

Методическая разработка
Кафедра фармакологии ИФМХ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)

**Тема: «Иммунотропные лекарственные средства.
Препараты, применяемые для лечения
ревматологических заболеваний.
Противоаллергические средства»**
(для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и фармацевтического
факультетов)

Составитель:

доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), к.м.н., доцент
С.Е. Милешина

Глава 1

Иммунотропные лекарственные средства

Важнейшими функциями иммунной системы является нейтрализация и элиминация из организма чужеродных веществ, к которым относятся: инфекционные агенты, чужеродные клетки, измененные собственные клетки.

Иммунодефицитные состояния характеризуются снижением активности или полной неспособностью осуществлять функцию иммунной защиты. Раннее выявление и начало терапии крайне важны как при первичных (врожденных), так и вторичных (приобретенных) иммунодефицитных состояний для предотвращения хронических поражений органов и сохранения качества жизни пациентов. В этих случаях используют либо заместительную, либо иммуномодулирующую терапию.

Неадекватный патогенному фактору иммунный ответ может приводить к обширному повреждению ткани (реакции гиперчувствительности), реактивности против собственных антигенов (аутоиммунные заболевания). К дефектам иммунной системы также относят неконтролируемое размножение клеток миелоидного или лимфоидного ряда (злокачественные иммунопролиферативные заболевания). В случае иммуноагрессии используют иммунодепрессивную терапию.

Таблица 1.1. Иммуномодуляторы, средства заместительной и пассивной иммунотерапии

Цитокины	Интерфероны (ИФН) и их индукторы Интерлейкины: ИЛ-1 β (беталейкин), ИЛ-2 (ронколейкин)
Колонистимулирующие факторы	Молграмостим, филграстим
Внутривенные иммуноглобулины	Иммуноглобулины человека: нормальный, против гепатита В, антицитомегаловирусный, противоаллергический
Вакцины	БЦЖ, АКДС, противогриппозная вакцина
Гормоны тимуса, селезенки, костного мозга	Тактивин, тимоген, имунофан
Синтетические иммуномодуляторы	Ликопид, полиоксидоний, галавит
Бактериальные экстракты и лизаты	Бронхо-мунал, уро-ваксом
Растительные препараты	Экстракт эхинацеи

Иммунодепрессанты

Таблица 1.2. Классификация иммунодепрессантов

Глюкокортикоиды (см. главу 5)	Преднизолон Метилпреднизолон Дексаметазон
Цитостатики	Азатиоприн Циклофосфамид Лефлуномид Метотрексат Микофенолата мофетил
Ингибиторы синтеза/эффекта ИЛ-2: ингибиторы кальциневрина	Циклоспорин, Такролимус Пимекролимус
ингибиторы пролиферативного сигнала	Сиролимус Тофацитиниб
Производные талидомида	Леналидомид
Иммуноглобулины	Иммуноглобулин антилимфоцитарный Иммуноглобулин антитимоцитарный Иммуноглобулин человека нормальный Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D)
Генно-инженерные биологические препараты	Адалимумаб, Голимумаб, Этарнецепт, Тоцилизумаб, Абатацепт, Базиликсимаб, Натализумаб, Ритуксимаб, Белимумаб, Анакинра

Показания к применению иммунодепрессантов:

1. Аутоиммунные заболевания (тяжелое течение)
2. Аллергические заболевания (тяжелое течение)
3. Трансплантация органов и тканей (профилактика и лечение отторжения трансплантата и реакций «трансплантат против хозяина»)
4. Лимфопролиферативные заболевания

Таблица 1.3. **Характеристика некоторых иммунодепрессантов**

Группа	Цитостатики	Ингибиторы синтеза/эффекта ИЛ-2	Производные талидомида
Препараты	Микофенолат мофетил	Циклоспорин, такролимус, пимекролимус, сиролимус	Леналидомид
Механизм действия	Подавление синтеза гуанозинового нуклеотидов <i>de novo</i> → цитостатическое действие наиболее выражено в отношении лимфоцитов (пролиферация которых сильно зависит от синтеза пуринов <i>de novo</i>)	Циклоспорин, такролимус и пимекролимус: специфичное и обратимое действие на Т-лимфоциты (Т-л): блокада активации кальциневрина → ↓ синтеза ИЛ-2 и рецептора к ИЛ-2 → ↓ клональной пролиферации Т-хелперов, и ↓ синтеза ИФНγ → ↓ клональной пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) Сиролимус: блокирование клеточного ответа на ИЛ-2 за счет ингибирования ключевого фермента клеточного цикла mTOR* → ↓ активации и выживаемости Т-л и других опухолевых клеток в G1-фазе.	<u>Ингибирование:</u> • пролиферации гемопоэтических опухолевых клеток (с дефектом в 5-й хромосоме); • ангиогенеза, • продукции провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-1, -6, -12) <u>Стимуляция:</u> • синтеза ИЛ-2 и ИФНγ, • пролиферации и активации ЦТЛ и естественных киллеров, продукции фетального гемоглобина
Показания	Профилактика острого отторжения трансплантата: сердца, почки, печени (в комбинации с ГК и циклоспорином)	Пимекролимус: Атопический дерматит Циклоспорин: Атопический дерматит Трансплантация солидных органов, костного мозга Эндогенный увеит Нефротический синдром Ревматоидный артрит (взрослые) Псориаз Такролимус: Атопический дерматит, Трансплантация солидных органов Сиролимус: Трансплантация почки, Лимфангиолейомиоматоз, Покрывание сосудистого стента (↓ риска повторного стеноза)	Множественная миелома
Побочные эффекты	Повышение риска развития инфекций, лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований (ПРРИЛЗ), тератогенность, диспепсия, нарушения гемопоэза		
	головокружение, тремор, тревога, нарушение функции почек	повышение АД, нарушение функции почек и печени, диспепсия, тремор, мышечные спазмы, миалгия, артралгия <u>У сиролимуса дополнительно:</u> замедление заживления ран	тромбоэмболические осложнения, катаракта, диспепсия, почечная недостаточность, гриппоподобный синдром, кожный зуд и высыпания, ↑ АСТ и АЛТ

* mTOR (mammalian target of rapamycin) - мишень рапамицина млекопитающих

** ПРРИЛЗ - повышается риск развития локальных и генерализованных инфекций (грибкового, бактериального, вирусного, паразитарного происхождения), реактивация латентных и оппортунистических инфекций. Повышается риск развития злокачественных новообразований, особенно со стороны кожи и иммунной системы.

Иммуноглобулины и генно-инженерные биологические препараты

В качестве иммунодепрессантов применяют как поликлональные антитела (Ат), получаемые из крови доноров или иммунизацией животных клетками человека, так и моноклональные Ат, получаемые с помощью различных клеточных технологий. Моноклональные Ат относят к генно-инженерным биологическим препаратам.

Таблица 1.4 Иммуноглобулины

Препараты	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Иммуноглобулин человека нормальный	• Блокада Fc-рецепторов макрофагов и клеток ретикуло-эндотелиальной системы → предотвращение разрушения тромбоцитов в печени и селезенке; • Нейтрализация провоспалительных ЦК-ов (ИЛ-1, ГМ-КСФ, ФНО, ИФНγ); • Утилизация компонентов комплемента; • Усиление катаболизма ауто-Ат; • Нейтрализация циркулирующих Ат; • Ингибирование синтеза иммуноглобулинов	• Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура • Синдром Гийена - Барре • Болезнь Kawasaki • Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия • Заместительная терапия при иммунодефицитных состояниях	Часто: ПТР* Редко: анафилактические реакции, тромбоз/тромбоэмболия, острая почечная недостаточность, гемолитическая анемия
Иммуноглобулин человека антирезус Rh0(D)	Нейтрализация эритроцитарных резус-антигенов Rh0(D)	Профилактика анти-Rh0(D) иммунизации: • у резус- «-» женщин при беременности, осложненной рождением резус- «+» ребенка; • у резус - «-» пациентов после несовместимого резус- «+» крови или эритроцитарных концентратов	Редко: головная боль, озноб, лихорадка, артралгия, диспепсия, реакции в месте введения, анафилактические реакции

* ПТР – лихорадка, озноб, одышка, тошнота/рвота, боль в животе, диарея, артериальная гипотония, гипертензия, тахикардия, головная боль, миалгия. Чаще наблюдаются при нарушении правил введения растворов, содержащих компоненты крови (скорость введения, температура препарата, белковая нагрузка), но могут наблюдаться сразу по окончании введения и даже спустя 6-30 ч после введения препарата. Связаны с высвобождением цитокинов, активацией комплемента, образованием иммунных комплексов и наличием вазоактивных белков в составе препарата.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – группа лекарственных средств, характеризующаяся селективным действием на определенные механизмы развития иммунной агрессии и представляющая собой моноклональные Ат к иммунокомпетентным клеткам или провоспалительным цитокинам и гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов и взаимодействие иммунокомпетентных клеток.

Таблица 1.5. Генно-инженерные биологические препараты

Механизм действия	Препараты	Показания
Связывание и нейтрализация ФНО α	Адалимумаб Голимумаб Этанерцепт	- Ревматоидный артрит - Псориатический артрит - Хронический бляшечный псориаз - Аксиальный спондилоартрит - Болезнь Крона - Язвенный колит <u>Дополнительно у адалимумаба:</u> неинфекционный увеит, активный гнойный гидраденит
Связывание и нейтрализация ИЛ-6	Тоцилизумаб	- Ревматоидный артрит - Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит
Связывание с CD80/CD86 → предотвращение взаимодействия с CD28 → ↓ ко-стимуляции Т-л	Абатацепт	
Связывание с ИЛ-2 рецептором на поверхности Т-л → блокада Т-л	Базиликсимаб	Профилактика и лечение реакций отторжения трансплантата и РТПХ
Связывание с молекулой адгезии VLA-4 на лимфоцитах → ↓ их миграции в головной мозг	Натализумаб	Рассеянный склероз
Связывание с молекулой CD20 на В-л → лизис В-л	Ритуксимаб	- Ревматоидный артрит; - Гранулематоз с полиангиитом; - Хронический лимфолейкоз; - Неходжкинские лимфомы
Связывание с В-клеточным активирующим фактором (BlyS) → ↓ жизнеспособности В-л, ↓ синтеза иммуноглобулинов	Белимумаб	Системная красная волчанка
Связывание и ингибирование ИЛ-1 рецепторов	Анакинра	- Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста; - Семейный холодовой аутовоспалительный синдром - Семейная холодовая крапивница

Общие побочные эффекты:

ПРРИЛЗ, реакции в месте введения (для препаратов, вводимых местно) и ПТР (для препаратов, вводимых внутривенно), аллергические реакции

Вопросы и задания по теме: «Иммунодепрессанты»

1. Назовите группы иммунодепрессантов.
2. Перечислите показания к применению иммунодепрессантов.
3. Какие механизмы действия присущи группе иммунодепрессантов?
4. Какие побочные эффекты характерны для большинства иммунодепрессантов?
5. Какие лекарственные средства относят к группе генно-инженерных биологических препаратов?
6. Перечислите механизмы действия генно-инженерных биологических препаратов.
7. Для терапии каких заболеваний используют иммуноглобулин человека нормальный?
8. Выберите лекарственные средства, относящиеся к группе генно-инженерных биологических препаратов:
 - 1) иммуноглобулин человека антирезус Rh0(D); 2) ритуксимаб; 3) метилпреднизолон;
 - 4) микофенолата мофетил; 5) тоцилизумаб
9. Иммуносупрессивное действие циклоспорина обусловлено:
 - 1) снижением синтеза простагландинов; 2) активацией апоптоза В-лимфоцитов;
 - 3) ингибированием функций моноцитов и макрофагов; 4) блокированием клональной пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов; 5) нейтрализацией ФНО α
10. Выберите механизмы иммунодепрессивного действия иммуноглобулина человека нормального:
 - 1) нейтрализация провоспалительных цитокинов; 2) утилизация компонентов комплемента;
 - 3) усиление катаболизма аутоиммунных Ат; 4) нейтрализация циркулирующих Ат;
 - 5) блокада пролиферации Т- и В-лимфоцитов
11. Выберите механизмы действия микофенолата мофетила:
 - 1) нейтрализация провоспалительных цитокинов; 2) подавление синтеза гуанозинового нуклеотида; 3) селективное взаимодействие с ИЛ-2 рецептором Т-лимфоцитов;
 - 4) нейтрализация циркулирующих Ат; 5) блокада пролиферации Т- и В-лимфоцитов

Глава 2

Лекарственные средства, применяемые для лечения ревматологических заболеваний

Ревматические болезни – большая группа воспалительных заболеваний соединительной ткани (порядка 100 нозологий), в основе патогенеза которых лежит аутоиммунная агрессия с нарушением распознавания собственных антигенов активированными Т- и В-лимфоцитами. Поражение может иметь как системный, так и локальный характер, приводя к прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани. Большинство заболеваний дебютирует в детском возрасте и имеет тенденцию к хроническому течению.

Лекарственную терапию при ревматических заболеваниях можно подразделить на 2 вида: симптоматическую и базисную. К препаратам для симптоматической терапии относят ГК и НПВС. Их применение способствует быстрому уменьшению боли и воспалительных процессов, но не предотвращает дальнейшую деструкцию соединительной ткани. Базисная противовоспалительная терапия – патогенетическая, направлена на подавление развития болезни, замедление прогрессирования и изменение течения заболевания (модифицирующая болезнь терапия). Поэтому применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) является основой фармакотерапии. Общим свойством всех БПВП является медленное, постепенное развитие эффекта, которое требует нескольких месяцев терапии.

К базисным противовоспалительным препаратам относят:

1. Иммунодепрессанты: метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, циклофосфамид, циклоспорин (см. таб. 7-2);
2. «Малые» иммунодепрессанты: сульфасалазин, гидроксихлорохин, пеницилламин, препараты золота*;
3. Генно-инженерные биологические препараты: адалимумаб, инфликсимаб и др. (см. таб. 7-5)
4. Ингибиторы протеинтирозинкиназ: тофацитиниб, барицитиниб

* В РФ не зарегистрированы

Таблица 2-1. Характеристика некоторых синтетических базисных противовоспалительных препаратов для лечения ревматических заболеваний

Препарат	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Метотрексат*	Блокада дигидрофолатредуктазы → ↓ синтез тетрагидрафолиевой кислоты → ↓ ингибирует синтез пуриновых нуклеотидов → ↓ синтез, репарацию ДНК и митоз клеток При назначении метотрексата необходим прием фолиевой кислоты для уменьшения риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, печени и костного мозга.	- Ревматоидный артрит; - Ювенильный ревматоидный артрит; - Псориаз, псориатический артрит (тяжелые формы)	<u>Общие:</u> нарушения гемопоэза, нарушение функции печени, головная боль, головокружение, диспепсия, аллергические реакции, кожная сыпь <u>Дополнительно:</u> Для метотрексата: ПРРИЛЗ, пневмонит, язвы слизистых, анорексия, парестезия, фотосенсибилизация, алопеция,
Лефлуномид	- Селективно блокирует митохондриальную дегидрооротат-дегидрогеназу, необходимую для синтеза пиримидина <i>de novo</i>, ↓ экспрессию рецепторов к ИЛ-2 → ↓ пролиферация стимулированных лимфоцитов	- Ревматоидный артрит - Псориатический артрит	Для лефлуномида: ПРРИЛЗ, язвы слизистых, ↑ АД, пневмонит, парестезии, разрыв связок, алопеция
Сульфасалазин	В кишечнике расщепляется на 5-аминосалициловую кислоту и сульфапиридин, который запускает апоптоз макрофагов и ингибирует синтез ФНОα, хемотаксис, экспрессию молекул адгезии, ИЛ-8 и моноцитарного хемотаксического фактора	- Болезнь Крона, - Язвенный колит - Ревматоидный артрит - Ювенильный ревматоидный артрит	Для сульфасалазина: язвы слизистых, нейропатия, судороги, депрессия, нарушение сна, галлюцинации, слабость, панкреатит, пневмонит, мужское бесплодие
Гидроксихлорохин	↑ рН в антигенпрезентирующих клетках → изменяют активность ферментов, участвующих в презентации антигена → ↓ стимуляцию CD4+ Т-л; - противомалярийное действие	- Ревматоидный артрит - Ювенильный ревматоидный артрит - Системная и дискоидная красная волчанка - Фотодерматоз - Малярия	Для гидроксихлорохина: шум в ушах, судороги, психоз, нарушение зрения, фотофобия, отложение пигмента в роговице, удлинение интервала Q-T
Тофацитиниб	Селективно ингибирует янус-киназы-1, 2, 3 → ↓ передачу внутриклеточного сигнала от нескольких цитокинов: ИЛ-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21, ИФНγ → ↓ активации и пролиферации преимущественно ЦТЛ и натуральных киллеров.	- Ревматоидный артрит - Псориатический артрит	Для тофацитиниба: ПРРИЛЗ, ↑ АД, гиперлипидемия, артралгии, боли в мышцах и костях, лихорадка

Вопросы и задания по теме: «Лекарственные средства для лечения ревматических заболеваний»

1. Перечислите препараты, относящиеся к группе базисных противоревматических средств.
2. К какой группе лекарственных средств относится метотрексат?
3. При каких патологиях показан метотрексат:
 - 1) системная красная волчанка; 2) головная боль; 3) ревматоидный артрит;
 - 4) анафилактический шок; 5) псориаз; 6) псориатический артрит
4. Выберите показания для применения гидроксихлорохина:
 - 1) аллергический конъюнктивит; 2) малярия; 3) ревматоидный артрит; 4) системная красная волчанка; 5) пересадка органов и тканей
5. Выберите побочные эффекты метотрексата:
 - 1) удлинение интервала Q-T; 2) язвы слизистых; 3) повышение АД; 4) угнетение кроветворения; 5) бронхоспазм; 6) фотосенсибилизация

Ситуационные задачи

1. Пациентка 28 лет обратилась к врачу с жалобами на утреннюю скованность, выраженные боли и припухание суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов, потерю веса на 4 кг за последние 4 месяца, выраженную общую слабость. Со слов пациентки, впервые боли в суставах возникли полгода назад, по поводу чего стала самостоятельно принимать диклофенак с небольшим положительным эффектом. После проведенного обследования был установлен диагноз: Ревматоидный артрит, высокая степень активности. Какой базисный противовоспалительный препарат, ингибирующий синтез пуриновых оснований, вы бы рекомендовали в качестве лекарственного средства? Каков механизм его действия? Какие побочные эффекты возможны при его применении и как возможно их уменьшить?

Глава 3

Противоаллергические лекарственные средства

Аллергия – это патологическая форма иммуногенной реактивности организма, при которой наблюдается извращение его чувствительности к повторному воздействию антигена. В настоящее время термин «аллергия» используют как синоним реакций повышенной чувствительности. Аллергическая реакция является высокоспецифичной: сенсibilизированный организм реагирует ответной реакцией исключительно на те антигены, которые были использованы для иммунизации, или же на родственные структуры.

Реакции гиперчувствительности лежат в основе таких разных по локализации и проявлениям заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит и конъюнктивит, атопический и контактный дерматит, пищевая аллергия, сывороточная болезнь, ангионевротический отек, острые буллезные дерматозы, токсико-аллергические реакции на медикаменты. Наиболее широко используемой в настоящее время классификацией реакций гиперчувствительности является классификация по Дж. Х. Джиллу и Р. Кумбсу, которая предусматривает четыре типа аллергических реакций. Дополнительно выделяют еще пятый тип гиперчувствительности, предложенный А. Ройтом. В основе механизма I, II, III и V типов гиперчувствительности лежит взаимодействие антигена с антителами, в то время как IV тип гиперчувствительности зависит от наличия сенсibilизированных лимфоцитов. Данная классификация не только систематизирует сходные по внешним проявлениям реакции гиперчувствительности, она также отражает различия в механизмах их возникновения и возможные подходы для их фармакологической коррекции. Однако следует иметь в виду, что в патогенезе развития отдельных нозологических форм могут принимать участие несколько типов гиперчувствительности.

Таким образом, есть несколько классов лекарственных средств, позволяющих контролировать аллергическое воспаление.

Таблица 3-1. Классификация лекарственных средств, применяемых для лечения аллергических заболеваний

Антигистаминные средства	I поколения	II поколения
	Дифенгидрамин Клемастин Хлоропирамин Диментинден	<u>Метаболизируемые препараты:</u> Лоратадин Эбастин <u>Активные метаболиты:</u> Дезлоратадин Фексофенадин Цетиризин Левоцетиризин
Стабилизаторы мембран тучных клеток	Кромоглициевая кислота Недокромил	
Глюкокортикоиды	Системные	Топические (местные)
	Преднизолон Метилпреднизолон Дексаметазон	Гидрокортизон Бетаметазон Мометазон Флутиказон Будесонид Клобетазол Флуоцинолон
Иммунодепрессанты	Циклоспорин Такролимус Пимекролимус	
Моноклональные антитела	Омализумаб Реслизумаб Дупилумаб	
Антилейкотриеновые препараты (см след. тему)	Монтелукаст	

Средства, воздействующие на синтез, высвобождение и эффекты гистамина

Большое число аллергических заболеваний реализуется по механизму реакции гиперчувствительности I типа. Ранняя фаза аллергической реакции немедленного типа наступает через 3-5 минут после контакта с аллергеном. Ее патогенез включает в себя 2 стадии: стадию сенсибилизации и стадию иммунного ответа. Попадание в организм аллергена запускает синтез специфических антител, принадлежащих, главным образом, к классу IgE, обладающих высоким сродством к специализированным рецепторам на тучных клетках (а также базофилах и эозинофилах). Антитела фиксируются на поверхности данных клеток, становясь рецепторами для аллергенов (фаза сенсибилизации). При повторном попадании аллергена происходит перекрестное его связывание рядом расположенными антителами, интернализация образованного комплекса антиген-антитело и запуск сигнала, ведущего к дегрануляции клеток, в результате чего в ткани высвобождаются биологически активные вещества: гистамин, серотонин, фактор агрегации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, ферменты, цитокины (фаза иммунного ответа).

В ряде случаев, помимо ранних, возникают поздние проявления IgE-опосредованного ответа (через 4-6 часов после воздействия аллергена). Высвобожденные во время ранней фазы биологически активные вещества, привлекают в место воспаления и активируют другие клетки: эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, тромбоциты (поздняя фаза), что способствует поддержанию воспалительной реакции.

Одним из ведущих медиаторов аллергических реакций является гистамин. Воздействуя на H_1 -рецепторы, гистамин повышает тонус гладких мышц бронхов и желудочно-кишечного тракта, увеличивает проницаемость капилляров, усиливает секрецию слизи бокаловидными клетками, раздражает ноцицептивные рецепторы, расширяет сосуды, повышает ЧСС. Антигистаминные средства (АГС) подавляют эффекты высвобожденного гистамина и являются одними из самых часто используемых противоаллергических препаратов. Кроме того, довольно широко используют препараты группы стабилизаторов мембран тучных клеток. Также активно применяют и глюкокортикоиды, отдавая предпочтение топическим формам (см. предыд. темы).

Антигистаминные средства

Механизм действия: являются инверсными агонистами H_1 – рецепторов: стабилизируют их пассивную конформацию и препятствуют действию гистамина → противоаллергический эффект.

У препаратов II поколения есть также противовоспалительный эффект (↓ синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии)

Согласно классификации, принятой EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), выделяют два поколения антигистаминных средств: 1-е поколение, или седативные, и 2-е поколение – неседативные.

Таблица 3-2. Сравнительная характеристика антигистаминных препаратов I и II поколений

Свойства	I поколение	II поколение	
		Метаболизируемые препараты: Лоратадин Эбастин	Активные метаболиты: Дезлоратадин Цетиризин Левосетиризин Фексофенадин
Связывание с H ₁ -рецептором*	Неполное	Полное	
Длительность действия (часы)	дифенгидрамин: 1,5 - 3 хлоропирамин: 3-6 клемастин: 10 – 12 диметинден: 24	>24	
Селективность в отношении H ₁ -рецепторов	Не селективны: связываются с M-ХР Дополнительно: дифенгидрамин с N-ХР	Селективны	
Способность преодолевать ГЭБ**	Есть	Нет	Нет у дезлоратадина и фексофенадина. Минимальная у цетиризина и левосетиризина
Потенцирование действия алкоголя и других ЛС, угнетающих ЦНС	Есть	Нет	
Взаимодействие с CYP3A4/CYP2D6 и P-гликопротеином	Есть	Есть	Нет
Способность удлинять интервал Q-T***	Есть	Нет	Нет
Противовоспалительное действие	Нет	Есть	
Местноанестезирующее действие	Есть	Нет	
Тахифилаксия	Есть	Нет	
Способ применения	Перорально, парентерально <u>Для диметиндена:</u> перорально, местно	Перорально	

* Неполное связывание с рецептором ведет к ↑ потребности в применении высоких доз и ↓ времени действия препарата

** Препараты липофильные, обладают седативным эффектом, который связывают с взаимодействием с центральными H₁- и, возможно, серотониновыми и M-холинорецепторами. Степень проявления седативного эффекта варьирует у разных препаратов и у разных пациентов от умеренной до выраженной и усиливается при сочетании с алкоголем и психотропными средствами. Редко вместо седации возникает психомоторное возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах у детей и в высоких токсических у взрослых).

***Удлинение интервала Q-T обусловлено связыванием с K⁺-каналами в клетках миокарда. Это приводит к задержке электрической реполяризации сердечной мышцы и развитию фатальной аритмии.

Таблица 3-3. Побочные эффекты и противопоказания к применению антигистаминных средств

		<i>I поколения</i>	<i>II поколения</i>
Побочные эффекты	ЦНС	Утомляемость, сонливость, заторможенность, нарушение координации движений, головокружение, беспокойство, нервозность, тремор, судороги, шум в ушах, диплопия	Головокружение, сонливость, утомляемость (редко, эффекты индивидуальны)
	ЖКТ	Сухость во рту, диспепсия, запор, нарушение функции печени	Тошнота, диспепсия, сухость во рту (редко, эффекты индивидуальны)
	Дыхательная система	Повышение вязкости мокроты	
	ССС	Тахикардия, экстрасистолия	
	МВП	Затруднение мочеиспускания	
	Кожа, мягкие ткани	Сухость кожи, сыпь, аллергические реакции, фотосенсибилизация	Аллергические реакции (редко)
	Костный мозг	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз (редко, при длительном применении)	
Противопоказания		• деятельность, требующая концентрации внимания; • язвенная болезнь желудка и ДПК с явлениями стенозирования привратника; • задержка мочеиспускания; • закрытоугольная глаукома; • совместное применение с антидепрессантами, снотворными препаратами, препаратами-ингибиторами моноаминоксидазы, противодиабетическими сульфаниламидными средствами, алкоголем	

Нет достаточных данных о влиянии АГС на женскую фертильность, а также течение и исходы беременности, поэтому их применение не рекомендовано в период планирования и протекания беременности. АГС проникают в грудное молоко, их нельзя применять при грудном вскармливании.

В клинической практике также используют топические АГС:

- **азеластин, левокабастин** в виде глазных капель и назального спрея,
- **олопатадин** в виде глазных капель,
- **диметинден** – в виде геля и крема для наружного применения.

Данные препараты относятся к АГС I поколения, но имеют очень малую системную абсорбцию и лишены значимых побочных эффектов. Их применяют при легких формах аллергических заболеваний, или для усиления терапии системными препаратами.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Еще одно распространенное название группы – кромоны. Препараты наиболее эффективны **при профилактическом применении**. Заметный клинический эффект наступает через несколько дней или недель приема.

Таблица 3-4. Механизм действия, показания и побочные эффекты стабилизаторов мембран тучных клеток

Названия препаратов	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Недокромил	• в тучных клетках угнетают активность ФДЭ и ↑ концентрацию внутриклеточного цАМФ → блокируют вход ионов Ca^{2+} в цитозоль → ↓ высвобождение гистамина, брадикинина, ПГ, ЛТ, хемоаттрактантов, ↓ миграцию нейтрофилов, эозинофилов, базофилов; • блокируют Cl^- - каналы → ↓ деполяризацию чувствительных нервных окончаний	• Бронхиальная астма, • Хронический бронхит (лечение и профилактика приступа бронхоспазма)	Кашель, бронхоспазм (раздражение верхних дыхательных путей), сухость и неприятные ощущения во рту, диспепсия
Кромоглициевая кислота		<u>Для кромоглициевой кислоты дополнительно:</u> • Аллергический ринит; • Аллергический конъюнктивит; • Пищевая аллергия; • Язвенный колит	При пероральном приеме: тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь, боли в суставах, аллергические реакции (редко). При местном применении: раздражение, боль, сухость во рту

Анафилаксия – это острая тяжелая системная реакция гиперчувствительности. Она характеризуется быстрым развитием потенциально жизнеугрожающих изменений гемодинамики и/или нарушениями со стороны дыхательной системы. Возможно развитие анафилаксии с поражением кожи, слизистых и желудочно-кишечного тракта без гемодинамических и дыхательных нарушений.

Наиболее тяжелым проявлением анафилаксии является анафилактический шок, характеризующийся выраженными нарушениями гемодинамики (снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. или на 30% от исходного уровня), приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии жизненно важных органов.

Таблица 9-5. Лекарственные средства, применяемые для лечения анафилактического шока

Препараты	Особенности применения	Механизм действия
1 линия терапии		
Эпинефрин – препарат выбора!	Немедленно в/м в верхнюю часть бедра или в/в, при необходимости повторить через 5-15 минут.	Стимуляция α -адренорецепторов сосудов $\rightarrow \uparrow$ АД, $\downarrow$ проницаемости капилляров Стимуляция β_1 -адренорецепторов миокарда $\rightarrow$ «+» инотропное действие Стимуляция β_2 -адренорецепторов бронхов $\rightarrow \downarrow$ тонуса Стимуляция β_2 -адренорецепторов тучных клеток $\rightarrow$ $\downarrow$ дегрануляции
Инфузионная терапия: 0,9% р-р NaCl, раствор Рингера	В/в. Особенно необходима при систолическом АД <90 мм рт.ст.	Шок чаще всего связан с гиповолемией вследствие вазодилатации, увеличения проницаемости сосудов и $\downarrow$ внутрисосудистого объема. Инфузионная терапия направлена на ликвидацию гиповолемии.
Кислородотерапия	Ингаляция увлажненного кислорода	Уменьшение гипоксемии
2 линия терапии (препараты не влияют на исход шока, но $\downarrow$ проявления анафилаксии, сокращают ее продолжительность и $\downarrow$ вероятность возможного рецидива)		
Системные ГК: преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон	В/м или в/в	Тормозят дегрануляцию тучных клеток, уменьшают отечность гортани и бронхоспазм, $\uparrow$ АД, позволяют предупредить рецидивы анафилаксии, воздействуя в т.ч. на продукцию АТ ($\downarrow$ IgE). Не влияют на исход острой анафилаксии, но могут предотвратить вторую фазу реакций спустя 24–72ч после начальных симптомов.
АГС 1 поколения: клемастин, хлоропирамин	Возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики	Взаимодействуют с H_1 -рецепторами и препятствуют развитию потенцируемых гистамином вазодилатации и бронхоконстрикции.
β_2 -агонисты: сальбутамол, фенотерол	Ингаляционно через небулайзер	При сохраняющемся бронхоспазме.

Вопросы и задания по теме: «Противоаллергические лекарственные средства»

- Перечислите антигистаминные средства I и II поколения
- К какой группе лекарственных средств относится дифенгидрамин?
- Перечислите основные отличия антигистаминных средств I и II поколения.
- К антигистаминным препаратам II поколения относят:
 - 1) флутиказон; 2) фексофенадин; 3) дифенгидрамин; 4) лоратадин; 5) недокромил
- Назовите препараты, относящиеся к группе стабилизаторов мембран тучных клеток:
 - 1) ацетилсалициловая кислота; 2) кромоглициевая кислота; 3) недокромил; 4) дексаметазон; 5) метотрексат
- Механизм действия кромоглициевой кислоты:
 - 1) блокада гистаминовых H_1 -рецепторов; 2) угнетение пролиферации лимфоцитов; 3) угнетение дегрануляции тучных клеток и выделения медиаторов аллергии; 4) угнетение процессов антителообразования; 5) блокада A_1 и стимуляция A_2 -рецепторов
- Перечислите антигистаминные препараты, обладающие седативным действием:
 - 1) дезлоратадин; 2) фексофенадин; 3) дифенгидрамин; 4) хлоропирамин; 5) левоцетиризин

8. В каких ситуациях антигистаминные препараты предпочтительны:
 - 1) купирование острых аллергических реакций; 2) лечение зудящих дерматозов;
 - 3) лечение ревматических заболеваний; 4) профилактика отторжения трансплантата
9. Выберите побочные эффекты клемастина:
 - 1) тремор, гипергликемия; 2) артериальная гипертензия, тахикардия;
 - 3) заторможенность, сонливость; 4) сухость во рту, нарушение мочеиспускания;
 - 5) обострение глаукомы, нарушение аккомодации
10. Антигистаминные средства:
 - 1) угнетают синтез гистамина; 2) устраняют эффекты гистамина; 3) увеличивают активность гистаминазы; 4) блокируют высвобождение гистамина из тучных клеток;
 - 5) блокируют миграцию тучных клеток
11. Основное действие антигистаминных лекарственных средств:
 - 1) обезболивающее; 2) противовоспалительное; 3) противоаллергическое;
 - 4) иммуносупрессивное; 5) жаропонижающее
12. Какие побочные эффекты характерны для антигистаминных препаратов I поколения:
 - 1) сухость во рту; 2) нарушение внимания; 3) нарушение координации движений;
 - 4) сонливость; 5) бронхоспазм
13. Укажите препараты, которые применяют при анафилактическом шоке:
 - 1) адреналин; 2) атропин; 3) преднизолон; 4) кромоглициевая кислота; 5) лидокаин
14. Какие эффекты отличают антигистаминные препараты II поколения от антигистаминных препаратов I поколения?
 - 1) наличие снотворного эффекта; 2) отсутствие седативного эффекта; 3) наличие тахифилаксии;
 - 4) наличие противовоспалительного эффекта; 5) отсутствие холиноблокирующего эффекта
15. К какой группе принадлежат лекарственные средства, обладающие следующими свойствами:

блокируют эффекты гистамина /// не обладают седативным действием /// применяются для лечения хронической идиопатической крапивницы, сезонного аллергического ринита /// эффект развивается через 30 мин длительность действия более 24 часов
16. Определите группу препаратов по следующим свойствам:

применяют при острых и хронических аллергических реакциях /// обладают выраженной противовоспалительной и иммунодепрессивной активностью /// способны увеличивать артериальное давление, вызывать отеки, гипергликемию /// при длительном применении способствуют перераспределению жира по верхнему типу /// препараты нельзя резко отменять при применении более двух недель.

Ситуационные задачи

1. При проведении местной анестезии прокакаином у пациента произошло резкое снижение АД, появились затрудненное дыхание, судороги. Больной потерял сознание. Развился анафилактический шок.
Какие препараты необходимо ввести больному для купирования состояния?
К каким фармакологическим группам они относятся?
Какие механизмы действия данных препаратов лежат в основе купирования анафилактического шока?
2. Пациентка 35 лет на приеме у врача предъявляет жалобы на заложенность носа, чихание, насморк, зуд глаз. Данные жалобы возникают в течение нескольких лет в конце апреля - начале мая, их появление связывает с началом цветения растений. После проведенного обследования был установлен диагноз: Поллиноз. Аллергический риноконъюнктивит. Сенсибилизация к аллергенам деревьев.
Какие лекарственные средства можно порекомендовать пациентке для лечения заболевания в момент его обострения?
Какие препараты можно рекомендовать для профилактики обострения данного заболевания в весенний период?

Список литературы

Основная:

1. Харкевич Д.А. Фармакология. 11-е издание исправленное и дополненное. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 760 с.
2. Фармакология [Электронный ресурс]: [учеб. для мед. вузов] / Д. А. Харкевич. – 11-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 752 с. – Режим доступа: <http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp>. Удаленный доступ <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468203.html>
3. Фармакология [Электронный ресурс]: рук. к лаб. занятиям: учеб. пособие / [Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко и др.]; под ред. Д. А. Харкевича. – 5-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 488 с. – Режим доступа: <http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp> Удаленный доступ <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970419885.html>
4. Фармакология. Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. 5-е издание переработанное и дополненное. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1104 с.
5. Фармакология [Электронный ресурс]: [учеб. для вузов] / под ред. Р. Н. Аляутдина. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1104 с. – Режим доступа: <http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp>. Удаленный доступ <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468197.html>
6. Фармакология [Электронный ресурс]: рук. к лаб. занятиям: [учеб. пособие для высш. проф. образования] / [Р. Н. Аляутдин и др.]. – Москва: ГЭОТАРМедиа, 2009. 391 с. – Режим доступа: <http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp> Удаленный доступ <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970410561.html>

Дополнительная:

1. Белоусов Ю.Б. и др. Избранные лекции по клинической фармакологии. Под ред. Белоусова Ю.Б. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.
2. Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике. Вопросы и ответы. В помощь практическому врачу. – 2017.
3. Bertram G. Katzung. Basic & clinical pharmacology 14th ed. – McGraw-Hill Education, 2018.
4. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 13th ed., Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, 2018.
5. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, 6-th ed/ Karen Whalen, Richard Finkel, Tomas A. Panavellil, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2015

Электронные базы данных:

1. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
2. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: <https://cr.minzdrav.gov.ru>

Список сокращений

АГС	- антигистаминные средства
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АСК	- ацетилсалициловая кислота
Ат	- антитело
Ац	- аденилатциклаза
АТФ	- аденозинтрифосфат
БА	- бронхиальная астма
БПВП	- базисные противоревматические средства

ГНС	- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГИБП	- генно-инженерные биологические препараты
ГК	- глюкокортикоиды
ДПК	- двенадцатиперстная кишка
ИЛ	- интерлейкин
ИПП	- ингибитор протонной помпы
ИФН	- интерферон
ЛОГ	- липоксигеназа
ЛС	- лекарственные средства
ЛТ	- лейкотриен
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
П-R	- прогестероновый рецептор
ПГ	- простагландин
ПГ-R	- простагландиновый рецептор
ПРРИЛЗ	- повышение риска развития инфекций, лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований
ПТР	- посттрансфузионные реакции
РТПХ	- реакция «трансплантат против хозяина»
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТХ А ₂	- тромбоксан А ₂
ФДЭ	- фосфодиэстераза
ФЛ А ₂	- фосфолипаза А ₂
ФЛ С	- фосфолипаза С
ФНО	- фактор некроза опухоли
ХОБЛ	- хронические обструктивные болезни легких
ХПН	- хроническая почечная недостаточность
цАМФ	- циклический аденозин монофосфат
цГМФ	- циклический гуанозин монофосфат
ЦК	- цитокин
ЦОГ	- циклооксигеназа
ЦТЛ	- цитотоксический лимфоцит
ЯБ	- язвенная болезнь желудка
5-ЛОГ	- 5-липоксигеназа

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1	Иммунотропные лекарственные средства. <i>Милешина С.Е.</i>	2
Глава 2	Препараты, применяемые для лечения ревматологических заболеваний. <i>Милешина С.Е.</i>	7
Глава 3	Противоаллергические средства	9
Список литературы		16
Список сокращений		16