**Реферат по теме:**

**Механизмы развития аллергических реакций**

**Выбор препаратов**

Основные показания для назначения антигистаминных препаратов: поллиноз, круглогодичный и сезонный аллергический ринит, конъюнктивит, острая и хроническая крапивница, отек Квинке, аллергические реакции на укусы насекомых, сывороточная болезнь, комплексное лечение зудящих дерматозов и синдромов гистаминолиберации или псевдоаллергических синдромов, профилактика осложнений при специфической гипосенсибилизации, атоническая форма бронхиальной астмы при сопутствующих аллергических ринитах, конъюнктивитах, дерматитах и т.д.

Целесообразность применения антигистаминных препаратов при лечении хронической атопической астмы сомнительна ввиду второстепенной роли гистамина в формировании хронического бронхиального воспаления.

С позиций клинической практики идеальный антигистаминный препарат, во-первых, должен обладать высокой антигистаминной активностью, во-вторых, иметь минимум побочных эффектов (седативные, холинолитические), в-третьих, минимальный риск развития тахифилаксии (привыкания).

В большей или меньшей степени этим требованиям отвечают препараты второго поколения, или новью антигистаминные препараты. Они характеризуются, кроме того, и большей селективностью в отношении Н-подкласса гистаминовых рецепторов.

Использование препаратов первого поколения как антиаллергических средств сегодня представляется менее приемлемым в связи с большим количеством побочных эффектов, прежде всего воздействием на ЦНС. Однако именно это определило возможность применения таких препаратов для достижения седативного и снотворного эффектов или в качестве средства премедикации в анестезиологической практике.

В связи с особенностями фармакологического действия старые антиги-стамины необходимо применять с большей осторожностью при астеноде-прессивном синдроме, глаукоме, стенозирующей язве желудка, обструктивных явлениях в пилорической и дуоденальной области, при аденоме простаты, атонии кишечника и мочевого пузыря, у пациентов, профессиональный труд которых требует быстроты реакции. При использовании этих антигастаминов целесообразно чередовать их с целью профилактики тахифилаксии.

Вот что рекомендуется предпринимать при некоторых аллергических заболеваниях.

СЕЗОННЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Легкое заболевание или редко возникающие симптомы - оральные быстродействующие неседативные блокаторы гистаминовых Н-рецепторов или антигистаминные препараты (или хромогликат натрия) местно в глаза и нос либо раздельно.

Заболевание средней тяжести с преимущественно назальными симптомами - глюкокортикостероиды в нос днем (в начале сезона вместе с антигиста-минными средствами или хромогликатом натрия в глаза). В случае неэффективности - консультации специалиста с проведением аллергических тестов.

Активная фармакотерапия, включая в критических ситуациях системные стероиды. Возможна иммунотерапия.

Заболевание средней тяжести с преимущественно глазными симптомами - оральные неседативные блокаторы гистаминовых Н-рецепторов днем или глюкокортикостероиды либо хромогликат натрия в глаза. В случае неэффективности - консультация специалиста с проведением назальных аллергологических тестов. Активная фармакотерапия, включая в критических ситуациях системные стероиды. Возможна иммунотерапия.

КРУГЛОГОДИЧНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ У ВЗРОСЛЫХ

Тщательное выявление аллергенов. Назальные глюкокортикостероиды длительное время.

ИНТЕРМЕТИРУЮЩИЙ ВАРИАНТ РИНИТА

Оральные неседативные блокаторы гистаминовых Н-рецепторов периодически вместе с оральными деконгестантами.

КРУГЛОГОДИЧНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ У ДЕТЕЙ

Выявление аллергенов и раздражающих веществ; исключение контактов с табачным дымом.

Назальные формы хромогликата натрия.

Оральные неседативные блокаторы гистаминовых Н^-рецепторов днем. В случае неэффективности назальные глюкокортикостероиды.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Выявление и исключение из рациона продуктов, пищевых добавок и консервантов, определяющих характер и течение пищевой аллергии. Хромогликат натрия внутрь (налкром) или кетотифен.

КРАПИВНИЦА

Выявление и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы.

Выявление аллергена.

Неработающим пациентам - антигистаминные препараты первого поколения, обладающие выраженным седативным эффектом (димедрол, супрастин, тавегил и др.), работающим - препараты второго поколения (терфенадин, астемизол и др.).

Гистаглобулин - первоначально по 0,1 мл, ежедневно увеличивая на 0,1 мл, довести до 1,0 мл, затем по 1,5 мл через день. Эффективность гистаглобулина снижается при проведении повторных курсов лечения.

ОТЕК КВИНКЕ ИЛИ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты первого поколения (димедрол, супрастин, тавегил) внутривенно (в/в), в тяжелых случаях - ингибиторы протеаз и фибринолиза.

ТЯЖЕЛЫЙ АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Выявление аллергена, исключение контакта с ним.

Специфическая иммунотерапия. При неэффективности (а такой исход обычен) - мази с глюкокортикостероидами. Отсутствие улучшения диктует целесообразность сорбционного лечения и в/в введения глюкокортикостероидов в виде пульс-терапии (по 1-1,5 г гидрокортизона одномоментно).

УЖАЛИВАНИЕ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫМИ (ОСЫ, ПЧЕЛЫ, ШМЕЛИ И ДР.)

Мази с глюкокортикостероидами.

При значительном отеке, зуде, генерализованной крапивнице - димедрол или супрастин внутрь или внутримышечно (в/м), при тяжелой реакции - гидро-кортизон (в/в).

**Антигистаминные препараты первого поколения**

По химической структуре так называемые старые антигистаминные препараты, или препараты первого поколения, делятся на следующие группы.

1. Производные аминоалкилэфиров - дифенгидрамин (димедрол, бенадрил), бромадрил, альфадрил и др.

2. Производные этилендиамина - антерган (супрастин), трипеленамин, дегистин, мепирамин (антисан) и др.

3. Производные алкиламинов - трипролидин (актадил), фенирамин (триметон), бромфенирамин (димотан), диметиндин (феностил), поларамин и др.

4. Производные фенотиазинов - прометазин (фенерган, дипразин, пипольфен), доксерган (имакол) и др.

5. Производные пиперазинов - циклизин, хлорциклизин, меклизин, гидроксизин и др.

6. Производные бензгидрилэфиров - клемастин (тавегил).

7. Производные ципрогептадинов - перитол, сандостен.

8. Производное хинуклидина - фенкарол.

9. Производное альфакарболина - диазолин.

ДИФЕНГИДРАМИН (бенадрил, димедрол) - один из первых препаратов с достаточно высокой антигистаминной активностью. Он уменьшает спазмы гладкой мускулатуры, проницаемость капилляров, предупреждает развитие гистаминобусловленного отека тканей, гипотензии, снижает выраженность аллергических и псевдоаллергических реакций. Дифенгидрамин тормозит проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях и обладает центральньм холинолитическим действием, благодаря чему расслабляет гладкую мускулатуру и дает противокашлевый эффект, оказывает местноанастезирующее действие. Вследствие своей липофильности препарат имеет и выраженный седативный эффект, а также может вызывать головокружение, апатию, повышенную утомляемость, шум в ушах. Возможны нарушение аппетита, тошнота, сухость во рту.

Применяют в дозе 25 мг 3 раза в день.

ПРОМЕТАЗИН (фенерган, дипразин, пипольфен) оказывает выраженное действие на ЦНС, обладает высокой седативной активностью, усиливает действие анальгетических, снотворных, наркотических и местноанестезирующих средств, понижает температуру, предупреждает тошноту и рвоту. Отличается высокой адренолитической активностью.

Назначают по 75 мг 2-3 раза в день.

Препарат чаще используют как снотворное средство, а также для лечения синдрома Меньера, хореи, других заболеваний ЦНС.

Прометазин - составной компонент литических смесей, применяется для профилактики синдрома укачивания. Его можно использовать в качестве антиаллергенного средства, хотя в последнее время благодаря созданию более эффективных препаратов для этой цели прометазин применяют реже.

ДИАЗОЛИН И ФЕНКАРОЛ. Эти препараты проявляют меньшую антигистаминную активность, но выгодно отличаются от димедрола и прометазина меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер, что определяет более низкую выраженность их седативных свойств. Кроме того, фенкарол не только блокирует гистаминовые Н-рецепторы, но и снижает содержание гистамина в тканях. Оба препарата хорошо переносятся, возникающие иногда сухость во рту и диспепсические явления проходят самостоятельно или после уменьшения дозы.

Диазолин назначают внутрь после еды: взрослым - по 0,05-0,1-0,2 г 1-2раза в день, детям - по 0,02-0,05 г 1-3 раза в день. Фенкарол - внутрь после еды:

взрослым - по 0,025-0,05 г 4 раза в день, детям до 3 лет - по 0,005 г 2-3 раза в день, 3-7 лет - по 0,01 г2 раза в день, 7-12 лет - по 0,01-0,015 г 2-3 раза в день, старше 12 лет - по 0,025 г 2-3 раза в день.

КЛЕМАСТИН (тавегил) - один из самых распространенных препаратов первого поколения. Он избирательно подавляет Н-рецепторы, снижает проницаемость капилляров, мало проникает через гематоэнцефалический барьер.

Пероральные лекарственные формы используют при сенной лихорадке и других ринопатиях аллергического происхождения, крапивнице, дерматозах, сопровождающихся зудом; в качестве дополнительного средства - при острой и хронической экземе, контактных дерматитах и высыпаниях, обусловленных лекарствами; после укусов или ужаливания насекомыми.

Инъекционную лекарственную форму применяют в качестве дополнительного средства при анафилактическом или анафилактоидном шоке, при ангио-невротическом отеке, а также для профилактики и лечения аллергических или псевдоаллергических реакций, например, вызываемых рентгеноконтрастньми средствами, переливанием крови или применением гистамина для диагностических целей.

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 таблетке или 10 мл сиропа утром и вечером, в тяжелых случаях -до 6 таблеток или 60 мл сиропа в день. Детям до года - 1-2,5 мл сиропа, 1-3 лет - 2,5-5 мл сиропа, 3-6 лет -5 мл сиропа, 6-12 лет - 5-10 мл сиропа или 0,5-1 таблетку перед завтраком и при отходе ко сну.

Инъекционные формы: для взрослых обычная доза - по 2 мг (2 мл) в/в или в/м утром и вечером.

В профилактических целях ампулу (2 мл) вводят медленно в/в непосредственно перед возможным развитием анафилактической реакции или реакции на гистамин. Содержимое ампулы можно разбавить изотоническим физиологическим раствором или 5%-ным раствором глюкозы в соотношении 1:5.

Детям вводят по 0,025 мг/кг в день в/м в два приема.

Известна гиперчувствительность к тавегилу и другим антигистаминам, обладающим сходной химической структурой.

Тавегил может давать седативный эффект, особенно при парентеральном применении. Это следует учитывать, назначая препарат больным, деятельность которых требует повышенного внимания. Беременным и кормящим грудью тавегил назначают только по строгим показаниям.

СУПРАСТИН по фармакологическим свойствам близок к предыдущим препаратам.

Применяют при всех аллергических заболеваниях, преимущественно для снятия острых реакций. Дозы для взрослых - по 1-2 мл в/в или в/м или внутрь по 0,025 мг 3-4 раза в день.

Следует учесть, что препараты первого поколения потенцируют действие седативных лекарств, снотворных, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминооксидазы и алкоголя. Они могут обусловить чувство усталости, седативный эффект, а иногда оказывать стимулирующее действие на ЦНС, особенно у детей. Побочные эффекты: вызывают сухость во рту, головную боль, головокружение, кожные высыпания, тошноту, боль в области желудка, запор. В очень редких случаях после в/в введения выявляются реакции гиперчувствительности, сопровождающиеся одышкой и/или шоком.

**Антигистаминные препараты второго поколения**

По химической структуре так называемые старые антигистаминные препараты, или препараты первого поколения, делятся на следующие группы.

1. Производные аминоалкилэфиров - дифенгидрамин (димедрол, бенадрил), бромадрил, альфадрил и др.

2. Производные этилендиамина - антерган (супрастин), трипеленамин, де-гистин, мепирамин (антисан) и др.

3. Производные алкиламинов - трипролидин (актадил), фенирамин (триметон), бромфенирамин (димотан), диметиндин (феностил), поларамин и др.

4. Производные фенотиазинов - прометазин (фенерган, дипразин, пипольфен), доксерган (имакол) и др.

5. Производные пиперазинов - циклизин, хлорциклизин, меклизин, гидроксизин и др.

6. Производные бензгидрилэфиров - клемастин (тавегил).

7. Производные ципрогептадинов - перитол, сандостен.

8. Производное хинуклидина - фенкарол.

9. Производное альфакарболина - диазолин.

ДИФЕНГИДРАМИН (бенадрил, димедрол) - один из первых препаратов с достаточно высокой антигистаминной активностью. Он уменьшает спазмы гладкой мускулатуры, проницаемость капилляров, предупреждает развитие гистаминобусловленного отека тканей, гипотензии, снижает выраженность аллергических и псевдоаллергических реакций. Дифенгидрамин тормозит проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях и обладает центральньм хо-линолитическим действием, благодаря чему расслабляет гладкую мускулатуру и дает противокашлевый эффект, оказывает местноанастезирующее действие. Вследствие своей липофильности препарат имеет и выраженный седативный эффект, а также может вызывать головокружение, апатию, повышенную утомляемость, шум в ушах. Возможны нарушение аппетита, тошнота, сухость во рту.

Применяют в дозе 25 мг 3 раза в день.

ПРОМЕТАЗИН (фенерган, дипразин, пипольфен) оказывает выраженное действие на ЦНС, обладает высокой седативной активностью, усиливает действие анальгетических, снотворных, наркотических и местноанестезирующих средств, понижает температуру, предупреждает тошноту и рвоту. Отличается высокой адренолитической активностью.

Назначают по 75 мг 2-3 раза в день.

Препарат чаще используют как снотворное средство, а также для лечения синдрома Меньера, хореи, других заболеваний ЦНС.

Прометазин - составной компонент литических смесей, применяется для профилактики синдрома укачивания. Его можно использовать в качестве антиаллергенного средства, хотя в последнее время благодаря созданию более эффективных препаратов для этой цели прометазин применяют реже.

ДИАЗОЛИН И ФЕНКАРОЛ. Эти препараты проявляют меньшую антигистаминную активность, но выгодно отличаются от димедрола и прометазина меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер, что определяет более низкую выраженность их седативных свойств. Кроме того, фенкарол не только блокирует гистаминовые Н-рецепторы, но и снижает содержание гистамина в тканях. Оба препарата хорошо переносятся, возникающие иногда сухость во рту и диспепсические явления проходят самостоятельно или после уменьшения дозы.

Диазолин назначают внутрь после еды: взрослым - по 0,05-0,1-0,2 г 1-2раза в день, детям - по 0,02-0,05 г 1-3 раза в день. Фенкарол - внутрь после еды:

взрослым - по 0,025-0,05 г 4 раза в день, детям до 3 лет - по 0,005 г 2-3 раза в день, 3-7 лет - по 0,01 г2 раза в день, 7-12 лет - по 0,01-0,015 г 2-3 раза в день, старше 12 лет - по 0,025 г 2-3 раза в день.

КЛЕМАСТИН (тавегил) - один из самых распространенных препаратов первого поколения. Он избирательно подавляет Н^-рецепторы, снижает проницаемость капилляров, мало проникает через гематоэнцефалический барьер.

Пероральные лекарственные формы используют при сенной лихорадке и других ринопатиях аллергического происхождения, крапивнице, дерматозах, сопровождающихся зудом; в качестве дополнительного средства - при острой и хронической экземе, контактных дерматитах и высыпаниях, обусловенных лекарствами; после укусов или ужаливания насекомыми.

Инъекционную лекарственную форму применяют в качестве дополнительного средства при анафилактическом или анафилактоидном шоке, при ангионевротическом отеке, а также для профилактики и лечения аллергических или псевдоаллергических реакций, например, вызываемых рентгеноконтрастньми средствами, переливанием крови или применением гистамина для диагностических целей.

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 таблетке или 10 мл сиропа утром и вечером, в тяжелых случаях -до 6 таблеток или 60 мл сиропа в день. Детям до года - 1-2,5 мл сиропа, 1-3 лет - 2,5-5 мл сиропа, 3-6 лет -5 мл сиропа, 6-12 лет - 5-10 мл сиропа или 0,5-1 таблетку перед завтраком и при отходе ко сну.

Инъекционные формы: для взрослых обычная доза - по 2 мг (2 мл) в/в или в/м утром и вечером.

В профилактических целях ампулу (2 мл) вводят медленно в/в непосредственно перед возможным развитием анафилактической реакции или реакции на гистамин. Содержимое ампулы можно разбавить изотоническим физиологическим раствором или 5%-ным раствором глюкозы в соотношении 1:5.

Детям вводят по 0,025 мг/кг в день в/м в два приема.

Известна гиперчувствительность к тавегилу и другим антигистаминам, обладающим сходной химической структурой.

Тавегил может давать седативный эффект, особенно при парентеральном применении. Это следует учитывать, назначая препарат больным, деятельность которых требует повышенного внимания. Беременным и кормящим грудью тавегил назначают только по строгим показаниям.

СУПРАСТИН по фармакологическим свойствам близок к предыдущим препаратам.

Применяют при всех аллергических заболеваниях, преимущественно для снятия острых реакций.

Дозы для взрослых - по 1-2 мл в/в или в/м или внутрь по 0,025 мг 3-4 раза в день. Следует учесть, что препараты первого поколения потенцируют действие седативных лекарств, снотворных, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминооксидазы и алкоголя. Они могут обусловить чувство усталости, седативный эффект, а иногда оказывать стимулирующее действие на ЦНС, особенно у детей. Побочные эффекты: вызывают сухость во рту, головную боль, головокружение, кожные высыпания, тошноту, боль в области желудка, запор. В очень редких случаях после в/в введения выявляются реакции гиперчувствительности, сопровождающиеся одышкой и/или шоком.

**Нестероидные противовоспалительные препараты**

Стабилизаторы мембран тучных клеток в отличие от антигистаминных препаратов не способны оказывать быстрый эффект.

Механизм действия антигистаминных средств состоит в конкурентном связывании с гистаминовыми рецепторами, то есть они выключают действие гистамина достаточно быстро независимо от его плазменной и тканевой концентрации.

Нестероидные противовоспалительные препараты не связывают гистамин, а ингибируют его высвобождение. При этом наработанный гистамин продолжает свое действие до тех пор, пока не инактивируется ферментом диаминоксидазой. Таким образом, эффект стабилизаторов тучных клеток можно ожидать после проявления их ингибирующего воздействия на функциональную активность этих и других клеток воспаления.

ХРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ (интал, ломудал, кромолин) был синтезирован в 1965 году и с тех пор в различных формах активно используется при лечении бронхиальной астмы и в дерматологической практике. Препарат не обладает бронходилатирующими и антигистаминными свойствами.

Механизм действия хромогликата натрия обусловливает его применение лишь в качестве профилактического средства.

Препарат контролирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, предупреждая их либерацию под влиянием различных стимулирующих факторов аллергической и неаллергической природы. В то же время он угнетает неиммунологические изменения нейрофизиологического происхождения.

Первые исследования продемонстрировали способность препарата предупреждать развитие приступов удушья в ответ на провокацию аллергеном. Это происходит благодаря его свойству стабилизировать состояние тучных клеток, предупреждая их дегрануляцию.

Считается, что молекулярный механизм действия хромогликата натрия состоит в подавлении активности фосфодиэстеразы, что способствует накоплению ЦАМФ в клетке. Возможно, это приводит к угнетению тока кальция в клетку либо даже стимулирует его выведение. В итоге уменьшается функциональная активность клеток-мишеней, вследствие чего блокируется высвобождение медиаторов, в частности гистамина, в меньшей степени - лейкотриенов из тучных и других клеток, принимающих участие в воспалении. Обычно такой

эффект выявляется даже на гладких мышцах бронхов и кишечника, что могло бы предупреждать констрикторное влияние на них медиаторов, однако это действие слабо выражено и клинически незначимо.

Позднее выяснилось, что ряд соединений, обладающих в 100 раз большей, чем хромогликат натрия, стабилизирующей активностью в отношении тучных клеток, оказались клинически неэффективны.

Недавние исследования показали, что хромогликат натрия может влиять на бронхиальную реактивность независимо от действия на тучные клетки. Это проявляется в том, что препарат позволяет предупреждать рефлекторно обусловленную бронхообструкцию, возникающую в ответ на воздействие некоторых химических агентов (диоксид серы), холодного воздуха и ингаляцию различных жидкостей, а также на физическую нагрузку. В то же время препарат может, как оказалось, подавлять возбуждение так называемого "волокна С" - чувствительного окончания блуждающего нерва, активация которого приводит к бронхоконстрикции.

Хромогликат натрия обладает свойством блокировать или снижать высвобождение медиаторов и соответственно прерывать процессы, приводящие к формированию воспаления и деструкции эпителия и вызывающие развитие астматических реакций. Он способен уменьшать повышенную проницаемость сосудов слизистой и ограничивать доступ аллергена и неспецифических стимулов к тучным, нервным и гладкомышечным клеткам слизистой бронхов. Кроме того, препарат блокирует рефлекторную бронхоконстрикцию, что расширяет его терапевтические возможности.

Хромогликат натрия плохо (около 1-3%) всасывается в желудочно-кишечном тракте, но легко абсорбируется в легких. После ингаляции около 90% препарата оседает в трахее и крупных бронхах. При ингаляции капсулы интала, содержащей 20 мг хромогликата натрия, лишь 1-2 мг достигает мелких бронхов. Максимум концентрации в плазме крови - через 5-10 минут, затем быстро падает. Т1/2 - около 1,5 часа. Связывание с белками плазмы не превышает 63%. Препарат не накапливается в организме, не метаболизируется, элиминируется преимущественно почками.

При бронхиальной астме хромогликат натрия используют в форме интала, выпускаемого а капсулах, содержащих 1 мг хромогликата. Его вдыхают по 1-2 мг 3-4 раза в день с помощью спинхайлера.

При достижении ремиссии дозу уменьшают иногда до полной отмены, хотя в последнее время считается более целесообразным постоянное применение хромогликата натрия как средства базисной терапии.

Длительность действия хромогликата натрия - 5 часов, для повышения биодоступности при наличии бронхообструкции за 5-10 минут до его применения рекомендуется сделать 1-2 ингаляции симпатомиметиков короткого действия (сальбутамол, беротек, тербуталин). При выраженной бронхообструкции биодоступность препарата остается крайне низкой, что требует применения других базисных средств системного действия. Поскольку хромогликат натрия начинает оказывать терапевтическое действие через месяц от начала приема, судить об его эффективности можно не ранее этого срока.

Клинико-фармакологические характеристики интала:

\* Применяется только профилактически.

\* Уменьшает количество приступов удушья и их эквивалентов.

\* Снижает степень бронхиальной гиперреактивности.

\* Уменьшает потребность в симпатомиметиках.

Позволяет отказаться от назначения глюкокортикостероидов или снизить потребность в них. Не снижает эффективности при длительном применении.

Клинические исследования показали, что у 50% взрослых больных применение хромогликата натрия значительно уменьшает частоту и тяжесть приступов удушья. Еще большая эффективность отмечена у детей, что сделало его препаратом первого выбора в педиатрической практике.

Интал эффективен при сезонной и круглогодичной атопической астме, при инфекционнозависимой форме астмы, профессиональной астме, в меньшей степени - при аспириновой триаде. Это позволяет утверждать, что применение хромогликата натрия выходит за рамки аллергической формы бронхиальной астмы благодаря воздействию, прежде всего, на неспецифические механизмы активации тучных клеток.

Препарат назначают при аллергическом рините, конъюнктивите, кератите, в период проведения специфической гипосенсибилизации и при пищевой аллергии.

Побочные эффекты определяются тем, что хромогликат натрия оказывает местное действие. Прежде всего, это раздражение полости рта и горла, верхних отделов дыхательных путей, кашель. Изредка - покраснения кожи, эозинофильная пневмония или аллергический гранулематоз. Тем не менее хромогликат натрия - в основном безопасный препарат.

Лекарственные формы хромогликата натрия

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Форма | Описание | Показания | Дозы |
| ИНТАЛ в капсулах | 1 капсула содержит 20 мг хромогликата натрия и 20 мг лактазы | Средство базисной терапии и для предупреждения бронхоспазма, после нагрузки и контакта с аллергеном | По 1 капсуле 3-4 раза вдень |
| ИНТАЛ-дозируемый ингалятор | 1 доза содержит 1 мг хромогликата натрия | Те же | По 1 вдоху 3-4 раза вдень |
| Раствор ИНТАЛА для нейбулайзера | 1 ампула содержит 20 мг хромогликата натрия в 2 мл изотонического раствора | Те же | По 1 ингаляции 3-4 раза вдень с последующим снижением дозы |
| Форма | Описание | Показания | Дозы |
| НАЗАЛКРОМ | 1 мл содержит 40 мг хромогликата натрия в растворе | Профилактика и лечение сезонного и круглогодичного ринита | По 1 ингаляции в каждую ноздрю 5-6 раз в день с последующим снижением дозы |
| ОПТИКРОМ | 1 мл раствора содержит 40 мг хромогликата натрия | Лечение аллергических кератитов и конъюнктивитов | По 1-2 капли в каждый глаз 4-6 раз в день |

КЕТОТИФЕН (задитен) не оказывает бронходилатирующего действия, проявляет антиастматическую, антиаллергическую и антианафилактическую активность. Препарат блокирует ответ бронхиального дерева на ингаляцию гистамина, аллергенов, а также аллергические реакции со стороны носа, глаз и кожи.

Как при 4-недельном лечении, так и при однократном приеме кетотифен предупреждает бронхоспазм, индуцируемый различными ингалируемыми аллергенами (домашняя пыль, пыльца растений, культура канпиды альбиканс). Лабораторные опыты обнаружили некоторые свойства запитена, объясняющие его антиастматический эффект. Действие препарата направлено на:

\* подавление острого бронхоспазма и проявлений бронхиальной гиперреактивности в ответ на фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ);

\* угнетение накопления эозинофилов в дыхательных путях, вызванного ФАТ;

\* подавление выброса химических медиаторов, таких, как гистамин и лей-котриены;

\* предупреждение острого бронхоспазма, обусловленного лейкотриенами. Препарат купирует и предупреждает экспериментально индуцированную тахифилаксию к изопреналину. Кроме того, кетотифен обладает мощным и продолжительным блокирующим действием на Н^-рецепторы.

Кетотифен блокирует вход кальция в тучные клетки и тем самым предупреждает синтез ФАТ, связанного с ацетилтрансферазой, а кроме того, стабилизирует мембраны тучных клеток и альвеолярных макрофагов, снимает их проницаемость для ионов кальция.

Антиастматический эффект препарата, возможно, обусловлен его воздействием на рецепторы бронхов. Применение кетотифена и преднизолона у добровольцев и больных бронхиальной астмой достоверно увеличивало количество мест связывания и уменьшало константу диссоциации адренорецепторов на лимфоцитах периферической крови, что в свою очередь приводило к увеличению уровня концентрации циклического аденозинмонофосфата. Кроме того, препарат нормализует соотношение между подклассами рецепторов в ткани легких у больных бронхиальной астмой.

Кетотифен показан больным бронхиальной астмой, особенно детям и подросткам с атонической формой заболевания, а также для профилактики и лечения других аллергических реакций.

Взрослым назначают по 1 мг утром и вечером, а детям от 6 месяцев до 3 лет - по 0,5 мг (1/2 таблетки или 2,5 мл сиропа) 2 раза в день.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности. Не рекомендуется беременным и кормящим матерям. Усиливает действие снотворных, седативных препаратов и алкоголя.

В большом многоцентровом исследовании около 19 тысяч больных бронхиальной астмой, в том числе детей старше 12 лет, впервые показано, что уже через 3 месяца приема препарат давал терапевтический эффект у 75 % взрослых и у 85% детей. В дальнейшем через 6, 9 и 12 месяцев эффективность отмечена у 89,9% взрослых и у 94% детей. Оказалось, что результаты лечения кетотифеном могут постепенно улучшаться в течение 2 лет постоянного приема. Последующие многоцентровые плацебоконтролируемые исследования подтвердили, что при легком и среднетяжелом течении астмы кетотифен достоверно (через 2 месяца после начала приема) снимает такие проявления заболевания, как кашель и приступы удушья, приводит к увеличению объема форсированного выдоха.

Добавление кетотифена к теофиллину резко увеличивает эффективность последнего при лечении больных бронхиальной астмой и достоверно снижает потребность в ингаляционных бронходилататорах, а у больных стероидозави-симой астмой уменьшает необходимость использования системных глюкокор-тикостероидов. Что касается оценки эффективности профилактического приема кетотифена и азеластина больными бронхиальной астмой, то азелас-тин в дозе 8 мг/сут был так же эффективен, как и кетотифен в дозе 1-2 мг/сут. Как показали исследования, по воздействию на отдельные симптомы астмы кетотифен сравним по активности с лоратадином, но уступает астемизолу.

При лечении больных аллергическим конъюнктивитом, круглогодичным и сезонным аллергическим ринитом кетотифен не менее эффективен, чем хромогликат натрия и терфенадин, и более активен, чем клемастин.

Применение кетотифена наиболее целесообразно для предупреждения астматических приступов у больных преимущественно аллергической астмой, при сопутствующих аллергических проявлениях другой локализации, а также для лечения и профилактики собственно аллергических заболеваний.

Побочные Эффекты: иногда наблюдается седативный эффект, причем в 14% случаев - в начале лечения и в 2% - в конце. Кроме того, у 2% больных возможны головокружения, проходящие при длительном приеме, а также сухость во рту. Препарат может повышать аппетит.

НЕДОКРОМИЛ НАТРИЯ (тайлед) - препарат с новой химической структурой, представляющий собой натриевую соль пиранохинолиндикарбок-силовой кислоты. Он подавляет активацию и высвобождение медиаторов из большого количества клеток воспаления: эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, участвующих в астматическом хроническом небактериальном воспалении.

Для предупреждения формирования аллергических реакций недокромил натрия более эффективен, чем хромогликат натрия.

Однако на модели нейрогеннообусловленного воспаления, ведущего к формированию бронхиальной реактивности, оба препарата воздействуют почти одинаково.

Результаты большого многоцентрового открытого сравнительного исследования свидетельствуют, что недокромил натрия более эффективно контролирует симптомы астмы, чем хромогликат натрия, имеет сходную эффективность с беклометазоном. При этом потребность в симпатомиметиках на фоне лечения недокромилом натрия и беклометазоном меньше, чем на фоне приема хромогликата натрия.

У больных среднетяжелой формой астмы, а также, если приступы возникали преимущественно ночью, ингаляции недокромила натрия по 4 мг 4 раза в день уже через 7-10 дней приводили к достоверному снижению количества приступов ночного бронхоспазма по сравнению с плацебо и сальбутамолом. А уже через 2 и 6 недель соответственно большая часть больных отказалась от приема оральных симпатомиметиков и пролонгированного теофиллина. Однако при лекарственном мониторинге и подборе соответствующей концентрации теофиллина существенных различий в эффективности этого препарата и недокромила натрия не отмечено. Последний в одинаковой степени с хромогликатом натрия и беклометазоном (в 2,25 раза) предупреждает развитие бронхоспазма, спровоцированного метахолином.

Недокромил натрия применяют для профилактики всех видов астмы, начиная с 2 мг 3 раза в день до 4-8 мг 4 раза в день. Действие препарата следует оценивать не раньше чем через месяц от начала лечения.

Для терапии аллергических ринитов создана специальная форма недокромила натрия в виде назального спрея.

Недокромил спрей (1%-ный раствор) используют для профилактики и лечения сезонного аллергического ринита. В клинике наибольший эффект отмечается при таких симптомах, как чихание и ринорея.

Назначают взрослым и детям старше 12 лет по одной аппликации в каждый носовой ход 4 раза в день. Общая суточная доза не должна превышать 10,4 мг.

Рекомендуется в период появления аллергенов, например, во время цветения злаковых. Не обладает седа-тивным эффектом и может использоваться водителями. Не взаимодействует с алкоголем.

В двойном слепом плацебоконтролируемом параллельном исследовании показано преимущество недокромила спрея в лечении сезонного аллергического ринита при многократном применении по сравнению с хромогликатом натрия, хотя достоверных различий в частоте исчезновения отдельных проявлений аллергии не выявлено. Недокромил натрия предотвращает появление симптомов ринита при использовании провокационных проб с пылевыми аллергенами.

Препарат выпускают в виде глазных капель (2%-ный раствор недокромила натрия - тилавист), способствующих подавлению активации клеточной реакции в конъюнктиве. Около 2% от общей дозы попадает в системный кровоток, причем абсорбция идет в слизистой носа и в желудочно-кишечном тракте.

Глазные капли применяют для лечения и профилактики глазных симптомов аллергических заболеваний, а также собственно аллергического конъюнктивита, включая сезонный аллергический, круглогодичный аллергический и весенний кератоконъюнктивиты.

Побочные Эффекты местного характера бывают редко. В основном это набухание слизистой носа и ощущение ее раздражения.

**Глюкокортикостероидные препараты**

Гормональные средства используют при лечении острых и тяжелых аллергических реакций типа отека Квинке или тяжелого атопического синдрома. В этих случаях необходимо парентеральное введение гидрокортизона, преднизолона или метилпреднизолона. Но гораздо чаще во избежание серьезных побочных эффектов, связанных с системным введением гормонов, используют препараты для местного применения (топические стероиды).

Разработаны лекарственные средства для аппликации в носовые ходы, глазную конъюнктиву или для ингаляции в бронхиальное дерево.

Особенность этих препаратов - высокое сродство гормонов к специфическим рецепторам кожи и слизистых, отсутствие всасывания в системный кровоток и нежелательных побочных эффектов.

БУДЕСОНИД (ринокорт) предотвращает аллергениндуцированную реакцию слизистой носа и улучшает проходимость его в ответ на провокацию различными аллергенами. Эта реакция не связана с вазоконстрикцией, изменением активности адренорецепторов или мукоцилиарного транспорта слизистой носа.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В специальной лекарственной форме для ингаляции в нос назначают по 200 мкг 2 раза в день.

Будесонид снижает содержание гистамина в слизистой, из-за чего довольно быстро (чаще - через 1-2 дня) исчезают или уменьшаются признаки ринита - зуд, чихание, выделение жидкости, а также глазные симптомы. Гистологических и контактных изменений со стороны слизистой носа при многолетнем применении будесонида у больных круглогодичным аллергическим ринитом не выявлено. Не обнаружено и сдвигов в уровне гормонов плазмы крови, скорости формирования скелета и роста у детей, а также остеопорозов.

Результаты сравнительного плацебоконтролируемого исследования показывают, что будесонид по своей эффективности при аллергическом сезонном и круглогодичном рините превосходил или был равен беклометазону дипропионату, флунисолиду, метилпреднизолону и оказался эффективнее терфенадина, хромогликата натрия, препаратов эфедрина.

ФЛУНИСОЛИД (насалид) - 0,025 %-ный раствор для инсуфляции в нос.

Флунисолид показан для местного лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита.

Рекомендуется инсуфляция по 2 дозы в каждый носовой ход (по 50 мкг) 2 раза в день (200 мкг/сут), наивысшей считается доза 300 мкг/сут. Детям старше 6 лет назначают по 25 мкг 2-3 раза в день.

Побочные эффекты: наиболее частый - микотическое поражение носа и глотки, местное раздражение слизистой носа.

|  |
| --- |
| Местная противовоспалительная активность глюкокортикостероидов (в условных единицах) |
| Флутиказон дипропионат Беклометазон дипропионат Бетаметазон валерат | -945 -450 -370 | Флупитолон ацетон ид Триамсинолон ацетонид | -100 -110 |

ФЛУТИКАЗОН ДИПРОПИОНАТ относится к высокоселективным антагонистам глюкокортикосте-роидных рецепторов с отсутствием воздействия на остальные сте-роидные рецепторы. Сродство этого препарата к глюкокортико-стероидным рецепторам легкого в 18 раз выше, чем у будесонида, и в 2 раза выше, чем у беклометазо-на. На остальные рецепторы, имеющие стероидную группу, он практически не действует.

После аппликации флутиказона Т1/2 составляет 3 часа, он подвергается метаболизму первого прохождения в печени и трансформируется до неактивных соединений. Местная противовоспалительная, а также вазоконстрикторная активность во много раз выше, чем флуцитолона ацетонида, в 2 раза - чем беклометазона дипро-пионата, в 4 раза - чем будесонида. При заглатывании препарата (после применения в нос или глаза) биодоступность его равна 1 %, то есть флу-тиказон практически не попадает в системный кровоток. При длительном лечении не доказано его отрицательного системного воздействия.

Используют флутиказон дипропионат в виде интраназального аэрозоля.

Назначают взрослым и детям старше 12 лет по 2 дозы (50 мкг) в каждую ноздрю утром 1 раз в день, реже - по 2 дозы 2 раза в день. Максимальная суточная доза - 4 дозы 2 раза в день.

ГИДРОКОРТИЗОН представляет собой быстродействующий глюкокортикостероидный гормон.

Применяется для лечения тяжелых аллергических реакций в/в или в/м -чаще 2 мги реже 4-8 мг на кг массы тела.

Действует быстро, через 10 минут. Элиминация происходит в течение 24 часов. При неэффективности одной инъекции повторно вводят ту же или увеличенную в 2 раза дозу \*препарата. Гидрокортизон обычно купирует неотложные состояния, связанные с аллергическими заболеваниями.

ПРЕДНИЗОЛОН и МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН - препараты средней продолжительности действия. Применяют в/в для неотложного лечения тяжелых аллергических заболеваний.

Преднизолон вводят в/в в дозе 90-120 мг; при необходимости введение можно повторить. Метилпреднизолон - в/в в дозах от 80 до 240 мг.

**Гистаглобулин и аллергоглобулин**

ГИСТАГЛОБУЛИН (гистаглобин, гистадесталь) содержит в 1 мл 6 мг гаммаглобулина человека и 0,1 мкг гидрохлорида гистамина в 0,9%-ном растворе хлорида натрия. Повышает гистаминпектическую активность крови, толерантность тканей к гистамину, стимулирует выработку гистаминазы. Предполагается, что Гистаглобулин тренирует способность клеток к быстрой мобилизации циклических нуклеотидов и вследствие этого приводит к стабилизации клеточных мембран.

Применяют для лечения бронхиальной астмы, ангионевротического отека, крапивницы, экземы истинной, атонического дерматита, поллинозов. Гистаглобулин показан в основном при атопической бронхиальной астме; есть данные об его эффективности и при астме инфекционно-аллергической, в том числе на фоне лечения глюкокортикостероидными препаратами.

Вводят гистоглобулин подкожно по 1 мл 2 раза в неделю, на курс -10-12 мл. Повторно - через 3-4 месяца. В случае выраженной аллергизации больных дозу повышают постепенно: 0,1, 0,3, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2, 1,6, 1,8 и 2,0 мл.

Противопоказание - аллергия к гаммаглобулину.

АЛЛЕРГОГЛОБУЛИН обладает способностью связывать свободный гистамин.

Выпускают в ампулах по 5 мл 10%-ного раствора. Применяют при бронхиальной астме преимущественно атопического генеза.

Разовая доза - 5-10 мл. Вводят глубоко в/м раз в 15 дней, курс - 4 инъекции.

При выраженном поллинозе инъекции необходимо начинать за месяц до предполагаемого сезона обострения.

ГЕНЕРИЧЕСКИЕ И ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

|  |
| --- |
| Антигистаминные препараты первого поколения |
| ДИФЕНГИДРАМИН |
| Димедрол | таб. 0,05 г, раст. для инъек. 0,01 г в 1 мл | Белвитамины, Россия |
| Димедрол | таб. 0,05 г | Биомед, Россия |
| Димедрол | таб. 0,05 г | Лексредства, Россия |
| Димедрол | раст. для инъек. 0,01 г в 1 мл | Ферейн, Россия |
| ПРОМЕТАЗИН  |
| Пипольфен | таб. 0,025 г, раст. для инъек. 0,05 г в 1 мл | Эгис, Венгрия |
| Дипразин | раст. для инъек. 6,025 г в 1 мл | Мосхимфармпрепараты, Россия |
| Дипразин | таб. 0,005, 0,01 г | Здоровье, Украина |
| СУПРАСТИН |
| Супрастин | таб. 0,025 г, | Эгис, Венгрия |
|  | раст. для инъек. 0,02 г в 1 мл |  |
| ФЕНКАРОЛ |
| Фенкарол | таб. 0,01, 0,025, 0,05 г | Россия |
| КЛЕМАСТИН |
| Тавегил | таб.1 мг, раст. для инъек. 0,5 мг в 1 мл | Эгис, Венгрия |
| Тавегил | таб. 1 мг, раст. для инъек. 1 мг в 1 мл | Сандоз, Швейцария |
| ДИАЗОЛИН |
| Диазолин | таб. 0,05 и 0,1 г | Ферейн, Россия |
| Антигистаминные препараты второго поколения |
| ТЕРФЕНАДИН |
| Телдан | таб. 60 мг | Мерион Мерелл Дау, США |
| Бронал | таб. 60 мг | ICN Галеника, Чехия |
| Гистадил | таб. 60 мг, сир. 30 мг в 5 мл | Амун, Иордания |
| Ритер | таб. 60,120 мг, сусп. 30 мг в 5 мл | Панацея Биотек, Индия |
| Тамагон | таб. 60 мг | Медохеми, Кипр |
| Теридин | таб. 60,120 мг, сусп. 30 мг в 5 мл | КРКА, Словения |
| Трексил | таб. 60 мг, сусп. 30 мг в 5 мл | Ранбакси,Индия |
| АСТЕМИЗОЛ |
| Гисманал | таб. 10 мг | Янссен-Силаг, Бельгия |
| Астемонт | таб. 10 мг | Торрент, Индия |
| Астемисан | таб. 10 мг | Здравле, Югославия |
| Гистазол | таб. 10 мг | КРКА, Словения |
| Гисталонг | таб. 5 и 10 мг | Д-р Реддис, Индия |
| Мибирон | таб. 10 мг | Фаран, Греция |
| ЛОРАТАДИН  |
| Кларитин | таб. 10 мг, сир. 5 мг в 5 мл | Шеринг-Плау, США |
| Лорфаст | таб. 10 мг | Кадила, Индия |
| Клариназе таб.-ретард 5 мг и 60 мг (лоратадин + псевдоэфедрин) | Шеринг-Плау, США |
| АКРИВАСТИН |
| Семпрекс | капс. 8 мг | Глаксо Веллком, Англия |
| ЦЕТИРИЗИН |
| Зиртек | таб. 0,01 г, капли 10 мг в 1 мл | USB, Бельгия |
| ЛЕВОКАБАСТИН |
| Гистимед | гл. капли 0,5 мг в 1 мл, аэр. наз. 0,5 мг в 1 мл | Янссен-Силаг, Бельгия |
| АЗЕЛАСТИН |
| Аллергодил | таб. 2 мг, наз. спрей (1 доза-0,14мг) | Аста Медика, ФРГ |
| Нестероидные противовоспалительные препараты |
| ХРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ |
| Интал | Капс. 0,02 г для инг. | Файсонс, Великобритания |
| Кромо назальньш 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 | ?аст. 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 |
| НЕДОКРОМИЛ НАТРИЯ |
| Тайлед | Раст. для инъек. (1 доза - 2 мг) | Файсонс, Великобритания |
| КЕТОТИФЕН |
| Задитен | таб. 1 мг, сир. 1 мг в 5 мл | Сандоз, Швейцария |
| Кетоф | Капс.1 мг | Гексал, ФРГ |
| Зетифен | таб. 1 мг | Кадила, Индия |
| Кетасма | таб. 1 мг | Сан Фармасьютикал, Индия |
| Кетотифен | таб. 1 мг | Мосхимфармпрепараты, Россия |
| Кетотифен-Ривофарм | таб.1 мг, сир. 0,2 мг в 1 мл | Ривофарм, Швейцария-Нидерланды |
| Позитан | таб. 1 мг, гран. 1 мг в 5 мл | Польфа, Польша |
| Френасма | таб.1 мг, сир. 1 мг в 5 мл | Фаран, Греция |
| Глюкокортикостероидные препараты |
| БЕКЛОМЕТАЗОН ДИПРОПИОНАТ |
| Беклозон | аэр. дозир. 50,100,200 мкг | Нортон, Великобритания |
| Беклокорт | Аэр. дозир. 50, 250 мкг | Польфа, Польша |
| Бекломет | Аэр.дозир.250 мкг | Орион, Финляндия |
| БУДЕСОНИД |
| Ринокорт | Аэр. интраназ. | Астра, Швеция |
| ФЛУНИСОЛИД |
| Синтарис | аэр.доз. интраназ. | Синтекс, Швейцария |
| ФЛУТИКАЗОН ДИПРОПИОНАТ |
| Фликсоназе | аэр.доз. интраназ. | Глаксо Веллком, Великобритания |
| ГИДРОКОРТИЗОН |
| Гидрокортизон-Тева | амп. 0,025, 0,1, 0,5 г | Тева, Израиль |
| Солу-кортеф | то же | Апджон, США |
| Рапикорт | то же | Менарини, Италия |
| ПРЕДНИЗОЛОН  |
| Преднизолон | амп. 0,03 г | Гедеон Рихтер, Венгрия |
| МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН |
| Метипред | амп. 0,04, 0,125, 0,25 r | Орион,Финляндия |
| Солюмедрол | то же | Апджон, США |
| Преднол-Л | то же | Мустафа, Турция |
| Гистаглобулин и аллергоглобулин |
| Гистаглобулин | амп. 3 мл | Иммунопрепарат, Биомед, Иммуноген, Россия |
| Аллергоглобулин | амп. 5 мл | Мерье, Франция |

\* Печатается по "Государственному реестру лекарственных средств и изделий медицинского назначения". Москва. 1996 год.