

Антигистаминные лекарственные препараты

составитель:
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

Всем известно, что жизнь состоит из черных и белых полос. Они постоянно меняются, и все надеются, что за черной полосой всегда придет белая полоса. Но вот никто не догадывается, что можно идти всю жизнь и вдоль какой-то одной полосы.

**Главное - правильно
выбрать её цвет**



∅ В 1906 г. С.Р. Pirquet предложил использовать термин аллергия (от греч. Allos (другой) и ergon (действие)) для обозначения измененной реактивности организма в виде толерантности или повышенной чувствительности.

∅ В настоящее время аллергию рассматривают как иммунопатологический процесс, характеризующийся гиперчувствительностью сенсibilизированного организма к повторному воздействию аллергена.



**ü Аллергическая реакция -
иммунопатологическая
гиперчувствительность организма к
конкретному аллергену**



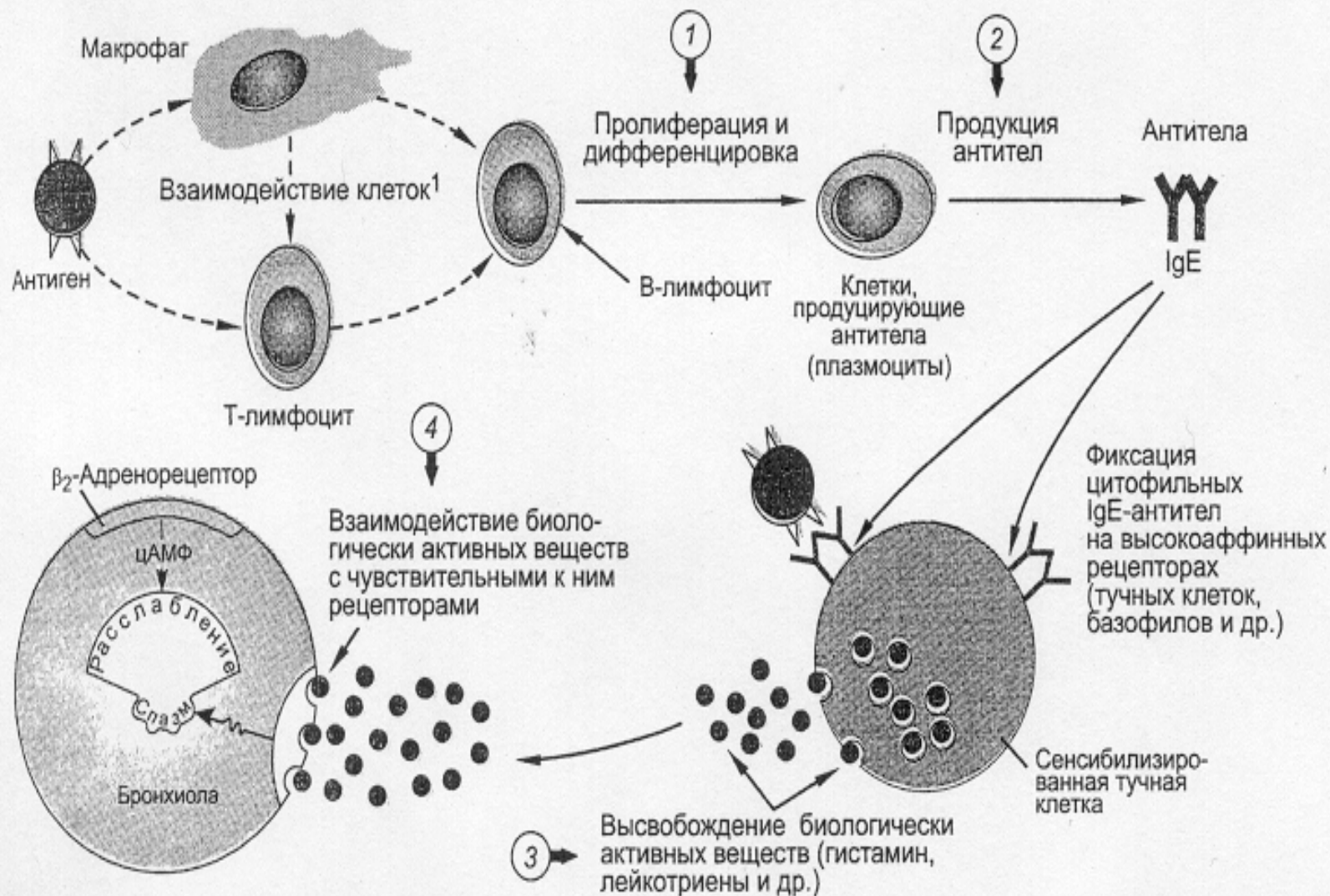
Классификация типов аллергических (иммунопатологических) реакций по G.Gell и R.Coombs

Тип	Наименование типа реакции	Иммунный механизм
I	Анафилактический, атопический, реактивный	IgE- и реже IgG ₄
II	Цитотоксический, цитолитический	IgG и IgM - АТ
III	Иммунокомплексный	IgG и IgM - АТ
IV	Замедленная гиперчувствительность, клеточно-опосредованный	Сенсибилизированные лимфоциты
V	Рецепторно-опосредованный	IgG - АТ

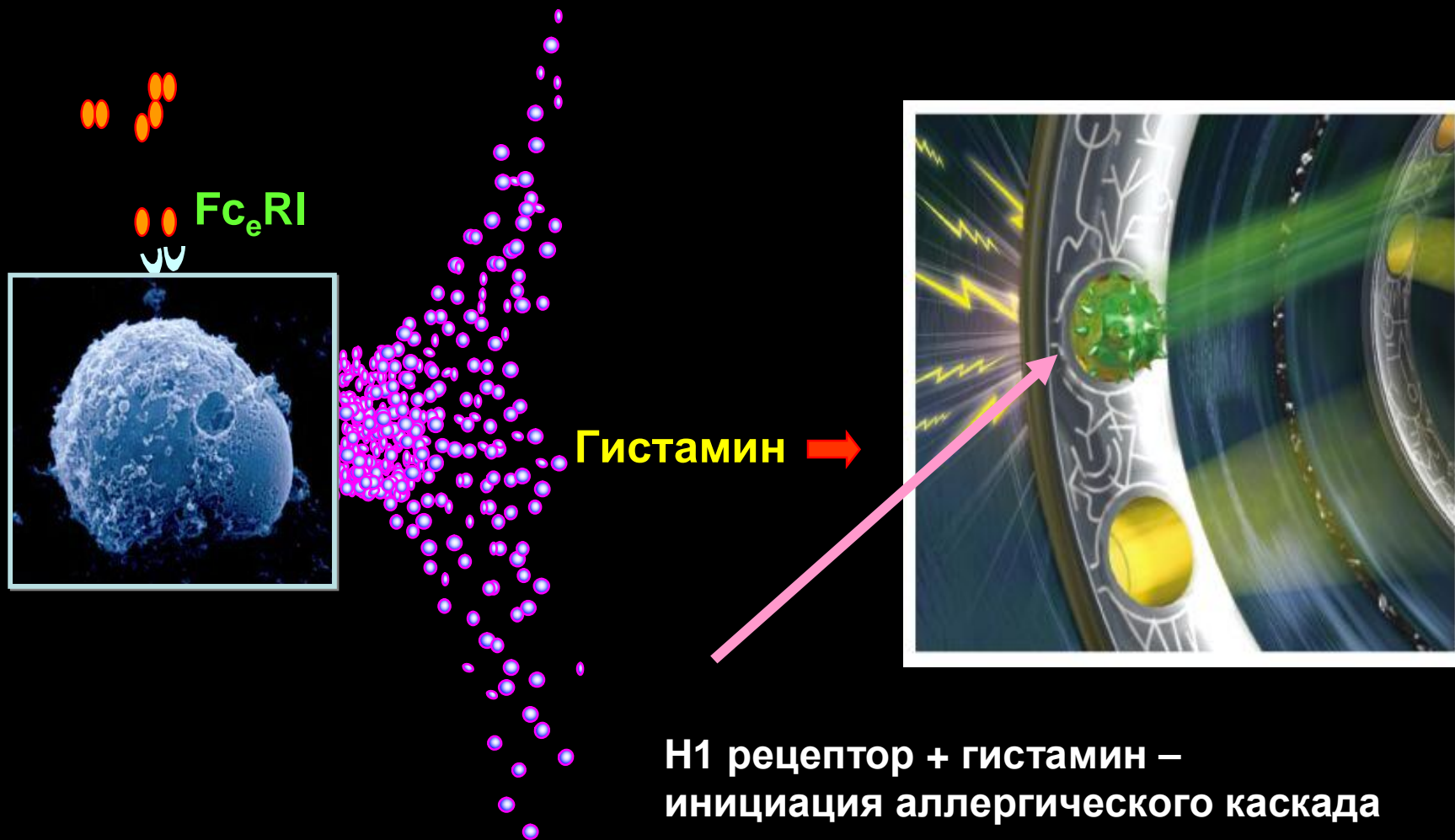
Гиперчувствительность IgE-опосредованного типа (*I тип иммунопатологических реакций*)

- Ø Для иммунопатологических реакций I типа характерна выработка специфических реагинов (антитела класса IgE и IgG4) в ответ на поступление в организм антигена.
- Ø При повторном поступлении антигена быстро происходит его взаимодействие со специфическими реагинами, фиксированными на тучных клетках и базофилах.
- Ø В результате этого, без активации системы комплемента, происходит дегрануляция тучных клеток и освобождение биологически активных веществ.

Гиперчувствительность IgE-опосредованного типа (I тип иммунопатологических реакций)



Тучные клетки – главные эффекторные клетки, опосредующие аллергическую реакцию



H1 рецептор + гистамин –
инициация аллергического каскада

Гиперчувствительность IgE-опосредованного типа (*I тип иммунопатологических реакций*)

Ø Клиническими формами данной типа иммунопатологических реакций являются:

- ü аллергический ринит,**
- ü атопический дерматит,**
- ü атопическая форма бронхиальной астмы,**
- ü анафилактический шок.**

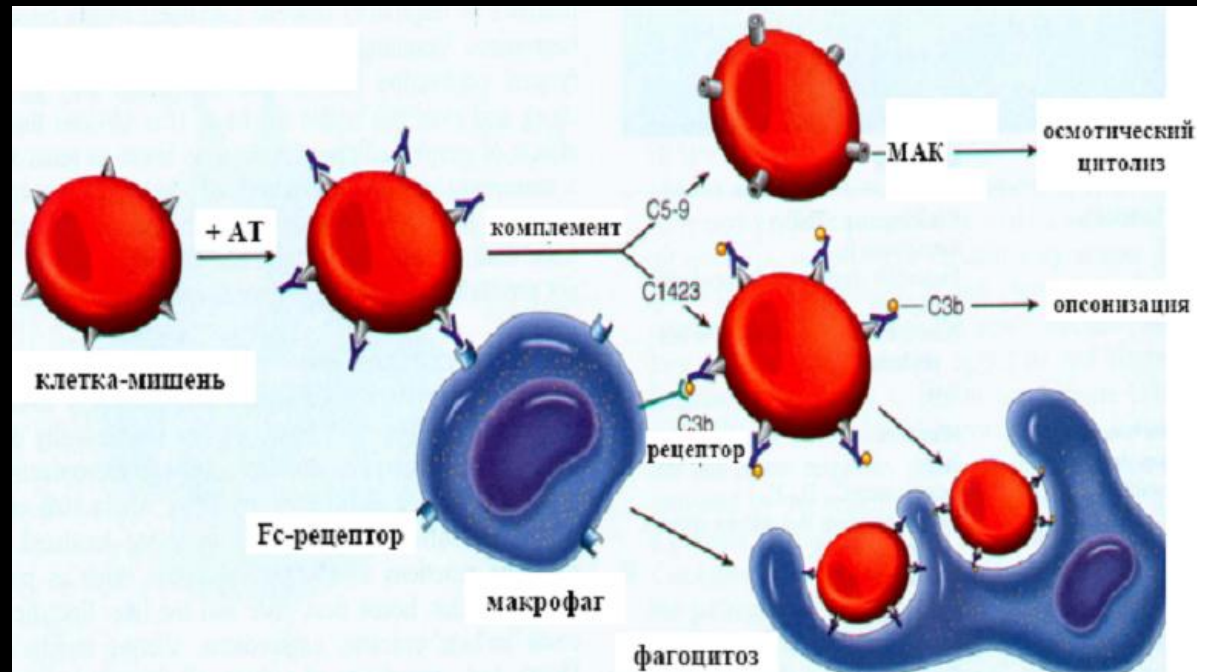
Цитотоксические реакции (II тип иммунопатологических реакции)

- Ø Иммунопатологические реакции II типа характеризуются тем, что антитела взаимодействуют с естественными или вторично фиксированными на мембранах клетки антигенами.
- Ø Реализация иммунопатологических реакций данного типа происходит с обязательным участием системы комплемента.
- Ø В иммунопатологический процесс могут вовлекаться также лимфоциты-киллеры, цитотоксические лимфоциты, фагоциты.
- Ø Действие высвободившихся из клеток биологически активных веществ потенцируется лизосомальными ферментами и провоспалительными медиаторами.
- Ø Развивается цитолиз и аллергическое воспаление.
- Ø Нередко, в результате различных факторов, антигены собственных клеток организма перестают распознаваться как «свои», становятся для иммунной системы «чужими» и к ним начинают вырабатываться антитела.

Цитотоксические реакции (II тип иммунопатологических реакции)

∅ Таким образом, клиническими формами данного типа иммунопатологических реакций являются:

- аутоиммунные заболевания,
- изоиммунные реакции,
- некоторые варианты лекарственной непереносимости.



Иммунокомплексные реакции (*III тип иммунопатологических реакций*)

- Ø Иммунокомплексные реакции характеризуются тем, что образование иммунных комплексов антиген + антитело происходит в циркулирующей крови и только потом они фиксируются на клеточных мембранах эндотелия сосудов.
- Ø При этом активируется система комплемента и потенцируется фагоцитоз.
- Ø Развивается острая воспалительная реакция, поддерживаемая не только биологически активными веществами аллергии, но и лизосомальными ферментами и провоспалительными энзимами поврежденных клеток.

Иммунокомплексные реакции (*III тип иммунопатологических реакций*)

- Ø Клиническими эквивалентами иммуно-патологических реакций III типа являются:
 - ü иммунокомплексный гломерулонефрит,
 - ü геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха) и др.

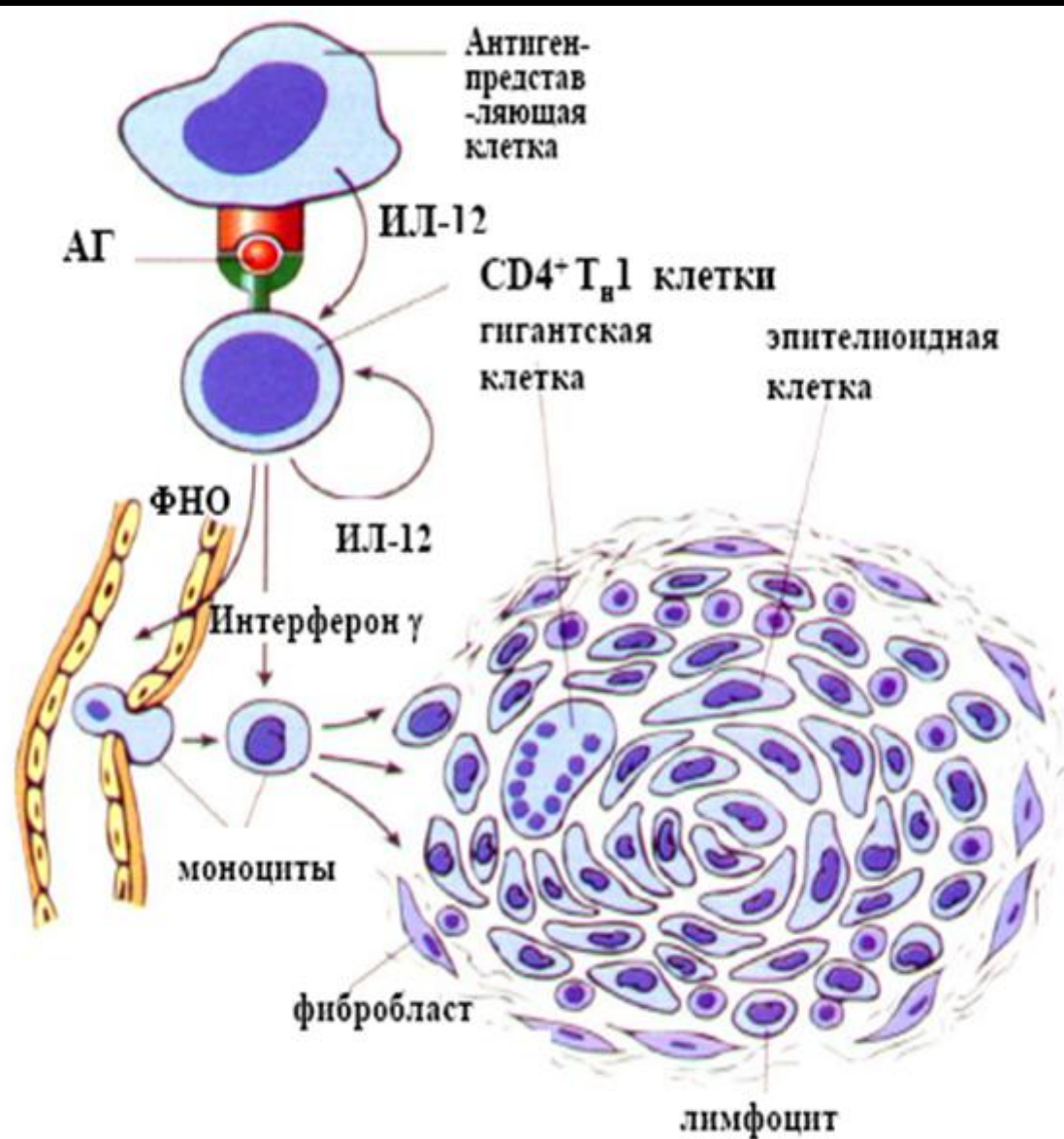
Гиперчувствительность замедленного типа (IV тип иммунопатологических реакций)

- Ø Гиперчувствительность, замедленного типа (клеточная гиперчувствительность) характеризуется тем, что иммунопатологический процесс развивается без участия антител.
- Ø Взаимодействие же антигена с рецепторами компетентных Т-лимфоцитов приводит к их бласттрансформации, пролиферации и дифференцировке в цитотоксические лимфоциты.
- Ø Клетки-киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты, оказывая повреждающее действие на клетки с фиксированным антигеном, приводят к так называемому замедленному типу воспалительной реакции.
- Ø Такое клеточно-инфильтративное и гранулематозное воспаление может быть последующим компонентом реакций немедленного типа.

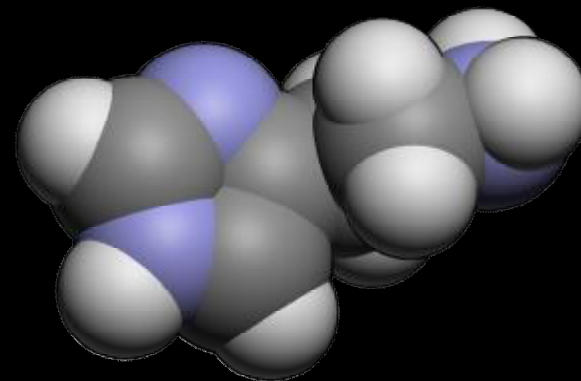
Гиперчувствительность замедленного типа (IV тип иммунопатологических реакций)

Ø Клиническими примерами гиперчувствительности замедленного типа являются:

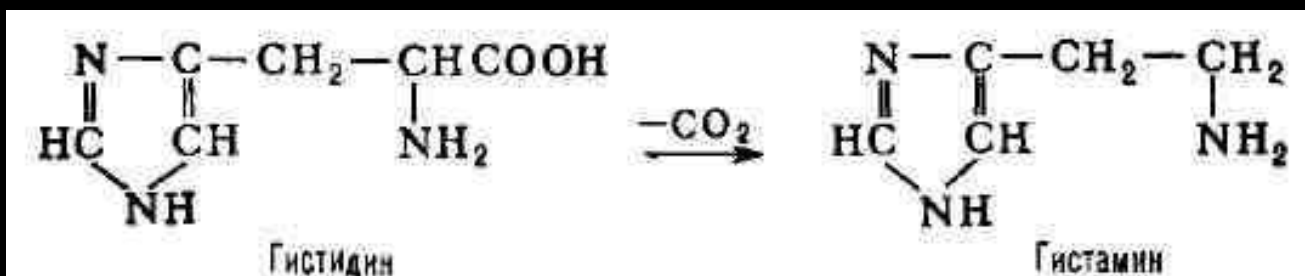
- ü туберкулиновая проба Манту,
- ü контактный дерматит,
- ü реакции отторжения трансплантата,
- ü некоторые варианты течения бактериальных и вирусных инфекций.



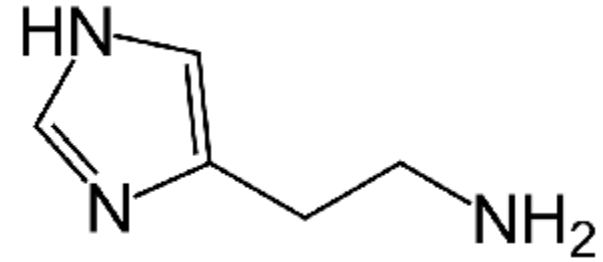
Гистамин



- ∅ Систематическое название - 4-(2-Аминоэтил)-имидазол, или β-имидазопил-этиламин
- ∅ Химическая формула - C₅H₉N₃
- ∅ Формула - C1=C(NC=N1)CCN
- ∅ Гистамин является биогенным соединением, образующимся в организме при декарбоксилировании аминокислоты гистидина.



ГИСТАМИН



- Ø Гистамин является одним из основных патофизиологических агентов, действие которых связывают с острой аллергической реакцией, развивающейся в результате Ig-E зависимого, индуцированного аллергеном высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов.
- Ø Гистамин в организме человека представлен двумя основными фракциями - эндогенным гистамином и экзогенным.

ГИСТАМИН

- Ø **Экзогенный гистамин** поступает в организм и составе продуктов животного происхождения (мышцы, внутренние органы).
- Ø Содержание гистамина в качественных продуктах питания сравнительно невелико и не может оказать вредного воздействия на здоровый организм.
- Ø При приеме пищи, содержащей малые концентрации гистамина, активность бактериальных ферментов желудочно-кишечного тракта, как правило, бывает достаточной для быстрой инактивации этого амина.
- Ø При нарушении санитарно-эпидемиологического режима хранения продуктов создаются условия контаминации их микроорганизмами. Последнее, при определенных условиях, приводит к накоплению и продуктах питания экзогенного гистамина.
- Ø Употребление в пищу недоброкачественных продуктов может сопровождаться токсическими эффектами гистамина.

ГИСТАМИН

- Ø **Эндогенный гистамин** образуется из гистидина, поступившего в ЖКТ с пищевыми продуктами. Под действием ферментов бактерий кишечника гистидин декарбоксилируется.
- Ø Затем, поступая в клетки, подвергается дальнейшей ферментативной трансформации. В результате внутриклеточного декарбоксилирования образуется эндогенный гистамин.
- Ø Синтез гистамина осуществляется в тучных клетках и базофилах а также и других органах и тканях.
- Ø При этом активность этого процесса различна в разных тканях.

Метаболизм гистамина

- Ø После реакции с рецепторами гистамин частично инактивируется, но большая его часть обратно поступает в тучные клетки, накапливаясь в гранулах.
- Ø Повторно депонированный в гранулах гистамин может снова освобождаться из мастоцитов под действием любого из активирующих факторов (специфического антигена, анафилатоксинов системы комплимента, неспецифических гистамино-либераторов и др.).

Метаболизм гистамина

Инактивация гистамина осуществляется при помощи 2-х основных ферментативных реакций.

- ∅ Так под действием метилтрансферазы из гистамина образуется метилгистамин, а гистаминаза (диаминооксидаза) способствует превращению гистамина в имидазолуксусную кислоту.
- ∅ Однако основным механизмом инактивации гистамина у человека является образование имидазолуксусной кислоты под действием гистаминазы.
- ∅ Инактивация гистамина с участием гистаминазы (диаминооксидазы) происходит в основном в тканях кишечника, печени, почек, кожи, плаценты, тимуса, в эозинофилах, нейтрофилах.

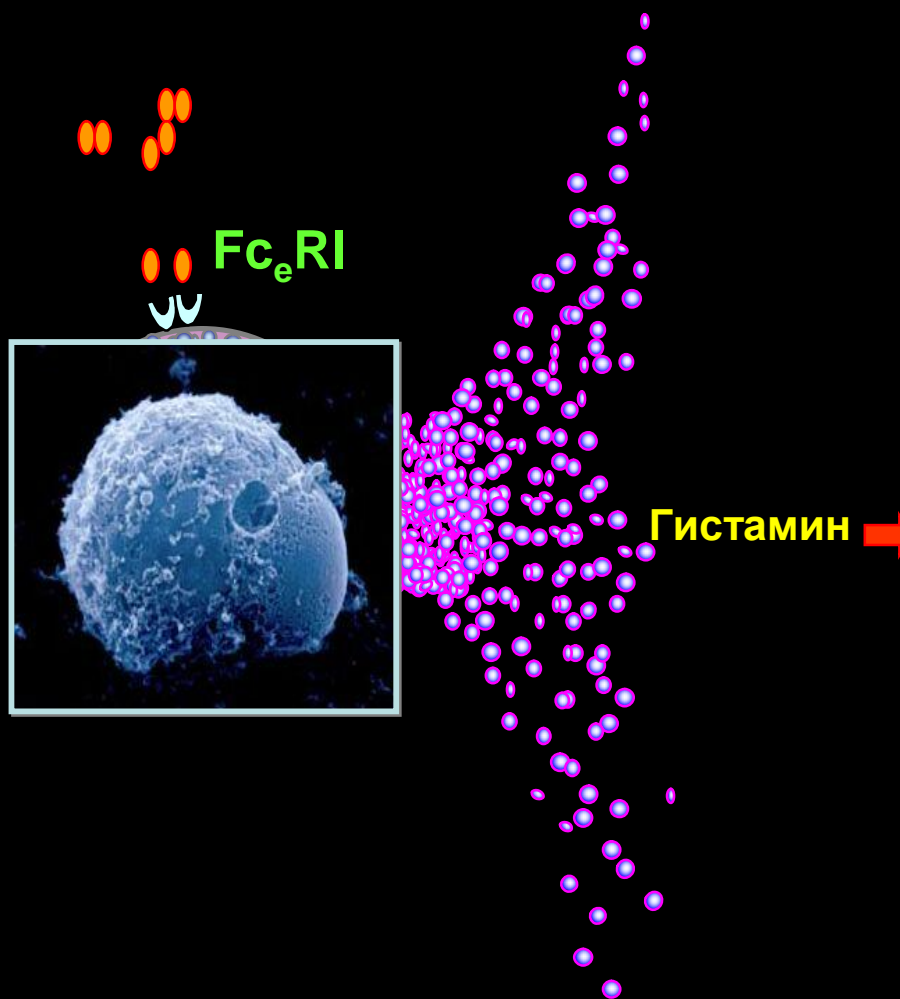
Ø Использование селективных агонистов и антагонистов позволило дифференцировать рецепторы гистамина на H_1 , H_2 , H_3 .

ü H_1 подкласс участвуют в формировании аллергического и неаллергического воспаления;

ü H_2 подкласс определяет секрецию соляной кислоты, ферментов ЖКТ;

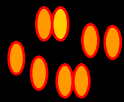
ü H_3 подкласс роль не определена.

Основные клинические эффекты гистамина

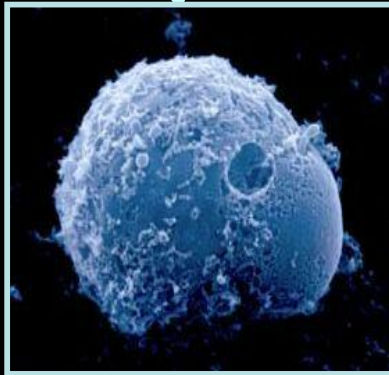


Органы	Клинические проявления
Кожа	Зуд (H ₁) Отек (H ₁) Гиперемия (H ₁)
Бронхи	Сокращение гладкой мускулатуры (H ₁ , H ₂) Отек слизистой (H ₁) Гиперсекреция слизи (H ₁ , H ₂)
Легкие	Вазоконстрикция (H ₂)
Кишечник и желудок	Сокращение гладкой мускулатуры (H ₂) кишечные колики, усиление продукция пепсина и соляной кислоты (H ₂)
Сердечно-сосудистая система	Падение АД (H ₁) Нарушение ритма (H ₂)
Носовые пазухи	Зуд, отек слизистой носа, ринорея (H ₁ , H ₂)

Тучные клетки – главные эффекторные клетки,
опосредующие аллергическую реакцию



Fc_εRI



∅ Антигистаминные
препараты - лекарственные
средства, конкурирующие с
эндогенным гистамином за
места связывания с
гистаминорецепторами.

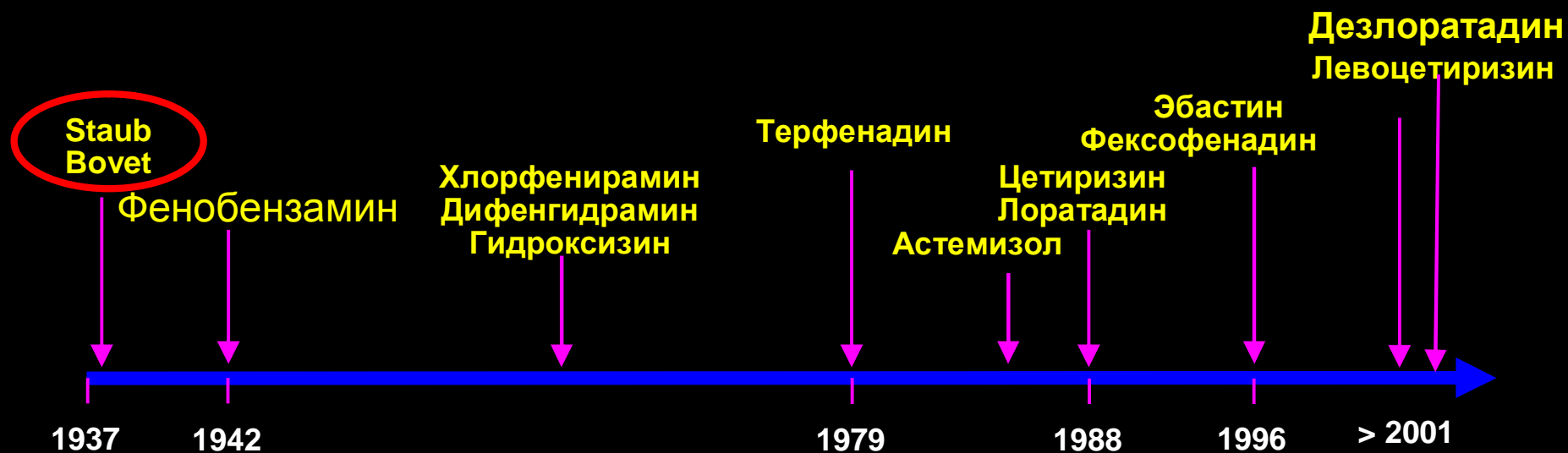
Основные требования EAACI* в сотрудничестве с ARIA* к H1 блокаторам

- Ø Сильная и селективная блокада H₁- рецепторов;
- Ø Выраженный противоаллергический эффект;
- Ø Быстрое наступление клинического эффекта;
- Ø Продолжительность действия 24 часа (1 кратный прием);
- Ø Отсутствие тахифилаксии** (возможность длительного применения без снижения клинической эффективности);
- Ø Отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарствами, транспортными белками, системой цитохромов P4503A (CYP3A).

**Европейская Академия Аллергологии и Клинической Иммунологии
ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact Asthma*

*** Тахифилаксия – снижение клинической эффективности при длительном применении*

Эволюция антигистаминных препаратов



**В основе классификации
антигистаминных препаратов положены:**

- Ø Особенности фармакодинамики;
- Ø Длительность действия;
- Ø Фармакокинетические особенности;
- Ø Нежелательные реакции.

Классификация антигистаминных препаратов

Препараты прямого действия

Конкурентные блокаторы

H₁-рецепторов

Ø 1 поколение:

- ü Дифенгидрамин (Димедрол).
- ü Хлоропирамин (Супрастин).
- ü Прометазин (Пипольфен).
- ü Клемастин (Тавегил).
- ü Квифенадин (Фенкарол).
- ü Мебгидролин (Диазолин).

Ø 2 поколение:

- ü Лоратадин (Кларитин).
- ü Цетиризин (Зиртек).
- ü Эбастин (Кестин).
- ü Левоцетиризин (Ксизал).

Ø 3 поколение:

- ü Дезлоратадин (Эриус).
- ü Фексофенадин (Телфаст).

Препараты непрямого действия

Мембраностабилизаторы (ЛП непрямого действия, антигистаминолибераторы)

- ü Кетотифен (Задитен);
- ü Кромолин натрия (Интал);
- ü Недокромил натрия (Тайлед).

Классификация антигистаминных препаратов

Препараты прямого действия

Препараты непрямого действия



Конкурентные блокаторы
H₂ –блокаторы

- Ø1 поколение: Циметидин;
- Ø2 поколение: Ранитидин;
- Ø3 поколение: Фамотидин.

По химической структуре антигистаминные препараты 1-го поколения делятся на следующие группы:

- Ø Производные аминоалкилэфиров - **дифенгидрамин (димедрол)**;
- Ø Производные этилендиамина - **хлоропирамин (супрастин)**;
- Ø Производные фенотиазинов - **прометазин (пипольфен, дипразин)**;
- Ø Производные бензгидрилэфиров - **клемастин (тавегил)**;
- Ø Производные пиперидинов - **ципрогептадин (перитол)**;
Производные хинуклидинов - **квифенадин (фенкарол), секвифенадин (бикарфен)**;
- Ø Производные альфакарболина – **мебгидролин (диазолин)**;
- Ø Производные алкиламинов - **фенирамин (триметон), трипролидин (актадил), диметиндин (фенистил)**;
- Ø Производные пиперазинов - **циклизин, меклизин, хлорциклизин.**

Антигистаминные препараты 1-го поколения

Ø Первая группа представлена так называемыми конкурентными блокаторами H_1 -рецепторов, и связи с чем действие их кратковременно и дозы для достижения эффекта должны быть, относительно **высокими.**

Фармакодинамика антигистаминных препаратов 1-го поколения

- Ø Следует отметить, что препараты блокируют только не занятые гистамином рецепторы.
- Ø Гистаминоблокаторы не могут вытеснить медиатор, связавшийся с рецептором, так как их сродство к специфическим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина.

Фармакодинамика антигистаминных препаратов 1-го поколения

- Ø Гистамино1-блокаторы конкурентно блокируют соответственные рецепторы, чем обусловлены их фармакологические эффекты.
- Ø Кроме того хлоропирамин (супрастин), увеличивает связывание гистамина в тучных клетках и с белками плазмы крови (гистаминопексию), уменьшает его освобождение в ответ на поступление аллергена.
- Ø Квифенадин (фенкарол) активирует диаминооксидазу (гистаминазу), инактивирующую гистамин.
- Ø Мебгидролин (диазолин), ципрогептадин блокируют серотониновые рецепторы.

Фармакодинамика антигистаминных препаратов 1-го поколения

- Ø Одна молекула H₁-блокатора препятствует действию 100 молекул гистамина на сосуды, 5 - на кишечник и лишь 0,01 - на кожу.
- Ø Следовательно, устранить такими веществами кожные проявления аллергии в 10,000 раз труднее чем сосудистые.

Антигистаминные препараты 1-го поколения, фармакокинетические параметры

	Дифенгидрамин (димедрол)	Клемастин (тавегил)	Хлоропирамин (супрастин)	Квифенадин (фенкарол)	Мебгидролин (диазолин)	Ципрогептадин (перитол)	Прометазин (дипразин)
Время полувыведения	4-6 часов	1-2 часа	6-8 часов	4-6 часов	6-8 часов	4-6 часов	8-12 часов
Частота приема в день	3-4 раза	2 раза	2-3 раза	3-4 раза	1-3 раза	3-4 раза	2-3 раза
Время применения	после еды	После еды	во время еды	после еды	после еды	после еды	после еды

Нежелательные побочные эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

Параметры действия	Дифенгидрамин (Димедрол)	Клемастин (тавегил)	Хлоропирамин (супрастин)	Квифенадин (фенкарол)	Мебгидролин (диазолин)	Ципрогептадин (перитол)	Прометазин (дипразин)
Противогистаминная активность	+++	+++	+++	++	++	++	++++
Седативный эффект	++	+/-	+	--	--	-	+++
M-холиноблок. эффект	+	+	+	--	+	+/-	+
Местноанестезирующее действие	+	+	+	-	-	-	+
Угнетение вегетативных ганглиев	+	-	-	-	-	-	-
α-адрено-блокир. действие	-	-	+/-	-	-	-	+

Нежелательные побочные эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

- Ø Седативный эффект;
- Ø Снотворный эффект;
- Ø Парадоксальные реакции;
- Ø М-холиноблокирующий эффект;
- Ø Местноанестезирующее действие;
- Ø Угнетение вегетативных ганглиев;
- Ø α -адреноблокирующее действие;
- Ø Феномен тахифилаксии.
- Ø Клинически значимые лекарственные взаимодействия (особенно, в отношении ЦНС – психотропные препараты, алкоголь).

Нежелательные побочные эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

- Ø Седативный эффект;
- Ø Снотворный эффект;
- Ø Парадоксальные реакции.

Нежелательные побочные эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

- ∅ В заднем отделе гипоталамуса мозга находятся нейроны, которые синтезируют гистамин.
- ∅ Гистамин является нейротрансмиттером наряду с серотонином, норадреналином, дофамином и др.)
- ∅ Эффекты гистамина в ЦНС определяются его воздействием на центральные H1, H2 и H3 рецепторы.

Роль гистамина в ЦНС – регулятор общей мозговой активности

- Ø Цикл сон-пробуждение (обеспечивает баланс);
- Ø Модулирует бдительность - (готовность к действию, активность, концентрацию внимания. Отмечена высокая активность гистаминергических рецепторов при пробуждении и незначительная – во время сна).
- Ø Модулирует эмоциональную память.
- Ø Обучение.
- Ø Повышает активность серотонинергической системы (опосредованный антидепрессивный эффект).
- Ø Регуляция аппетита (регулирует потребление пищи – снижает аппетит).
- Ø Модулирует выделение ацетилхолина.
- Ø Повышает выделение окситоцина.

Антигистаминные препараты 1 поколения: побочные эффекты

Ø Седативный эффект.

Ø Снотворный эффект.

ü **Выраженное седативное действие, в т.ч. негативное влияние на когнитивные функции**

- Блокада центральных H_1 -рецепторов.

- Блокада серотониновых рецепторов.

- Блокада центральных М-холинорецепторов.

ü **У детей возможно психомоторное возбуждение с нарушением сна при применении в средне-терапевтических дозах.**

Нежелательные побочные эффекты антигистаминных препаратов первого поколения

Ø Другим нежелательным проявлением действия этих препаратов на ЦНС являются:

ü головокружение,

ü дрожь,

ü нарушение сна.

ü нарушение координации движений.

Антигистаминные препараты 1 поколения: побочные эффекты

Ø М-холиноблокирующий эффект.

- ü Сухость во рту и носоглотке, онемение слизистой полости рта.
- ü Уменьшение секреции слюнных и бронхиальных желез, повышение вязкости секретов - обострение бронхиальной астмы,
- ü Повышение ЧСС,
- ü Нарушение зрения.
- ü Боли в желудке, запоры, тошнота.
- ü Задержка мочи (атропиноподобные эффекты).
- ü Повышение аппетита, наиболее выраженное у пиперидинов (ципрогептадин).

Антигистаминные препараты 1 поколения: побочные эффекты

Ø Местноанестезирующее действие

ü Антигистаминные средства 1-го поколения проявляют свойства местных анестетиков, обладают способностью стабилизировать биомембраны и удлиняя рефракторную фазу и развитие желудочковой тахикардии.

Антигистаминные препараты 1 поколения: побочные эффекты

- Ø Угнетение вегетативных ганглиев;
- Ø α -адреноблокирующее действие;

ü Антигистаминные средства 1-го поколения вызывают снижение артериального давления до развития коллапса.

Антигистаминные препараты 1 поколения: побочные эффекты

∅ Тахифилаксия.

- ü Одной из отрицательной характеристикой H_1 -антагонистов 1-го поколения является довольно частое развитие тахифилаксии - снижения терапевтической эффективности при длительном их использовании.
- ü Поэтому с целью профилактики тахифилаксии при назначении этих препаратов следует чередовать их каждые 7-10 дней.

**Можно ли нивелировать
побочные эффекты АГП 1
поколения, если назначать их на
ночь?**



АГП 1 поколения: антигистаминный эффект менее продолжительный, чем побочные эффекты

- ∅ Непродолжительный антигистаминный эффект (4-12 час) – необходимость приема 2-4 раза в сутки.**
- ∅ Конкурентное связывание с H₁-рецепторами (связь АГП + рецептор) быстро диссоциирует вследствие вытеснения препарата гистамином, который имеет более высокое сродство с рецептором.**
- ∅ Эти средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, а блокируют только незанятые рецепторы.**

Антигистаминные препараты 1 поколения: длительность антигистаминного и побочных эффектов

*Продолжительность побочных
эффектов - более значительная*

∅ T_{1/2} для дифенгидрамина (димедрола) – 7 час

∅ T_{1/2} для клемастина (тавегила) – до 6 часов

***Нецелесообразно назначать АГП 1
поколения на ночь с целью избежать
развития седации и влияния на
когнитивные функции, а также
комбинировать АГП1 и 2 поколения.***

Противопоказания к применению АГП I поколения

- ∅ Работа, требующая психической и двигательной активности, внимания.
- ∅ Заболевания: бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с пилородуоденальным стенозом, гиперплазия предстательной железы, задержка мочеиспускания, сердечно-сосудистые заболевания
- ∅ *Фармакологическая несовместимость со следующими препаратами:* холиноблокаторами, противосудорожными препаратами, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами МАО, средствами для лечения паркинсонизма и диабета.

Блокаторы H₁-рецепторов I поколения

МНН	Торговое название	Форма выпуска	Дозы
<i>Клемастин</i>	Тавегил Ривтагил Клемастин	Табл. 1 мг; Ампулы 1 мг/мл.	<ul style="list-style-type: none"> Ø Старше 1 года только в инъекциях Ø Детям в таблетках с 6 лет до 12 лет – по 1/2-1 табл. х 2 раза в день. Ø старше 12 лет - по 1 табл. х 2 раза
<i>Мекгидролин</i>	Диазолин	Драже 100 мг	<ul style="list-style-type: none"> Ø Изменчиво Ø Драже с 2 до 5 лет -50-150мг/сут, Ø от 5 до 10 лет - 100-200 мг/сут Ø старше 10 лет 100-300 мг/сут.
<i>Прометазин</i>	Пипольфен	Драже 25мг; Ампулы 25 мг./мл Свечи 25 мг	<ul style="list-style-type: none"> Ø Инъекционный раствор с 2 мес., в/м (0,5-1 мг/кг*2-3 раза); Ø Драже от 2 до 5 лет 5-10мг. 1-3 раза Ø от 5 до 10 лет 5-15 мг. 1-3 раза Ø > 10 лет 5-20 мг 1-3 раза
<i>Дифенгидрамин</i>	Димедрол, Аллерган	Таб. 25; 50 мг. Амп. 50 мг/мл Крем 1% Лосьон 2 %. Сироп; Свечи	<ul style="list-style-type: none"> Ø От 2 мес. до 2 лет - 2-5 мг 2 раза Ø От 2 до 5 лет - 5-15 мг 2 раза; Ø От 5 до 12 лет 15-50 мг 2 раза

Блокаторы H₁-рецепторов I поколения

МНН	Торговое название	Форма выпуска	Дозы
<i>Ципрогептадин</i>	Перитол	Табл. 4 мг.; Сироп 0,4 мг/мл.	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Детям от 6 мес. до 2 лет 0,4 мг/кг/сут ∅ От 2 лет до 6 лет по 2 мг. 3 раза в день; ∅ Старше 6 лет по 4 мг. 3 раза
<i>Хлоропирамин</i>	Супрастин	Табл. 25 мг, Амп. 10 мг/мл	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Старше 1 мес. до 1года по 1/4 т. 2-3 раза; ∅ от года до 6 лет 1/3т. 2-3 раза; ∅ от 6 до 14 лет по 1/2 т. 3 раза
<i>Квифенадин</i>	Фенкарол	Табл. 0,025 (25 мг)	<ul style="list-style-type: none"> ∅ До 3 лет 0,005 2-3 раза; ∅ от 3 до 7 лет 0,01 2 раза; ∅ от 7 до 12 лет 0,01-0,015 2-3 раза; ∅ >12лет – 0,025 2-3 раза

Показания к применению АГП I поколения

Аллергические реакции
немедленного типа:

- Ø анафилактический шок,
крапивница,
- Ø отек Квинке,
- Ø ринит,
- Ø конъюнктивит,
- Ø зуд,
- Ø сенная лихорадка,
атопический и контактный
дерматит,
- Ø сывороточная болезнь.



Показания к применению АГП I поколения

Ø Широкий спектр фармакологической активности расширяет возможности их использования не только при аллергических заболеваниях:

- ü *Применение при введении либераторов гистамина (миорелаксанты, урографин).*
- ü *Бессонница.*
- ü *Паркинсонизм.*
- ü *Рвота беременных.*
- ü *Вестибулярные расстройства.*

Антигистаминные препараты второго поколения

- ∅ Дальнейшие поиски средств, блокирующих функцию H_1 - рецепторов увенчались успехом:
- ∅ с 1977 года синтезируются новые антагонисты H_1 - рецепторов, которые имеют определенные преимущества перед так называемыми классическими препаратами I поколения.

Классификация антигистаминных препаратов

Препараты прямого действия

- Конкурентные блокаторы H_1 -рецепторов
- Ø 1 поколение:
 - ü Дифенгидрамин (Димедрол).
 - ü Хлоропирамин (Супрастин).
 - ü Прометазин (Пипольфен).
 - ü Клемастин (Тавегил).
 - ü Квифенадин (Фенкарол).
 - ü Мебгидролин (Диазолин).
 - Ø 2 поколение:
 - ü Лоратадин (Кларитин).
 - ü Цетиризин (Зиртек).
 - ü Эбастин (Кестин).
 - ü Левоцетиризин (Ксизал).
 - Ø 3 поколение:
 - ü Децлоратадин (Эриус).
 - ü Фексофенадин (Телфаст).

Препараты непрямого действия

- Мембраностабилизаторы (ЛС непрямого действия, антигистаминолибераторы)
- ü Кетотифен (Задитен);
 - ü Кромолин натрия (Интал);
 - ü Недокромил натрия (Тайлед).

Эффекты антигистаминных препаратов второго поколения

- ∅ Имеют очень высокую специфичность и сродство к H_1 –рецепторам;
- ∅ Не вызывают блокады рецепторов других типов;
- ∅ Не обладают М-холиноблокирующим действием;
- ∅ В терапевтических дозах не проникают через гематоэнцефалический барьер, не имеют седативного и снотворного эффектов;
- ∅ Хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта;
- ∅ Не установлено связи между абсорбцией препарата и приемом пищи;
- ∅ Не вызывают тахифилаксии;
- ∅ Удобны в применении (1 раз в сутки).

Классификация антигистаминных препаратов

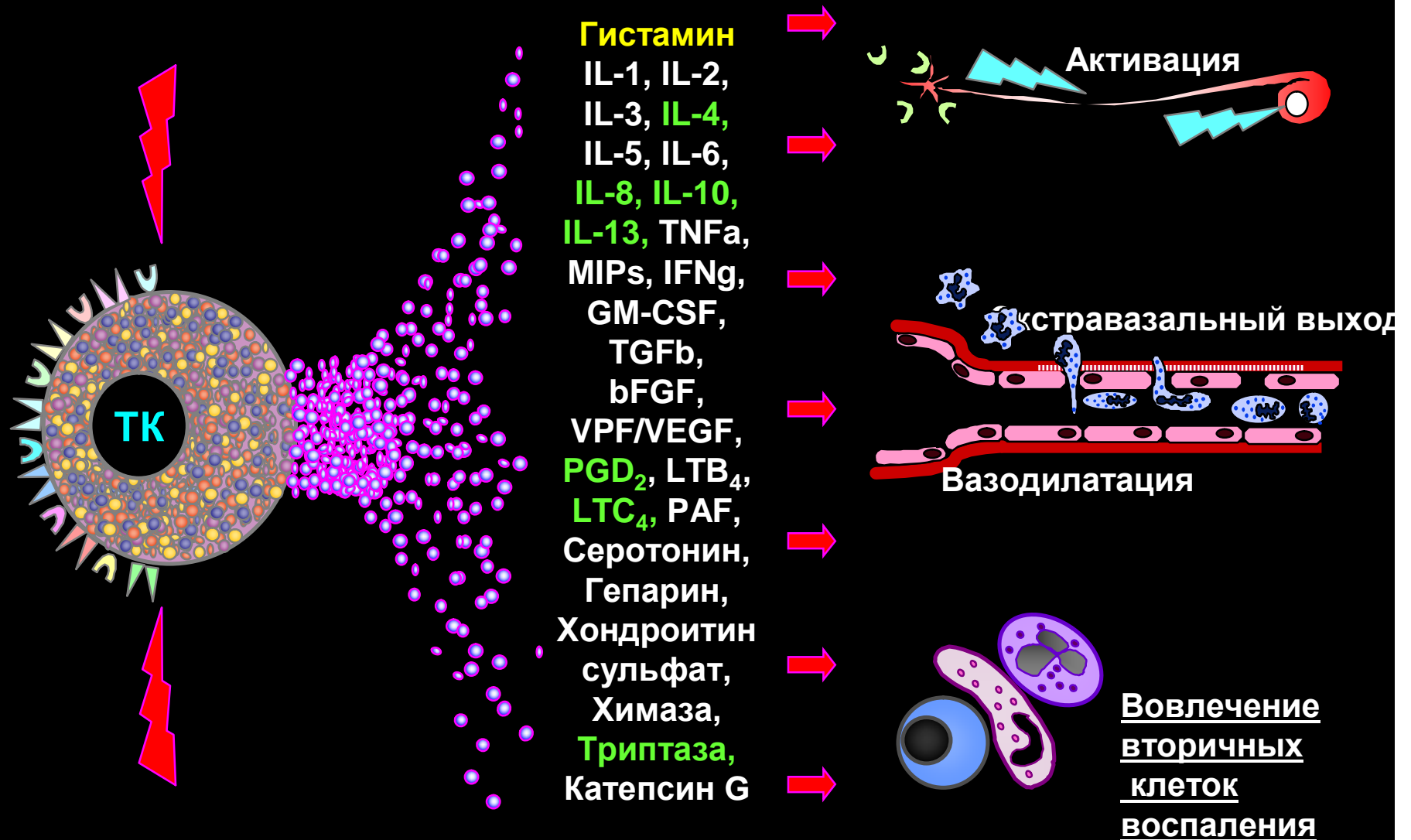
Препараты прямого действия

- Конкурентные блокаторы H_1 -рецепторов
- Ø 1 поколение:
 - ü Дифенгидрамин (Димедрол).
 - ü Хлоропирамин (Супрастин).
 - ü Прометазин (Пипольфен).
 - ü Клемастин (Тавегил).
 - ü Квифенадин (Фенкарол).
 - ü Мебгидролин (Диазолин).
 - Ø 2 поколение:
 - ü Лоратадин (Кларитин).
 - ü Цетиризин (Зиртек).
 - ü Эбастин (Кестин).
 - ü Левоцетиризин (Ксизал).
 - Ø 3 поколение:
 - ü Децлоратадин (Эриус).
 - ü Фексофенадин (Телфаст).

Препараты непрямого действия

- Мембраностабилизаторы (ЛС непрямого действия, антигистаминолибераторы)
- ü Кетотифен (Задитен);
 - ü Кромолин натрия (Интал);
 - ü Недокромил натрия (Тайлед).

Тучные клетки – главные эффекторные клетки, опосредующие аллергическое воспаление



Классификация антигистаминных препаратов

Конкурентные блокаторы
H1-рецепторов

1 поколение:

- Дифенгидрамин (Димедрол).
- Хлоропирамин (Супрастин).
- Прометазин (Пипольфен).
- Клемастин (Тавегил).
- Квифенадин (Фенкарол).
- Мебгидролин (Диазолин).

Конкурентные блокаторы
H1-рецепторов

2 поколение:

- Лоратадин (Кларитин).
- Цетиризин (Зиртек).
- Эбастин (Кестин).
- Левоцетиризин (Ксизал).

Конкурентные блокаторы
H1-рецепторов

3 поколение:

- Дезлоратадин (Эриус).
- Фексофенадин (Телфаст).

Антигистаминный эффект

Противовоспалительные эффекты

Антиаллергический эффект

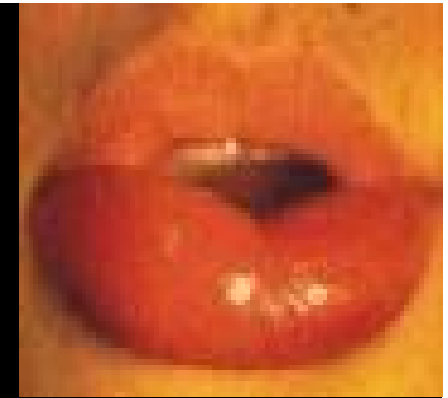
Антихолинергический эффект

Седативный эффект

Молекулярные механизмы действия антигистаминных препаратов второго поколения

Антигистаминный	Конкурендно блокирует H ₁ - рецепторы		
Противовоспалительный	Ингибирует медиаторы воспаления		
	<p>Снижает продукцию провоспалительных</p> <ul style="list-style-type: none"> ∅ цитокинов ∅ ИЛ- 1, 3, 4, 5, 6, 13 ∅ ФНО-α 	<p>Хемокины</p> <ul style="list-style-type: none"> ∅ ИЛ-8 ∅ RANTES 	<p>Молекулы адгезии</p> <ul style="list-style-type: none"> ∅ ICAM ∅ Р-селектин
Противо-аллергический	<p>Ингибирует продукты тучных клеток</p> <ul style="list-style-type: none"> ∅ Триптаза ∅ Простагландин (ПГD₂) ∅ Лейкотриен C₄ 	<p>â Секрецию гистамина тучными клетками и базофилами</p>	

Фармакодинамика антигистаминных препаратов второго поколения



- Ø Антигистаминный эффект клинически проявляется уже при однократном приеме, выражен при коротком (3-4 дня) курсе,
- Ø А противовоспалительное действие - при длительном (1-2-х-недельном) применении.

Антигистаминные препараты 2-го поколения

Параметры действия	Кларитин (лоратадин)	Зиртек (цетиризин)	Кестин (эбастин)
Начало действия	30 минут	30 минут	30 минут
Время полувыведения	12-20 часов	7-9 часов	24 часа
Частота приема	1 раз	1 раз	1 раз
Метаболизм	Печень	Не метаболизируется	Печень
Выведение	Печень/почки по 45%	Почки 67%	Почки 67%
Время применения	в любое время	лучше перед сном	в любое время

Нежелательные побочные эффекты антигистаминных препаратов второго поколения

*Слабо выраженных и быстро проходящих
реакциях в виде:*

- Ø Головной боли;
- Ø Головокружения;
- Ø Сонливости (на зиртек от 18,3% до 40%);
- Ø Сухости во рту;
- Ø Желудочно-кишечных расстройств.
- Ø Реакции гиперчувствительности в виде
кожной реакции и сосудистого отека крайне
редки.

Свойства антигистаминных препаратов второй генерации*

Препарат	Повышение частоты седации vs placebo	Возможные взаимодей-я с лекарствами	Возможные взаимодей-я с пищей
Дезлоратадин	Нет	Нет	Нет
Левоцетиризин	Да	Нет	Нет
Фексофенадин	Нет	Да	Да
Лоратадин	Нет	Да	Нет
Цетиризин	Да	Нет	Нет
Эбастин	Да	Да	Нет
Мизоластин	Да	Да	Нет

Source: Summaries of Product Characteristics, Available at:
<http://emc.medicines.org.uk>

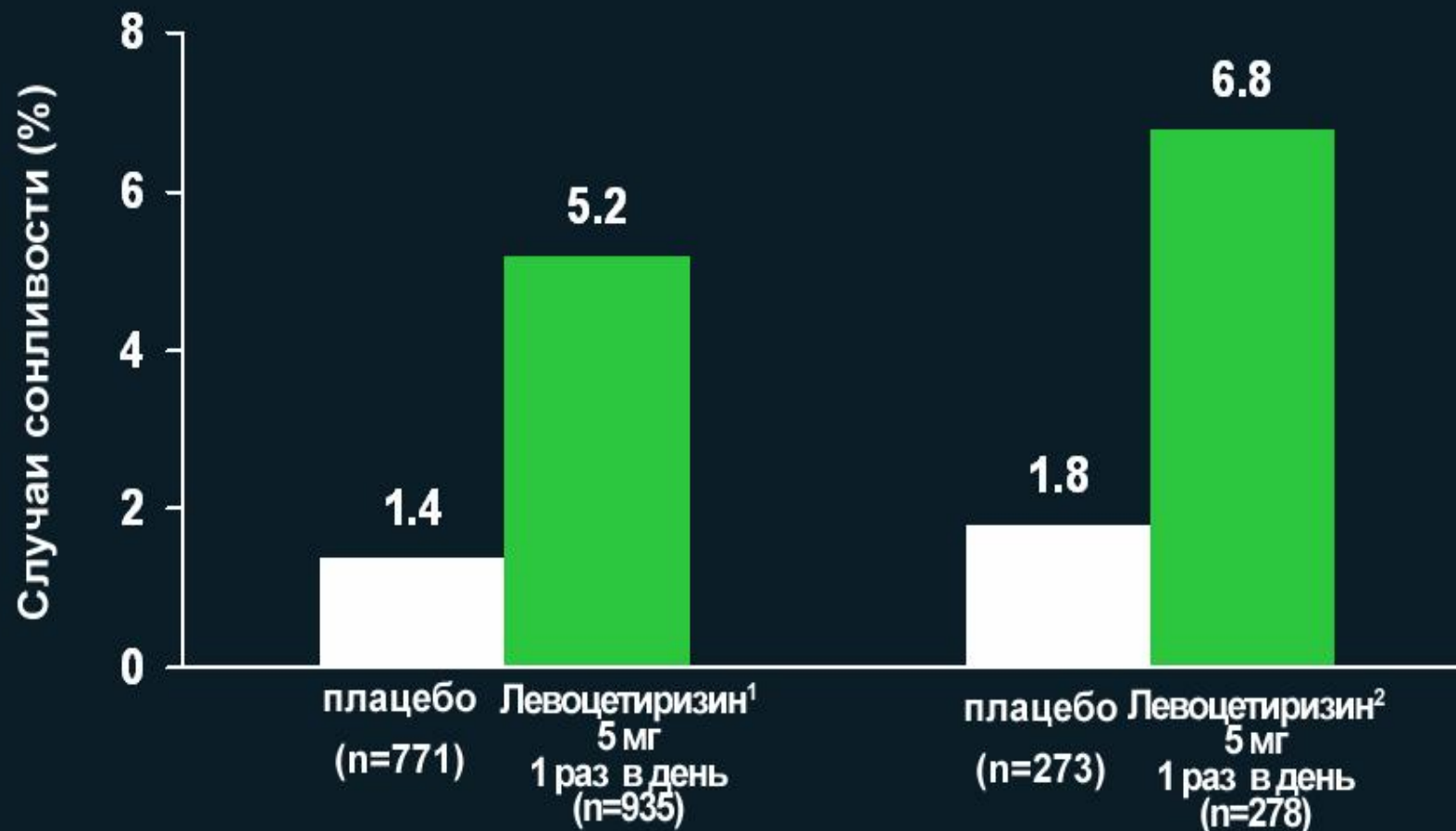
Цетиризин может вызывать сонливость

Случаи сонливости



Левочетиризин (Ксизал) может вызывать сонливость

Случаи сонливости



1. Xyzal® Summary of Product Characteristics. At: <http://emc.medicines.org.uk/emc/industry/default.asp?page=displaydoc.asp&documentid=7739>.

2. Bachert et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:838.

Учитывая высокий удельный вес седативного эффекта на цетиризин, был создан новый лекарственный препарат – левоцетиризин (Ксизал)

∅ Влияние на функции ЦНС левоцетиризина и лоратадина в одинаковой степени минимально^B.

Нежелательные побочные эффекты антигистаминных препаратов второго поколения

	Терфенадин (терфен)	Астемизол (гисманал)	Кларитин (лоратадин)	Зиртек (цетиризин)	Кестин (эбастин)
Седативный эффект	нет	может быть	может быть	может быть	может быть
М-холинергич. эффект	есть	есть	нет	нет	нет
Взаимодействия с другими ЛС	Эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, микозолон	Эритромицин, кларитромицин, микозолон			Эритромицин, кенолон
Побочные эффекты	Желудочковые аритмии, удлинение интервала Q-T, брадикардия, обморок, гипокалиемия,	Желудочковые аритмии, брадикардия, бронхоспазм, увеличение активности трансаминаз,	Сухость во рту (редко)	Сухость во рту (иногда)	Сухость во рту (редко), боли в животе (редко)
Увеличение массы тела	нет	до 5-8 кг за 2 месяца	нет	нет	нет

Использование антигистаминных препаратов 2-го поколения - терфенадин и астемизол, запрещено в РФ с 2004 г.

- ∅ Так как через некоторое время после начала использования этих препаратов (с 1986 года) появились клинико-фармакологические данные, свидетельствующие о повреждающем действии этих лекарственных средств на сердечно-сосудистую систему и печень (нарушения сердечного ритма, удлинение интервала Q-T, брадикардия, гепатотоксичность).**
- ∅ Установлена летальность у 20% больных, получавших эти препараты (P. Honig et al., 1996).**

Показания к назначению антигистаминных препаратов второго поколения

- Ø Хроническая крапивница;
- Ø Атопический дерматит;
- Ø Дермореспираторный синдром;
- Ø Аллергический ринит;
- Ø Подострые аллергические заболевания.



Эффективность антигистаминных препаратов второго поколения

	Лоратадин (кларитин)	Цетиризин (зиртек)	Кестин (эбастин)
Круглогодичный аллергический ринит	++	++	++
Сезонный аллергический ринит	+++	+++	+++
Атопический дерматит	++	++	++
Крапивница	+++	+++	+++

Классификация антигистаминных препаратов

Препараты прямого действия

Конкурентные блокаторы
H₁-рецепторов

- ∅ 1 поколение:
 - ü Дифенгидрамин (Димедрол).
 - ü Хлоропирамин (Супрастин).
 - ü Прометазин (Пипольфен).
 - ü Клемастин (Тавегил).
 - ü Квифенадин (Фенкарол).
 - ü Мебгидролин (Диазолин).
- ∅ 2 поколение:
 - ü Лоратадин (Кларитин).
 - ü Цетиризин (Зиртек).
 - ü Эбастин (Кестин).
 - ü Левоцетиризин (Ксизал).
- ∅ 3 поколение:
 - ü Децлоратадин (Эриус).
 - ü Фексофенадин (Телфаст).

Препараты непрямого действия

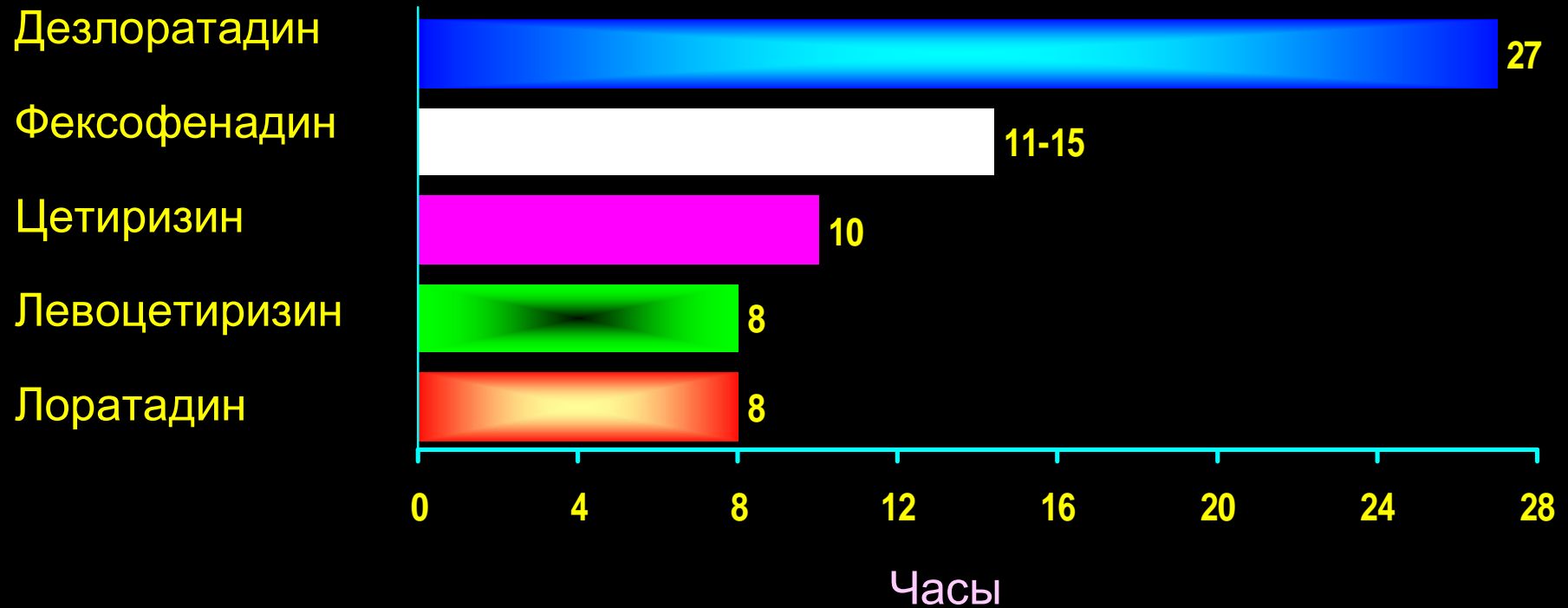
Мембраностабилизаторы
(ЛС непрямого действия,
антигистаминолибераторы)

- ü Кетотифен (Задитен);
- ü Кромолин натрия (Интал);
- ü Недокромил натрия (Тайлед).

∅ Активные метаболиты
представителей 2 - го
поколения.

Антигистаминные препараты

Период полувыведения



Отличия антигистаминных препаратов третьего поколения от антигистаминных препаратов второго поколения

- ∅ Снижение частоты седативного эффекта, воздействия на психомоторные реакции и способность управлять транспортными средствами даже в дозах, значительно превышающих рекомендуемые;**
- ∅ Не метаболизируется в печени;**
- ∅ Возможность параллельного назначения с эритромицином или кетоконазолом;**
- ∅ Отсутствие необходимости корректировать дозу при назначении лицам пожилого возраста, пациентам с нарушениями функции почек или печени.**

Антигистаминные препараты

- Ø Хлорфенирамин 2 мг – блокада 77% H1-рецепторов
- Ø Кетотифен в дозе 1 мг – блокада 77% H1-рецепторов
- Ø Дифенгидрамин в дозе 50 мг – блокада 60% H1-рецепторов
- Ø Цетиризин 10 мг - блокада от 10 до 30% H1-рецепторов, а в дозе 20 мг – до 40% рецепторов
- Ø Дезлоратадин в терапевтических дозах – отсутствие блокады центральных H1-рецепторов

Показания к назначению антигистаминных препаратов третьего поколения

- Ø Хроническая крапивница;
- Ø Атопический дерматит;
- Ø Дермореспираторный синдром;
- Ø Аллергический ринит;
- Ø Подострые аллергические заболевания.



Дезлоратадин (Эриус) – 2 лекарственных формы - 1 раз в сутки независимо от приёма пищи

∅ Дети от 1 до 5 лет -
по ½ мерные ложки сиропа
(1,25 мг/ сут. или 2,5 мл сиропа)

∅ Дети от 6 до 11 лет –
по 1 мерной ложке сиропа
(2,5 мг/ сут. или 5 мл сиропа)

∅ Взрослые и подростки старше 12 лет
1 таблетка или 2 мерные ложки сиропа
(5мг/ сут.)



Фексофенадин гидрохлорид (телфаст)

∅ В банке данных ВОЗ имеются сообщения о возникновении за грудиных болей, гипертензии, трепетании, АВ-блокад, нарушения сердечного ритма и фибрилляций желудочков у больных получавших данный препарат.

WHO. Signal August 1999, 5

Антигистаминные препараты II и III поколений

МНН	Торговое название	Форма Выпуска	Дозы
<i>Лоратадин</i>	Лоратин Кларитин	Таб.10 мг Сироп 5 мг/5 мл	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Детям от 2 до 12 лет при массе менее 30 кг- 1/2 табл. или 5 мл сиропа 1 раз и сутки; ∅ старше 12 лет - по 1 табл.. или 2 мерные ложки сиропа 1 раз. в день
<i>Цетиризин</i>	Зиртек Цетрин	Таб. 10мг. Капли	<ul style="list-style-type: none"> ∅ С 6 мес. 2,5 мг (5 капель) 1 раз в день; ∅ От 1 года до 2 лет: 2,5 мг (5 капель) 2 раз в день; ∅ От 2 до 6 лет - по 5 мл; ∅ От 2 до 6 лет -по 5 мг 1 раз в день; ∅ От 6 лет - по 10мг 1 раз в день.
<i>Эбастин</i>	Кестин	Таб. 10мг	∅ Детям старше 6 лет 5-10 мг 1 раз в день
<i>Акривастин</i>	Семпрекс	Капсулы 8 мг.	∅ Старше 12 лет - 8мг. х 3 раза
<i>Дезлоратадин</i>	Эриус	Сироп 2,5мг/5 мл. Таб. 5мг	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Детям старше 1 года 1,25 мг 1 раз в день; ∅ От 6 до 11 лет – 2,5 мг 1 раз в день.
<i>Фексофенадин</i>	Телфаст	Таб. 30мг., 120 мг., 180 мг.	<ul style="list-style-type: none"> ∅ От 6 до 11 лет – 30 мг 2 раза в день. ∅ Старше 11 лет - по 120мг 1 раз в день.

Десенсибилизирующие ЛП местного типа действия

МНН	Торговое название	Форма выпуска	Дозы в детской практике
Дифенгидрамин (H ₁ блокатор).	Димедрол Псило-бальзам	Интраназально 0,2-0,5% р-р Крем 1% Лосьон 2 %.	∅Старше 2 месяцев. ∅Крем 1%, лосьон 2% взрослым.
Левакабастин (H ₁ блокатор).	Гистимет	Интраназальный спрей и глазные капли	∅Глазные капли с 12 лет; ∅Назальный спрей с 6 лет 2 ингаляции 2 раза в сутки.
Азеластин Р.С. (H ₁ блокатор и мембраностабилизатор)	Аллергодил	0,05% спрей назальный, глазные капли	∅Глазные капли с 4 лет; ∅Назальный спрей с 6 лет - по 1 дозе в обе ноздри 2 раза в день.
Фенилэфрин (α ₁ миметик) +диметиндена малеат (H ₁ блокатор).	Виброцил	Интраназальный спрей и глазные капли	∅С 1 мес. по 1кап *3 - 4 раза в день.
Диметиндена малеат (H ₁ блокатор).	Фенистил	гель	∅с 1 мес.

Классификация антигистаминных препаратов

Препараты прямого действия

- Конкурентные блокаторы H_1 -рецепторов
- Ø 1 поколение:
 - ü Дифенгидрамин (Димедрол).
 - ü Хлоропирамин (Супрастин).
 - ü Прометазин (Пипольфен).
 - ü Клемастин (Тавегил).
 - ü Квифенадин (Фенкарол).
 - ü Мебгидролин (Диазолин).
 - Ø 2 поколение:
 - ü Лоратадин (Кларитин).
 - ü Цетиризин (Зиртек).
 - ü Эбастин (Кестин).
 - ü Левоцетиризин (Ксизал).
 - Ø 3 поколение:
 - ü Децлоратадин (Эриус).
 - ü Фексофенадин (Телфаст).

Препараты непрямого действия

- Мембраностабилизаторы
(ЛС непрямого действия,
антигистаминолибераторы)
- ü Кетотифен (Задитен);
 - ü Кромолин натрия (Интал);
 - ü Недокромил натрия (Тайлед).

АНТИЛИБЕРАТОРЫ ГИСТАМИНА

КЕТОТИФЕН

Фармакодинамика.

- ∅ Ингибирует фермент фосфодиэстеразу, в результате чего повышается уровень цАМФ и уменьшается уровень Ca^{2++} в тучных клетках.
- ∅ Происходит торможение высвобождения гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток за счет стабилизации мембран, а также вследствие блокады гистаминовых H1-рецепторов.
- ∅ Препарат уменьшает или подавляет реакции кожи и бронхов, вызванные антигеном, что обуславливает его применение с профилактической целью.

КЕТОТИФЕН

Фармакокинетика.

- Ø Препарат характеризуется хорошей и быстрой резорбцией, без опасности кумулирования в организме.
- Ø Биодоступность составляет примерно 50%, что связано с метаболизмом при “первом прохождении” через печень.
- Ø Время достижения максимальной концентрации в плазме составляет 2-4 часа, а связывание с белками плазмы - 75%.
- Ø Выведение из организма протекает в две фазы, и в течение 48 часов с мочой выводится основная часть принятой разовой дозы.
- Ø Терапевтический эффект развивается через 2-4 недели курсового приема препарата.

КЕТОТИФЕН

Показания к применению:

- ∅ Профилактика атопической БА
- ∅ аллергический бронхит,
- ∅ астматические осложнения при сенной лихорадке,
- ∅ аллергическом рините,
- ∅ аллергических дерматозах.



КЕТОТИФЕН

Противопоказания:

- ∅ **Абсолютных противопоказаний нет.**
- ∅ **Не следует принимать препарат при беременности,**
- ∅ **одновременно с приемом пероральных антидиабетических препаратов, что может привести к тромбоцитопении;**
- ∅ **с седативными препаратами и алкоголем.**

КЕТОТИФЕН

Побочное действие:

- ∅ В первые дни может появиться сонливость, сухость во рту, слабое головокружение, усталость, замедление психических реакций, обычно исчезающие через несколько дней.
- ∅ Рекомендуется применение более низкой дозы (5 мл в день) в течение первой недели.
- ∅ Реже наблюдается повышение аппетита и связанное с этим увеличение массы тела.
- ∅ Препарат можно применять во время лактации только в случае необходимости, поскольку он проникает в грудное молоко.

КЕТОТИФЕН

Форма выпуска:

- Ø Капсулы и таблетки по 0,001г.
- Ø Сироп. 1 мл сиропа содержит 0,2 мг (0,0002 г) кетотифена. 1 дозировочная ложка (5 мл) содержит: 0,001 г кетотифена (кетотифен кислого фумарата 1,38 мг).

Способ применения и дозы:

- Ø Внутрь.
- Ø Детям 0,025 мг/кг дважды в день.
- Ø Старше 14 лет и взрослым по 1-2 мг/сут. в 2 приема.

Rp: Ketotifeni 0,001

D.t.d. № 50 in tab.

S. По 1 таблетке 2 раза в день во
время еды (утром и вечером)

АНТИЛИБЕРАТОРЫ ГИСТАМИНА

Кромогликат натрия

Синонимы: Интал,

кромолин-натрия, динатрий хромогликат, ломундал.



∅ Препарат является одним из алкалоидов средиземноморского растения амми зубная, выделен в чистом виде 1965 году.

Кромогликат натрия

Фармакодинамика

- ∅ За счет угнетения активности фосфодиэстеразы, накопления цАМФ и блокирования поступления кальция в клетку, препарат препятствует высвобождению БАВ, ингибирует активность клеток, участвующих в развитии воспаления (нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов).
- ∅ Под его воздействием отмечается снижение числа эозинофилов и подавление развития аллергического воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей.

Кромогликат натрия

Фармакокинетика.

- ∅ Кромогликат натрия плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но легко абсорбируется в легких.
- ∅ При приеме внутрь всасывается менее 1% дозы кромогликата натрия.
- ∅ Применение специального турбоингалятора (спинхалер) для введения в дыхательные пути порошка, позволяет использовать 75% содержимого капсулы.
- ∅ Всего 10% препарата достигает периферических дыхательных путей.
- ∅ Концентрация препарата в плазме крови достигает максимума через 5-10 минут после ингаляции и затем быстро падает.

Кромогликат натрия

Фармакокинетика.

- Ø Период полувыведения препарата составляет 46-99 минут.
- Ø Всосавшаяся часть кромогликата натрия, в организме не подвергается элиминации и выводится в неизменном виде с мочой и желчью.
- Ø Профилактический эффект сохраняется 4-6 часов. Максимальная эффективность отмечается в первые 2 часа после ингаляции.
- Ø *Действие препарата начинается через 1 мес. от начала приема.*

Кромогликат натрия

Побочные эффекты.

- ∅ Кромолин-натрий нетоксичен, может применяться годами без опасности развития привыкания или зависимости.
- ∅ Нежелательные реакции связывают с его раздражающим действием на слизистую и проявляющиеся кашлем, першением и сухостью в горле.
- ∅ Эти эффекты можно предупредить, если перед ингаляцией выпить несколько глотков теплой воды.
- ∅ Иногда ингаляция может сопровождаться бронхоспазмом, его предупреждают предварительным ингалированием бронхоспазмолитиков.
- ∅ Так же могут отмечаться у больных: дерматиты, миозиты, гастроэнтериты, аллергические реакции.

Лекарственные формы кромоллина натрия

Торговое наименование	Форма	Фирма производитель
Интал	Капс. 0,02 г для инг.	Файсонс, Великобритания
Кромо назальный спрей	аэр. интраназ. 2%	ЦТ-Арцнаймиттель, ФРГ
Кромогексал	гл. капли 0,02 г в 1 мл, аэр. интраназ. 0,02 г в 1 мл	Гексал, ФРГ
Кромоглин	аэр. интраназ. фл.15 мл или 1 мл (1 доза- 0,14 мг)	Людвиг Меркле, Австрия
Кромолин	аэр. интраназ. 2%	Илсан-Илташ, Турция
Ломусол	аэр. интраназ. 2% 1 доза - 0,0026 г)	Файсонс, Великобритания
Налкром	Капс. 0,1 г	Файсонс, Великобритания
Оптикром	гл. капли 2%	Файсонс, Великобритания
Хай-кром	гл. капли 2%	Нортон, Великобритания

Лекарственные формы кромогликата натрия

Форма	Описание	Показания	Дозы
ИНТАЛ в капсулах	1 капсула содержит 20 мг кромогликата натрия и 20 мг лактазы	Средство базисной терапии и для предупреждения бронхоспазма	По 1 капсуле 3-4 раза в день
ИНТАЛ-дозированный ингалятор	1 доза содержит 1 мг кромогликата натрия	Те же	По 1 вдоху 3-4 раза в день
Раствор ИНТАЛА для небулайзера	1 ампула содержит 20 мг кромогликата натрия в 2 мл изотонического раствора	Те же	По 1 ингаляции 3-4 раза в день с последующим снижением дозы
НАЗАЛКРОМ	1 мл содержит 40 мг кромогликата натрия в растворе	Профилактика и лечение сезонного и круглогодичного ринита	По 1 ингаляции в каждую ноздрю 4 раз в день с последующим снижением дозы
ОПТИКРОМ	1 мл раствора содержит 40 мг кромогликата натрия	Лечение аллергических кератитов и конъюнктивитов	По 1-2 капли в каждый глаз 4-6 раз в день

Рекомендуемые ЛП для базисной терапии БА

Степень тяжести	Препараты базисной терапии	Другие варианты терапии
Ступень 1. <i>Интермиттирующая БА</i>	Не требуются	
Ступень 2. <i>Легкая персистирующая БА</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ингаляционные глюкокортикоиды (≤ 500 мкг беклометазона) 	<ul style="list-style-type: none"> • Кромоны или • Антагонисты лейкотриенов
Ступень 3 <i>БА средней тяжести</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ингаляционные глюкокортикоиды (200-1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент) • + ингаляционные β_2-агонисты длительного действия 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингал.или пероральные глюкокортикоиды + • Пролонгированные теофиллины или • Антагонисты лейкотриенов
Ступень 4 <i>Тяжелая персистирующая БА</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ингаляционные глюкокортикоиды 1000 мкг + ингаляционные β_2-агонисты длительного действия + при необходимости один или несколько из нижеперечисленных: • Теофиллины пролонгированные • Антагонисты лейкотриенов • Пероральные глюкокортикоиды 	

Поллиноз - одно из самых распространенных аллергических заболеваний, встречается у 2-20% населения. Первое официальное сообщение о случае сезонного заболевания глаз было сделано в 1819 г.

- ∅ Заболевание было дано название сенной лихорадки, так как причиной его считалось сено.
- ∅ Из нескольких тысяч распространенных на Земном шаре видов растений лишь около 50 продуцируют пыльцу, которая может вызывать поллиноз. В основном это ветроопыляемые растения, выделяющие огромные количества мелкой (0.02-0.04 мм) пыльцы, переносимой ветром на большие расстояния.
- ∅ Поллиноз - заболевание, которое возникает у лиц с аллергической предрасположенностью в ответ на повторные ингаляции пыльцевого аллергена. Оно характеризуется строгой сезонностью проявлений клинических симптомов и часто - поражением многих систем организма.

Аллергический ринит

∅ Аллергический ринит (АР) по-прежнему представляет серьезную проблему в связи с широким распространением, ежегодным повсеместным ростом заболеваемости, частыми осложнениями, а также резким снижением трудоспособности и качества жизни пациентов.

∅ В мире АР страдает 10-25% населения; заболеваемость в России составляет 12,7-24%.



Распространенность симптомов аллергического ринита у детей и подростков

Международное эпидемиологическое исследование с участием 463 800 детей и подростков



Аллергический ринит

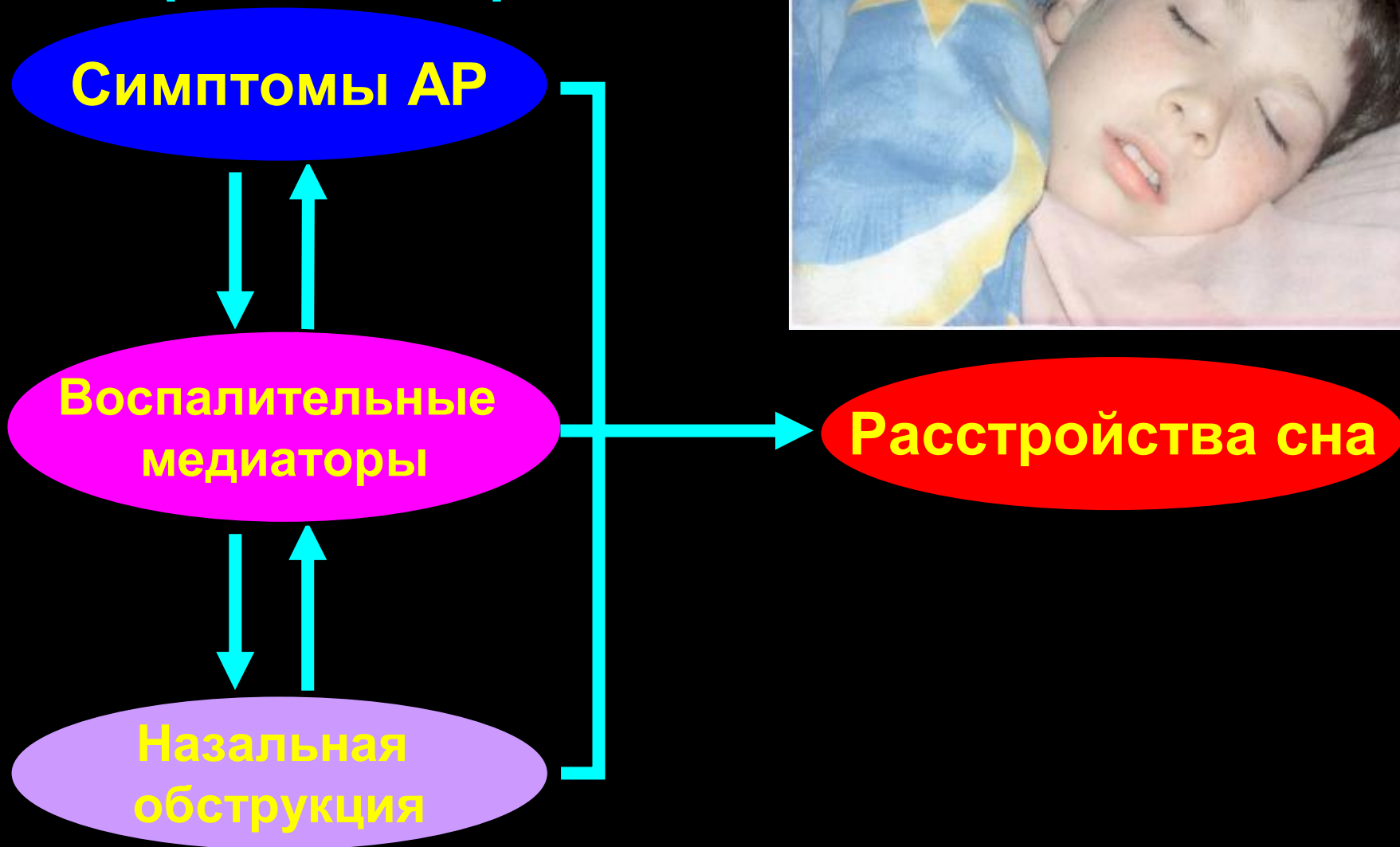
∅ – это заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением, которое развивается в результате попадания аллергенов на слизистую оболочку носа, и наличием симптомов:

- заложенность носа
- выделения из носа
- чихание
- зуд в полости носа

Аллергический ринит

- ∅ Проявляется не только назальными симптомами.
- ∅ Оказывает негативное влияние на сон.
- ∅ Оказывает негативное воздействие на обучение и поведение детей (когнитивные функции).

Механизмы формирования расстройств сна при аллергическом рините



Влияние провоспалительных медиаторов на структуру сна

Нейромедиаторы	Влияние на сон
Гистамин	Баланс между пробуждением и сном
Лейкотриены (Cysteinyl-LT)	Увеличение продолжительности «медленного сна»
ИЛ 1, 4, 10	Уменьшение продолжительности «быстрого сна», повышение латентного периода «быстрого сна»
Брадикинин	Повышение частоты апноэ во сне
Субстанция Р	Пробуждающее влияние, повышение латентного периода «быстрого сна»

Причинно значимые аллергены, вызывающие аллергические риниты

Сезонный аллергический ринит	Круглогодичный аллергический ринит
<ul style="list-style-type: none">Ø Деревья (береза, ольха, лещина, дуб, вяз, клен);Ø Сорные травы (тимофеевка, овсяница, костер, ежа, райграсс, лисохвост, мятлик, рожь);Ø Злаковые травы (лебеда, полынь, амброзия);Ø Плесневые грибы (<i>Alternaria</i>, <i>Cladosporium</i>) .	<ul style="list-style-type: none">Ø Домашняя пыль, клещи домашней пыли (<i>Dermatophagoides pteronissinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>);Ø Эпидермальные аллергены (домашние животные, перо и пух подушек, тараканы, мыши, крысы);Ø Плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>, <i>Penicillium</i>, <i>Candida</i>) .

Виды сенсibilизации у детей с АР у детей Центрального округа г. Хабаровска (n=1383)

Виды сенсibilизации	%
Домашняя пыль	91,3
Домашний клещ	86,4
Перо подушки	51,2
Библиотечная пыль	32,9
Шерсть кошки	56,4
Шерсть собаки	28,8
Шерсть морской свинки	15,5
Пыльцевая аллергия	49,3
Пищевая аллергия	11,3
Бытовая+эпидермальная аллергия	67,1
Бытовая+пыльцевая аллергия	38,6
Бытовая+эпидермальная+пыльцевая аллергия	29,3
Не имеют	3,1

Аллергический ринит

- ∅ В 2001 году группа экспертов ВОЗ предложила альтернативную классификацию аллергических ринитов, разработанную с учетом длительности сохранения симптомов и тяжести клинического течения.
- ∅ Согласно этой классификации, выделяют интермиттирующий и персистирующий аллергические риниты. По степени тяжести аллергический ринит подразделяют на легкие, средней тяжести и тяжелые.

Аллергический ринит

- ∅ Легкий интермиттирующий аллергический ринит характеризуется наличием ряда симптомов не менее 4 дней в неделю при продолжительности обострений не менее 4 недель.
- ∅ При этом у больных не снижается повседневная активность, они по-прежнему могут заниматься спортом, отдых и сон у них не нарушены.
- ∅ Такое состояние позволяет им работать или учиться.

Аллергический ринит

Ø Интермиттирующий аллергический ринит, а также персистирующий аллергический ринит средней тяжести либо в тяжелой форме также характеризуются наличием симптомов не менее 4 дней в неделю при продолжительности обострений не менее 4 недель, но имеют еще и другие отличия:

- Û нарушение сна;
- Û нарушение повседневной активности, невозможность занятий спортом;
- Û отсутствие нормального отдыха;
- Û отсутствие возможности полноценно учиться или работать;
- Û наличие симптомов аллергического ринита, мучительных для больного.

При лёгком интермиттирующем течении АР

в отсутствие клинических проявлений заболевания и при условии элиминации аллергена постоянное базисное лечение не требуется. При появлении симптомов рекомендован курсовой приём или местное применение блокаторов H1-рецепторов гистамина.

- Акривастин внутрь по 8 мг три раза в сутки; до 10-14 сут.
- Дезлоратадин внутрь по 5 мг один раз в сутки, при необходимости длительно.
- Диметинден внутрь 1-2 мг три раза в сутки; не более 3 мес.
- Клемастин внутрь по 1 мг два раза в сутки (при необходимости до 6 мг/сут); 10-14 сут.
- Лоратадин внутрь по 10 мг один раз в сутки.
- Левоцетиризин по 5 мг один раз в сутки.
- Мебгидролин внутрь по 50-200 мг 1-2 раза в сутки; 10 сут.
- Фексофенадин внутрь по 120 мг один раз в сутки или по 60 мг два раза в сутки.
- Квифенадин внутрь по 25-50 мг 3-4 раза в сутки; 10-15 сут.
- Хлоропирамин внутрь по 25 мг 3-4 раза в сутки; 10-14 сут.
- Цетиризин внутрь 10 мг один раз в сутки или по 5 мг два раза в сутки.
- Эбастин внутрь по 10-20 мг один раз в сутки.
- Азеластин интраназально по одной инстилляции в каждый носовой ход два раза в сутки.

При персистирующем течении АР

показано применение производных кромоглициевой кислоты (интраназально по одной дозе в каждый носовой ход 3-4 раза в сутки) и блокаторов H1-рецепторов гистамина.

ü При среднетяжёлом течении АР показано интраназальное применение топических глюкокортикоидов в средних дозах.

ü • Беклометазон по 50-100 мкг в каждый носовой ход два раза в сутки.

ü • Будесонид по 50 мкг в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

ü • Мометазон по 100 мкг в каждый носовой ход 1 раз в сутки (средняя суточная доза 200 мкг) (все дозы - только для взрослых).

ü • Флутиказон по 50-100 мкг в каждый носовой ход один раз в сутки.

ü Длительность лечения топическими глюкокортикоидами определяют индивидуально. Лечение требует динамического наблюдения.

Эти препараты можно сочетать с курсовым использованием блокаторов H1-рецепторов гистамина.

При тяжёлом течении АР

показано интраназальное применение высоких доз топических глюкокортикоидов:

- беклометазон по 100 мкг в каждый носовой ход 3-4 раза в сутки;
- будесонид по 100 мкг в каждый носовой ход два раза в сутки;
- мометазон по 100-200 мкг в каждый носовой ход 1 раз в сутки;
- флутиказон по 100 мкг в каждый носовой ход 1-2 раза в сутки.

В комбинации с неседативными блокаторами H1-рецепторов гистамина.

При необходимости возможно курсовое лечение с использованием блокаторов H1-рецепторов гистамина.

При обострении АР

необходимо усиление противоаллергического лечения с учётом тяжести состояния больного и объёма предшествующей терапии. Пациентам, не получающим системного антигистаминного лечения, необходимо дополнительно назначить блокаторы H1-рецепторов гистамина для приёма внутрь. При **тяжёлом обострении АР, особенно в случае обострения** сопутствующих АЗ (конъюнктивита, атопического дерматита) и **возникновения** осложнений (аллергического отита, синусита), первые несколько суток можно применять блокаторы H1-рецепторов гистамина парентерально.

- ü **Клемастин внутримышечно или внутривенно по 2 мл 1-2 раза в сутки.**
- ü **Хлоропирамин (2% раствор), внутримышечно или внутривенно по 1 мл 2-3 раза в сутки.**

Длительность лечения определяют индивидуально. Впоследствии пациента переводят на пероральные формы неседативных блокаторов H1-рецепторов гистамина. Эффект от проводимого лечения будет выше, если сочетать его с применением топических глюкокортикоидов в средних и высоких дозах

Лечение аллергического ринита



Сезонный аллергический ринит



Круглогодичный аллергический ринит



**Относительная эффективность подавления симптомов
аллергического ринита разными методами лечения
(по М.А.Салдерон-Зарата, R.J.Дэвис, 1997, Р.ван Кауверберге, 2000)**

Симптомы	СИТ	H₁- блокаторы	Деконгестанты	НКК и НН	Местные ГКС
Назальные:					
ринорея	2+	2+ - 3+	0	2+	3+
заложенность	2+	+	3+	0 - +	2+ - 3+
зуд	2+	3+	0	+ - 2+	+ - 3+
чихание	2+	3+	0	+ - 2+	2+ - 3+
нарушение обоняния	2+	0	0	0	+
Неназальные					
зуд глаз	2+	2+	0	2+	Не рекомен- дуются (опасны)
слезотечение	2+	2+	+	2+	
покраснение глаз	2+	2+	0	2+	
зуд в ушах, небе	2+	2+	0	2+	

Примечание : 0 — отсутствие заметного действия на симптомы,

+ - эффективность лечебного действия, выраженная по степени влияния на симптомы

СИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия,

НКК — натриевая соль кромоглициевой кислоты, НН- недокромил натрия, ГКС - глюкокортикостероиды.

Аллергические поражения глаз

Причины аллергических поражений глаз.

- ∅ Сенсibilизация пыльцевая, бытовая, эпидермальная.
- ∅ Пищевые аллергены, консерванты, химические добавки.
- ∅ Сенсibilизация к лекарственным препаратам, консервантам, ВХОДЯЩИМ В СОСТАВ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ.

Клинические формы

- ∅ **Сезонные аллергические конъюнктивиты**
- ∅ **Аллергический конъюнктивит
круглогодичный (бытовая
сенсibilизация)**
- ∅ **Аллергический кератоконъюнктивит**
- ∅ **Крупнопapиллярный конъюнктивит**
- ∅ **Аллергия при с-ме сухого глаза**

При аллергическом конъюнктивите наблюдается:

- Ø Двухстороннее поражение глаз.
- Ø Зуд.
- Ø Гиперемия.
- Ø Отечность конъюнктив.
- Ø Слезотечение.
- Ø Светобоязнь.

Клинические проявления

Ø Острый;

Ø Хронический (умеренное жжение глаз, незначительное отделяемое, периодический зуд век) неприятные субъективные ощущения характеризуются минимальными клиническими проявлениями, что затрудняет диагностику и лечение.

Диагноз устанавливается на основании:

- Ø **Характера клинических симптомов.**
- Ø **Аллергологического анамнеза.**
- Ø **Результатов специфического аллергологического обследования больного.**

Осложнения атопического кератоконъюнктивита.

∅ При отсутствии лечения могут развиваться осложнения в виде:

- Рубцовых изменений конъюнктив и роговицы.

- Снижения зрения.

∅ *К самым серьезным осложнениям относятся отслойка сетчатки и связанные с этим расстройства зрения, вплоть до слепоты.*

Лечение аллергических поражений глаз.

Лекарственная противоаллергическая системная, местная терапия:

- ∅ Лечение острого периода;
- ∅ Противорецидивная, превентивная терапия;
- ∅ Специфическая гипосенсибилизация;
- ∅ Выявление и устранение причинно-значимых аллергенов.

Лечение аллергических поражений глаз.

1 ступень

легкого течения

- Кромоны или
- Антигистаминные препараты

2 ступень

средне-тяжелого течения

- Антигистаминные препараты или
- Топические стероиды

3 ступень

Тяжелого течения

- Топические стероиды ±
- Системные антигистаминные препараты

Специфическая иммунотерапия

∅ Элиминация причинно-значимых аллергенов

Лечение аллергических поражений глаз.

3 ступень

Тяжелого течения

∅ Топические
стероиды ±
∅ Системные
антигистаминные
препараты

Недостаточный эффект
предшествовавшей терапии

∅ Таблетированные ГКС;
∅ Топические сосудосуживающие;
∅ Исключить осложнения;
∅ Пересмотреть диагноз.

Специфическая иммунотерапия

Элиминация причинно-значимых аллергенов

Медикаментозная терапия

- ∅ Топические антигистаминные препараты – до 1.5 мес.
- ∅ Кромоглициевая кислота – лекролин, ломузол, оптикром длительно.
- ∅ Системная антигистаминная терапия - до 3 мес.
- ∅ При тяжелом течении- топические ГКС - 1-2 мес.

Атопический дерматит

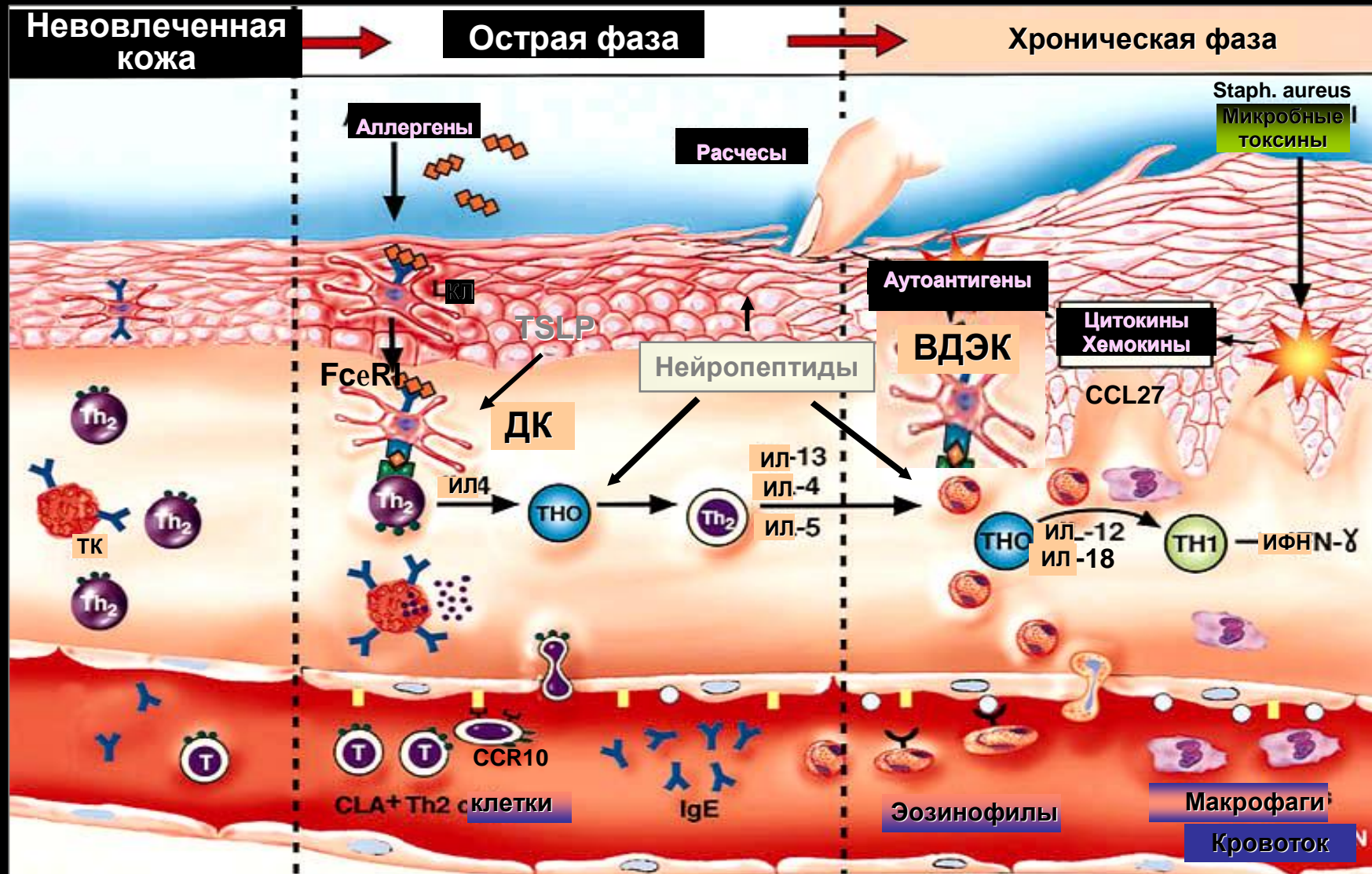
Ключевые положения в определении атопического дерматита

- ∅ Атопический дерматит - хроническое, рецидивирующее заболевание кожи.
- ∅ Характеризуется кожным зудом, экссудативными или лихеноидными высыпаниями, причем локализация и морфология очагов воспаления зависят от возраста больного.
- ∅ В основе симптомов атопического дерматита лежит аллергическое воспаление кожи, связанное с формированием клеточного воспалительного инфильтрата.



Атопический дерматит

Имунопатогенез



Степень тяжести АД

<i>Легкая</i>	<i>Средняя</i>	<i>Тяжелая</i>
Единичные очаги	Множественные очаги	Множественные очаги или тотальное поражение
Зуд умеренный	Зуд выраженный	Зуд сильный, пульсирующий
Кожа вне очагов нормальная	Кожа вне очагов землистого цвета с шелушением	Выраженное шелушение вне очагов
Л/у до «горошины»	Л/у до «фасоли»	Л/у до «лесного ореха»
Частота обострений 1-2 раза в год	Частота обострений 3-4 раза в год	Частота обострений 5 и более в год
Длительность ремиссии 6-8 мес.	Длительность ремиссии 2-3 мес.	Длительность ремиссии 1-1,5 мес, как правило неполная

Наружная терапия

- Ø Увлажняющая терапия;
- Ø Топические ингибиторы кальциневрина;
- Ø Топические кортикостероиды.

В механизме действия увлажняющих средств можно выделить три этапа:

- ∅ образование пленки на поверхности кожи.
- ∅ при проникновении в роговой слой эпидермиса восполняется недостающее количество липидов.
- ∅ проникновение липидов в глубокие слои эпидермиса, их включение в ламеллярные тельца с последующей секрецией вместе с собственными липидами и перемещением в наружные слои эпидермиса
- ∅ могут действовать только увлажняющие средства, содержащие эссенциальные липиды



Компоненты лечебно-косметических увлажняющих средств:

- ∅ **ВОСКИ** (к ним относится ланолин, пчелиный воск), окклюзия-образование пленки на поверхности кожи, предупреждающей потерю воды)
- ∅ **гидратанты** (глицерин, различные спирты, гидроксидные кислоты, мочевины) удерживая воду, способствуют увлажнению
- ∅ **липиды-церамиды, холестерин и жирные кислоты, именно они обеспечивают восстановление и длительное сохранение структуры кожного барьера.**

СОСТАВ И СВОЙСТВА ЛОКОБЕЙЗ® РИПЕА

- Ø Эмульсия типа вода/масло с высоким содержанием липидов, идентичных натуральным в наиболее оптимальном соотношении (63%)

Состав:

- Ø Вазелин, жидкий парафин – окклюзионные свойства, образуют на поверхности кожи водонепроницаемую пленку и снижают ТЭПВ → быстрое развитие эффекта
- Ø Глицерин - гидратант, удерживает воду в роговом слое эпидермиса → увлажняющее действие



СОСТАВ И СВОЙСТВА ЛОКОБЕЙЗ® РИПЕА

Состав:

- ∅ Липиды, идентичные липидам кожи (холестерин, церамиды, олеиновая и пальмитиновая кислота)
 - восполняют недостающие липиды, способствуют восстановлению и предупреждают дальнейшее повреждение кожного барьера, обеспечивают длительное действие (до 24 ч)
- ∅ Наночастицы твердого парафина
 - придают хорошие косметические свойства (матирующий эффект)
 - способствуют переносу эссенциальных липидов в глубокие слои эпидермиса



Простой контактный дерматит

СОСТАВ И СВОЙСТВА ЛОКОБЕЙЗ® РИПЕА

Состав:

∅ Трометамин

- поддерживает необходимый уровень pH (слабо-кислая), оптимальный для восстановления кожного барьера

∅ Сорбитан олеат, карнаубский воск, карбомер

- стабилизаторы эмульсии и наночастиц парафина



Аллергический контактный дерматит

Наружные противовоспалительные препараты

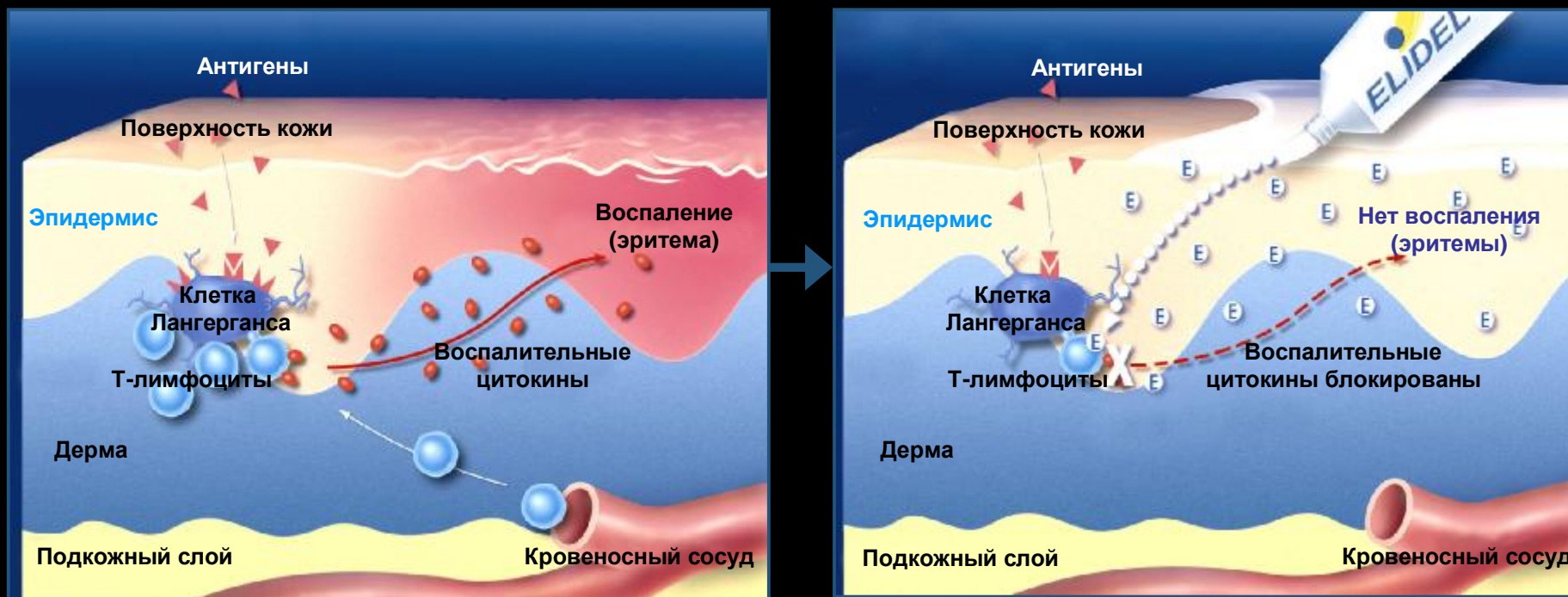
Ø Негормональные – элидел
(пимекролимус).

Ø Гормональные – топические
(местные) глюкокортикостероиды
(ТГКС).

Негормональные препараты ПИМЕКРОЛИМУС (ЭЛИДЕЛ 1%)

- ∅ **Топический ингибитор кальциневрина (кальциневрин – фосфатаза, внутриклеточный белок синтезирует провоспалительные медиаторы).**
- ∅ **Особенно эффективен при применении на коже лица и шеи.**

ПИМЕКРОЛИМУС : механизм действия



Ø Пимекролимус крем 1% - блокирует синтез и высвобождение воспалительных цитокинов из Т-лимфоцитов, находящихся в коже.

Ø Это приводит к предотвращению развития зуда, покраснения и отека, которые характерны для атопического дерматита.

Элидел (пимекролимус): отличия от кортикостероидов

Пимекролимус (элидел):

- ∅ Действует селективно, т.е. действует только на Т-лимфоциты и тучные клетки.
- ∅ Не оказывает эффекта на кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, клетки Лангерганса и поэтому не вызывает развития атрофии кожи.
- ∅ Вне геномный механизм действия.
- ∅ Отсутствие в молекуле фтора.
- ∅ Гораздо меньше проходит через кожу, чем кортикостероиды.
- ∅ Системная абсорбция 0,4-0,7%.

Европейская классификация потенциальной активности местных ГКС (Miller & Munro)

Химические названия	Некоторые торговые названия
Слабые (класс 1)	
Fluocinolone acetonide, 0,0025%	
Hydrocortisone, 0,1-1,0%	Гидрокортизон
Средние (класс 2)	
Alclometasone dipropionate, 0,05%	
Betamethasone valerate, 0,025%	Бетновейт
Prednicarbate	Дерматол
Clobetasone butirate, 0,05%	
Desoxymethasone, 0,05%	
Fluocinolone acetonide 0,00625%	
Fluocortolone (hexanoate, 0,1-0,25%+pivalate 0,1%-0,25%)	
Flurandrenolone 0,0125%	
Triamcinolone acetonide 0,02%, 0,05%	

Европейская классификация потенциальной активности местных ГКС (Miller & Munro)

Химические названия	Некоторые торговые названия
Сильные (класс 3)	
Betamethasone dipropionate, 0,025%, 0,05%	Белодерм
Betamethasone valerate, 0,1%	Целестодерм
Budesonide, 0,025%	Апулеин
Diflucortolone valerate, 0,1%	Травокорт
Fluclorolone acetonide, 0,025%	Синалар, Синафлар
Flucinonide, 0,05%	Флуцинар
Hydrocortisone butyrate, 0,1%	Локоид
Methylprednisolone aceponate, 0,1%	Адвантан
Mometasone furoate, 0,1%	Элоком
Triamcinolone acetonide, 0,1%	Фторокорт, Триакорт
Очень сильные (класс 4)	
Clobetasol propionate, 0,05%	Дермовейт
Diflucortolone valerate, 0,3%	

Комбинированные топические глюкокортикоиды

МНН	Торговое наименование
ГКС и антибиотики	
Бетаметазон + гентамицин	Целестодерм-В с гарамицином, Белогент, Кутерид Г
Флуоцинолон + неомицин	Синалар Н, Флуцинар Н, Флукорт-Н
Гидрокортизон + окситетрациклин	Геокортон, Гиоксизон, Оксикорт
Гидрокортизон + хлорамфеникол	Кортомицетин
Преднизолон + окситетрациклин	Оксициклозоль
Триамцинолон + тетрациклин	Полькортолон
Гидро-кортизона ацетат + фузидиевая кислота	Фуцидин Г
Бетаметазон + фузидиевая кислота	Фуцикорт

Комбинированные топические глюкокортикоиды

МНН	Торговое наименование
ГКС и антисептики	
Гидрокортизон + хлоргексидин	Сибикорт
Галометазон + триклозан	Сикортен Плюс
Флуме-тазон + клиохинол	Лоринден С
Флуоцинолон + клиохинол	Синалар К, Флукорт Ц
Преднизолон + клиохинол	Дермозолон
ГКС и противогрибковые средства	
Бе-таметазон + клотримазол	Лотридерм
Беклометазон + клотримазол	Кандид Б
Мазипредон + миконазол	Микозолон
Дифлукортолон + изоконазол	Травокорт
ГКС и салициловая кислота	
Бетаметазон + салициловая кислота	Дипросалик, Белосалик

Рекомендации по уходу за кожей при зудящих дерматозах

- ❌ Ограничить или исключить использование различных раздражающих веществ, стиральных порошков, СМС
- ❌ Одежду из шерсти и синтетических материалов носить только поверх хлопчатобумажной;
- ❌ Избегать интенсивной физической нагрузки, как фактора, усиливающего потение и зуд;
- ❌ Избегать стрессовых ситуаций;
- ❌ Избегать расчесывания и растирания кожи;
- ❌ Для купания использовать слабощелочные или индифферентные мыла (ланолиновое, детское) или высококачественные шампуни, не содержащие отдушек и красителей, например, серии Фридерм (при обострении – Фридерм Цинк/Фридерм Деготь, вне обострения – Фридерм рН-баланс);
- ❌ При купании пользоваться мягкими мочалками из ткани;
- ❌ После приема ванны на кожу наносить смягчающий крем.

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АД – ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УВЛАЖНЯЮЩИХ СРЕДСТВ НА ЛЮБОЙ СТУПЕНИ

Тяжелый, рефрактерный
к терапии АД

Среднетяжелый и
тяжелый АД

Легкий и средне-
тяжелый АД

Сухость
кожи

ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛЕЗНИ

Степень IV

Системные препараты,
фототерапия

Степень III

ТКС и ТИК*

Степень II

ТКС или ТИК*

Степень I

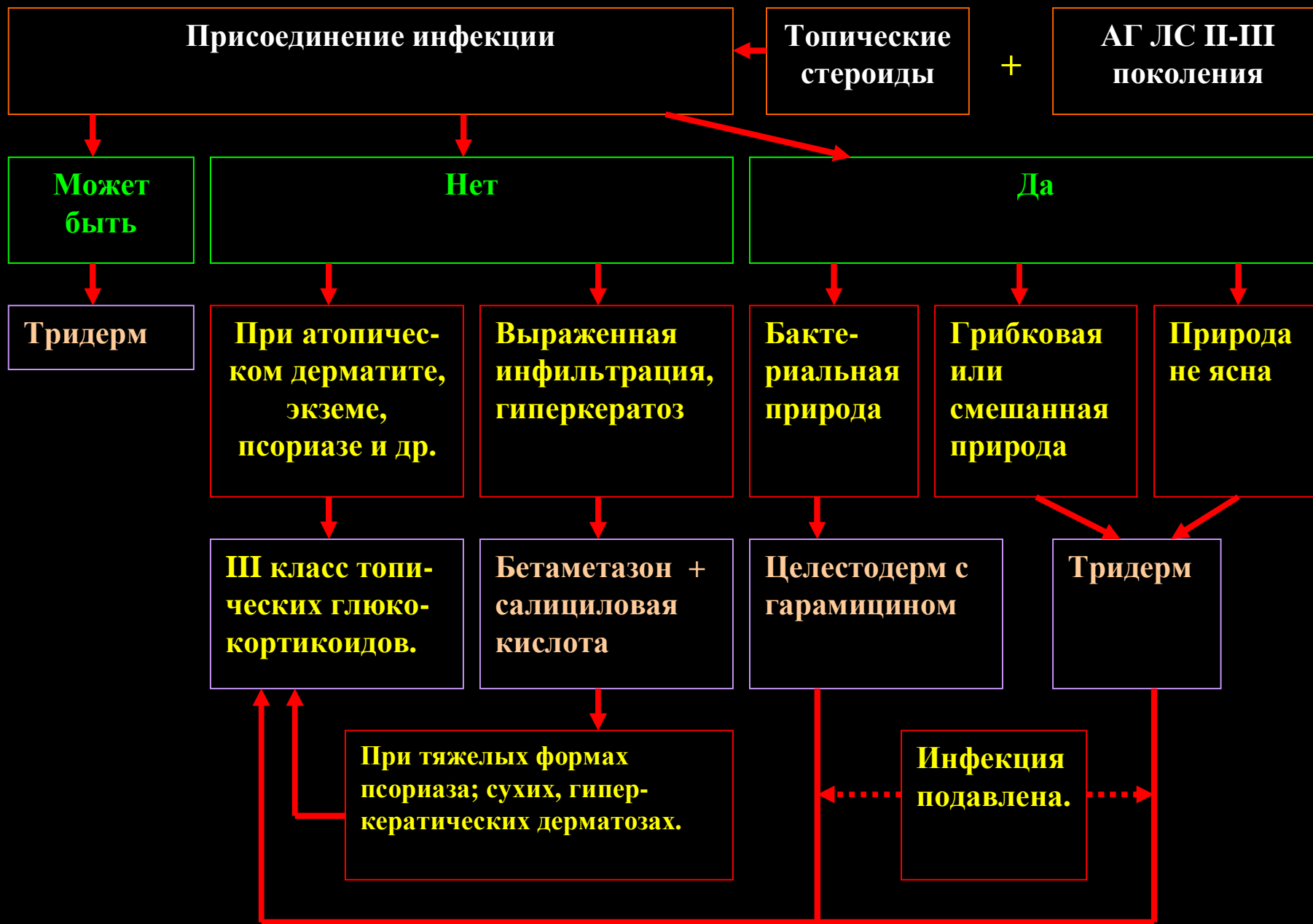
Базисная терапия:
гидратация кожи, увлажняющие средства, выявление
и элиминация триггеров

ТКС – Топические кортикостероиды

ТИК – Топические ингибиторы кальциневрина

* Дети > 2-х лет

Лечение дерматитов



Врач никогда
не может сказать:
“Я знаю довольно”.

Врачу всегда
нужно учиться



С.С.Корсаков