматизмом, язвенной болезнью желудка.

Левамизол повышает неспецифическую резистентность организма к инфекциям, его применяют у больных с иммунодефицитом, хроническими инфекциями, генерализованной герпетической инфекцией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой. Применяют препарат в течение 6 мес. Побочные эффекты – лейкопения, агранулоцитоз, сыпь, тошнота, рвота, озноб, боли в суставах и мышцах.

Дибазол используют для профилактики гриппа и других ОРВИ в период большой вероятности появления этих заболеваний.

Продигиозан применяют при лечении острых хронических инфекций у детей, в том числе, при пневмониях, пиелонефритах, туберкулезе, дизентерии. Возможно повышение температуры, боли в животе, сердце, головная боль.

Бронхомунал, рибомунил назначаются у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей (бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит).

Тактивин, тимоген - гормонопрепараты тимуса способны корригировать нарушенную иммунологическую реактивность в организме детей, активировать систему Т-лимфоцитов, активировать фагоцитоз, стимулировать продукцию лимфоцитов. Применяют в качестве иммуностимуляторов при гнойных и вирусных заболеваниях, при воспалительных реакциях, при нарушении процессов регенерации (трофические язвы, язвенная болезнь желудка, ожоговая болезнь), после лучевой и химиотерапии у онкологических больных.

Натрия нуклеинат стимулирует лейкопоэз, ускоряет процессы регенерации, усиливает кооперацию Т- и В-лимфоцитов, повышает фагоцитоз. Применяют в комплексной терапии лейкопений, агранулоцитоза, хронических воспалительных реакций.

В некоторых ситуациях находят применение препараты растительного происхождения - **настойка элеутерококка, настойка женьшеня, экстракт родиолы розовой**. Эти препараты оказывают общетонизирующий эффект, повышают адаптогенную возможность организма к суровым условиям жизни (на севере). Они нашли применение в качестве средств профилактики гриппозной и другой вирусной инфекции во время эпидемий.

Циклоферон - индуктор синтеза интерферонов лейкоцитами, макрофагами, фибробластами. Применяется для профилактики и лечения герпетической и цитомегаловирусной инфекции, для комплексной терапии вирусных гепатитов, нейровирусных заболеваний.

При острых и хронических инфекционных заболеваниях, воспалительных процессах для повышения иммунитета назначаются витаминные препараты - аскорбиновую кислоту, ретинол, токоферол, рибофлавин, пиридоксин, тиамин и др. Эта терапия находит обоснование. Во-первых, во время этих заболеваний витамины в организме интенсивно расходуются. Во-вторых, назначаемые противоинфекционные средства (антибиотики) часто угнетают микрофлору кишечника и продукцию ею витаминов. В-третьих, некоторые витамины (аскорбиновая кислота, ретинол) оказывают непосредственное иммуностимулирующее действие, усиливая образование антител, активируют фагоцитоз, лизосомальные ферменты и др.

6. Особенности применения иммунотропных средств в стоматологической практике

В стоматологической практике при аллергических заболеваниях назначаются антигистаминные средства. Они применяются при медикаментозных стоматитах, гингивитах, глосситах, хейлитах, перидонтитах, многоформной экссудативной эритеме, синдроме Лайелла, кандидозе полости рта, хроническом рецидивирующем афтозном стоматите и других заболеваниях. В полости рта подавляются воспалительные явления, набухание слизистой полости рта, исчезает боль и зуд, ускоряется заживление.

Основные проявления аллергической реакции устраняет **димедрол**. Он вызывает местную анестезию, способен давать снотворный успокаивающий, противорвотный, противовоспалительный эффект.

Очень широко в клинической практике применяют **дипразин (пипольфен)**, обладающий выраженным депримирующим действием. Препарат способен потенцировать действие снотворных, наркотических и ненаркотических анальгетиков, местных анестетиков. Аналогичными свойствами обладает **супрастин**. Этот эффект антигистаминных средств используют в хирургической стоматологической практике при премедикации. Они тормозят тошноту и рвоту.

Существенный интерес для стоматологов представляет **диазолин** с большей длительностью антигистаминного эффекта, но лишённый седативных и снотворных свойств.

Особое место в терапии аллергических процессов занимают гормоны коры надпочечников - **глюкокортикоиды**. Они уменьшают продукцию антител, пролиферацию лимфоцитов, выход медиаторов аллергии, клеточных элементов в ткани, ослабляют отёк и болевую реакцию. Их назначают парентерально, внутрь, местно. Очень важно местное применение. В стоматологической практике для местного лечения аллергических заболеваний (хейлита, пародонтита, многоформной

экссудативной эритемы) широко используются глюкокортикоидные мази «Фторокорт», «Синалар», «Лоринден».

Врачу стоматологу приходится часто встречаться с заболеваниями, которые требуют применения лекарственных средств, стимулирующих иммунную систему организма. Это хронический генерализованный пародонтит, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, острый герпетический и лучевой стоматит, эксфолиативный и абразивный преканцерозный хейлит, красный плоский лишай. При этих заболеваниях назначают иммуностимуляторы. Они также назначаются при замедленной регенерации в челюстно-лицевой области, в том числе на слизистой полости рта, а также при ожоговых, лучевых поражениях и тяжёлых послеоперационных состояниях.

Левамизол (декарис) обладает нормализующим влиянием на иммунную систему организма через воздействие на дифференцировку метаболизма и функции Т-лимфоцитов. Он повышает выработку лимфоцитами эндогенных факторов регулирования антителообразования, способствует активации неспецифических факторов защиты, стимулирует процессы reparативной регенерации, тормозит развитие воспаления, подавляет образование свободных радикалов. В стоматологической практике препарат применяют при хронических рецидивирующих инфекциях в челюстно-лицевой области и слизистой оболочке полости рта у больных со сниженным иммунным ответом.

Продигиозан - лигополисахарид микробного происхождения, усиливает неспецифическую и специфическую резистентность организма. В стоматологической практике продигиозан применяют в комплексной терапии хронического остеомиелита, пародонтита, хронического рецидивирующего афтозного стоматита, острого герпетического стоматита, эксфолиативного хейлита, трофических поражений слизистой оболочки полости рта. Препарат тормозит генерализованные и локальные воспалительные процессы, усиливает реакции восстановления и регенерации.

Метилурацил относится к производным пиримидина. Способствует синтезу нуклеиновых кислот, повышению иммунореактивности. Метилурацил используется в стоматологической практике с целью стимуляции процессов заживления при язвенно-некротических стоматитах, генерализованных пародонтитах, красном плоском лишае. Применяют обычно вместе с антибактериальными средствами. Метилурацил назначается местно на слизистую оболочку полости рта и в виде инстилляции в патологические зубодесневые карманы. Препарат включают в состав масляных взвесей, паст, содержащих также antimикробные средства.

Аналогичным действие обладает **натрия нуклеинат**.

7. Задания по рецептуре

Выписать рецепты:

3. Кромолин-натрий в капсулах
4. Димедрол в ампулах
5. Диазолин в драже
6. Лоратадин в таблетках
7. Эуфиллин в ампулах
8. Зилемутон в таблетках
9. Беклометазона дипропионат в аэрозольной упаковке
10. Фенотерол в аэрозольной упаковке
11. Синалар в мази
12. Левамизол в таблетках
13. Амиксин в таблетках
14. Бронхомунал в капсулах

8. Ситуационные задачи и тестовые задания для самоподготовки

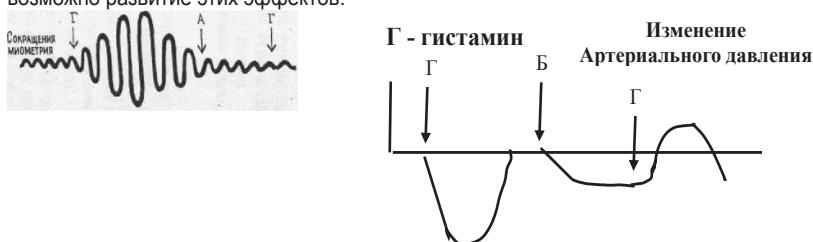
1. Одной из двух морских свинок вводят под кожу димедрол в дозе 10 мг/кг. Через 20 мин свинкам закапывают в конъюнктивальный мешок 1-2 капли 2% раствора гистамина, после чего их периодически осматривают, обращая внимание на конъюнктиву и края век. Проанализируйте ситуацию.

2. Добровольцу на нижней трети ладонной поверхности предплечья стерильной иглой наносят две царапины; одну смачивают 1% (стерильным) раствором гистамина, другую - сначала 1% стерильным раствором димедрола, а затем гистамина. Сравнивают ощущения при нанесении гистамина на обе царапины. После этого царапины смазывают антисептическим раствором. Проанализируйте ситуацию.

3. Одной из двух крыс под кожу вводят димедрол в дозе 20 мг/кг или дипразин в дозе 10 мг/кг. Обоих животных наркозируют этаминолом-натрия (40 мг/кг внутрибрюшинно) и вскрывают брюшную полость. На петлю тонкой кишки накладывают тоненькие полости фильтровальной бумаги, смоченные 0,1% раствором гистамина, и сравнивают эффект нанесения гистамина у обоих животных. Проанализируйте ситуацию.

4. Одной из двух морских свинок вводят внутрибрюшинно 10 мг/кг димедрола. Через 10 мин обеим свинкам в брюшную полость впрыскивают 1% раствор гистамина из расчёта 20 мг/кг массы тела. Обращают внимание на дыхание и поведение обоих животных. Проанализируйте ситуацию.

5. Определить вещество А и Б, объяснить с воздействием на какие рецепторы возможно развитие этих эффектов:



6. Определить антиаллергические средства 1-5 (интал, гидрокортизон, димедрол, изадрин, адреналин):

Показания к применению/ эффект	Какой это препарат?				
• Анафилактический шок					
• Крапивница					
• Бронхиальная астма:					
○ Купирование приступа					
○ Систематическая терапия					
• Аллергические дерматиты					

7. У больного 40 лет, в ответ на внутримышечное введение 1000 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли возникла анафилактическая реакция, сопровождающаяся головокружением, шумом в ушах, затруднённым дыханием, чувством стеснения в груди. Кожные покровы бледные, слизистые цианотичны, нарастает отёк лица, АД снижено, пульс частый, нитевидный. **Каков патогенез анафилактического шока? Какие противоаллергические средства нужны больному?** Указать механизм действия препаратов и режим дозирования.

8. Больной, 30 лет, в течение нескольких лет страдает сезонным поллинозом. Заболевание обостряется в августе-сентябре и проявляется в виде сильного зуда в полости носа, глотке, глазах, обильным жидким отделяемым из носа, слезотечением. **Какие противоаллергические препараты для местного и резорбтивного действия могут быть назначены больному?** Указать механизм действия препаратов и режим дозирования.

9. Приём анальгетика вызвал у больного, 27 лет, токаря по профессии, появление зуда и обильных высыпаний на коже. Элементы сыпи бледно-розового цвета, различной величины, местами слившимися. Выражена отёчность кожи. Врач поставил диагноз: «Медикаметозная крапивница» и назначил амбулаторное лечение дипразином по 0,025 3 раза в день после еды. На 3 день состояние больного стало улучшаться: уменьшился зуд, стали исчезать элементы сыпи. Вместе с тем, больной предъявил жалобу на выраженную слабость, сонливость, невозможность выполнять точную работу. **Какие лекарственные препараты могут вызвать осложнения аллергического характера? К какой группе противоаллергических средств относится дипразин? Назовите синонимы и фармоналоги. Укажите механизм действия. С чем связано возникшее при приёме дипразина побочное действие? Назовите аналоги, не вызывающие данного осложнения.**

10. У ребёнка, 12 лет, ОРВИ с подъёмом температуры до 39,5°C. Для более эффективного купирования лихорадки врач рекомендовал сочетать приём жаропонижающих средств с димедролом (по ½ таблетки 3 раза в день). В аптеке, куда обратилась мать ребёнка, димедрола не было, и фармацевт порекомендовал заменить его другим антигистаминным препаратом - диазолином. **Почему димедрол целесообразно включать в состав литических смесей при стойкой гипертермии? Правильна ли рекомендация фармацевта по замене препарата? Ответ обосновать.**

11. При изучении фармакологических свойств и механизма действия вновь синтезированного препарата обнаружена его способность угнетать активность фермента фосфодиэстеразы. **Можно ли ожидать у данного препарата наличие антиаллергических свойств? Ответ обосновать.**

12. Больная, 50 лет, поступила в клинику с диагнозом: бронхиальная астма. Из анамнеза известно, что больная в течение ряда лет страдает тиреотоксикозом. **Какие из предложенных препаратов можно применять для купирования бронхоспазма? - адреналин, изадрин, эуфиллин, сальбутамол. Выбор препаратов обосновать. Каков механизм действия указанных средств?**

13. Указать основную направленность действия лекарственных средств, применяемых для лечения аллергических реакций немедленного типа:

Препараторы	Механизм действия			
	Подавление фазы индукции иммунного ответа	Угнетение высвобождения биологически активных веществ из тучных клеток	Блокада гистаминовых H ₁ -рецепторов	Устранение симптомов аллергических реакций немедленного типа
Блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов				
Кромолин-нитрий				
Глюкокортикоиды				
Эуфилин				
Адреналин				

14. Сравните фармакологические свойства противогистаминных средств:

Параметры сравнения	димедрол	фенкарол	терфенадин	лоратадин
Сезонный аллергический ринит				
Крапивница				
Атопический дерматит				
Является пролекарством				
Начало действия				
Длительность действия				
Седативное действие				
Кардиотоксичность				
Развитие тахифилаксии				

Назовите препараты, которые являются производными терфенадина и лоратадина, относятся к 3-ему поколению антигистаминных средств. Какие преимущества имеют данные средства по сравнению с их предшественниками?

15. Указать основной механизм действия лекарственных средств, применяемых для лечения аллергических реакций замедленного типа:

г е н о в	Угнетение транскрипции	Угнетение пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов	Снижение функции цитотоксичных Т-лимфоцитов	Угнетение образования медиаторов воспаления	Угнетение функции клеток, принимающих участие в развитии воспаления
Глюкокортикоиды					
Циклоспорин					
Азатиоприн					
Индометацин					

16. Сравнительная характеристика средств, стабилизирующих мембранны тучных клеток

Параметры сравнения	Кромоглициевая кислота	Недокромил	Кетотифен
Фармакокинетические свойства	Путь введения Кратность приёма в сутки		
Показания к применению	Профилактика бронхоспазма		
	Аллергический ринит и конъюнктивит		
Другие фармакодинамические свойства	Блокада гистаминовых H ₁ -рецепторов		
	Седативное действие		

Примечание. Наличие эффекта обозначьте символом «+».

17. Дайте сравнительную характеристику блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов, выполнив следующие задания.

А. Выпишите из приведённого списка антигистаминные средства с выраженным психоседативным действием: димедрол, дипразин, диазолин, тавегил, фенкарол, лоратадин, эбастин, акривастин, фексофефадин, левоцетиризин; объясните правила приём этих препаратов (время суток, профессиональные ограничения).

Б. Выпишите антигистаминные средства с минимально выраженным психоседативным действием из вышеперечисленных и объясните преимущества этих препаратов.

В. Выпишите антигистаминные средства из вышеперечисленных, назначаемые: 3-4 раза в сутки; 2 раза в сутки; 1 раз в сутки.

Г. Выпишите антигистаминные средства из вышеперечисленных, оказывающие М-холиноблокирующее действие, и укажите противопоказания к их назначению.

18. Совместите

Препараты

1. Азатиоприн
2. Левамизол
3. Циклоспорин
4. Мебгидролин
5. Зафирлукаст

Механизм действия

- А. Блокирует гистаминовые H₁-рецепторы
- Б. Блокирует лейкотриеновые рецепторы
- В. Ингибитирует кальцинейрин
- Г. Нарушает синтез ДНК
- Д. Повышает активность макрофагов и Т-лимфоцитов

19. Определите, верны ли следующие пары утверждений и есть ли связь между ними:

1. Кромоглициевая кислота применяется для купирования приступов бронхиальной астмы, потому что кромоглициевая кислота препятствует взаимодействию гистамина с чувствительными к нему тканевыми рецепторами.

2. Глюкокортикоиды оказывают иммуносупрессивное действие, потому что клюкокортикоиды сенсибилизируют адренорецепторы к катехоламинам.

20. Дополните основные группы противоаллергических средств препаратами из вышеперечисленных классификаций.

1. Препараты глюкокортикоидов.

1.1. Препараты для системного (резорбтивного) применения.

Препараты естественных гормонов:

- а)
- б)
- в)
- г)

1.2. Препараты для местного применения.

Препараты, применяемые наружно в виде мазей и кремов:

- А)
- Б)

Препараты, применяемые ингаляционно в виде аэрозолей:

- А)
- Б)

Препараты, применяемые в мазях и ингаляциях:

- А)
- Б)

2. Стабилизаторы мембран тучных клеток:

- А)
- Б)
- В)

3. Блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов:

- А)
- Б)
- В)
- Г)
- Д)
- Е)
- Ж)
- З)

21. Побочные эффекты иммунодепрессантов

Побочные эффекты	Азатиоприн	Преднизолон	Циклоспорин
Тошнота, рвота			
Угнетение миелоидного кроветворения			
Вторичная инфекция			
Синдром Иценко-Кушинга			
Гепатотоксическое действие			
Нефротоксическое действие			

Примечание. При заполнении таблицы используйте символ «+».

22. Механизмы действия иммунодепрессантов

Механизмы действия	Азатиоприн	Циклоспорин	базиликсимаб	Преднизолон
Уменьшение пролиферации и дифференцировки лимфоцитов	За счёт нарушения синтеза ДНК			
	За счёт уменьшения продукции ИЛ-2			
	За счёт блокады рецепторов к ИЛ-2			
Уменьшение пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов				

Примечание. При заполнении таблицы используйте символ «+».

23. Дополните перечисление иммунодепрессантов препаратами из классификаций.

1. Цитотоксические средства: а)_____.
2. Препараты глюкокортикоидов: б)_____.
в)_____.
г)_____.
3. Средства, нарушающие продукцию интерлейкина-2 (ингибиторы кальцийнейрина):
а)_____.
б)_____.
в)_____.
4. Препараты моноклональных антител: а)_____.

Дополните классификацию иммуностимуляторов препаратами из предложенного списка.

- Биогенные вещества
 - Препараты пептидов вилочковой железы: а)_____.
 - Препараты цитокинов: а)_____.
 - Препараты интерферонов и интерфероногены: а)_____. б)_____.
- Иммуностимуляторы микробного происхождения: а)_____. б)_____.
- Иммуностимуляторы растительного происхождения: а)_____.
 - Синтетические вещества: а)_____.
б)_____.

Механизмы действия иммуностимуляторов

Механизмы действия	Рибомунил	Тактивин	Тилорон
Активация макрофагов, повышение продукции цитокинов			
Стимуляция роста и дифференцировки Т-лимфоцитов			
Интерфероногенная активность			

9. Библиографический список

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство/ под ред. Р.М. Хайтова, Н.И. Ильиной. - М.: ГЭОТАР-Медиа 2009.- 656 с.
2. Венгеровский А.И. Фармакология. Курс лекций: учебное пособие / А.И. Венгеровский, - 4-е изд., перераб. 4 доп.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2012, - 736 с.
3. Горячкина Л.А. Клиническая аллергология. Избранные лекции: Практические рекомендации/ Л.А. Горячкина.- Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017, - 288 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология- М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003, - 604 с.
5. Земсков А.М., Земсков В.М., Карапулов А.В. Клиническая иммунология: учебник / под ред. А.М. Земскова. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2008, - 432 с.
6. Иммунная система и иммунокорректоры: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов (факультетов)/ В.А. Курикян, Н.Л. Акимов, Ч.В. Авдеева и др.- 2-е изд., перераб. И доп.- Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ», 2010, - 244 с.
7. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер. с англ.- М., Практика, 2006, - 1648 с.
8. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник/ Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2014, - 640 с.
9. Косарев В.В. Справочник клинического фармаколога/ В.В. Косарев, С.А. Бабанов, А.Ф. Вербовой. - Ростов Н/Д: Феникс, 2011, - 476 с.
10. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: Учебник. - 4-е изд., испр. И доп.- М.: ГЭОТАР- Медиа, - 2009,- 496 с.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005,- 1000 с.
12. И.В. Маркова, И.Б. Миайлов, М.В. Неженцев фармакология. Учебник для студентов педиатрических факультетов высших медицинских учебных заведений. СПб.: Фолиант, 2001,- 416 с.
13. Arshad S.H., Holgate S. The role of IgE in allergeninduced inflammation and the potential for intervention with a humanized monoclonal antiIgE antibody // Clin. Exp. Allergy. - 2001. -V. 31. - P. 1344-1351.
14. Burrows B., Martinez F.D., Halonen M. et. al. Association of asthma with serum IgE levels and skintest reactivity to allergens // N. Engl. J. Med. - 1989. - V. 320. - P. 271-277.
15. Kalavala M., Dohil M.A. Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a review of current evidence. Am. J. Clin. Dermatol., 2011, 12(1): 15-24.
16. Schulman E.S. Development of a monoclonal antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - V. 164. - S6-S11.

