**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ВВЕДЕНИЕ………………………………………………………………………… | | 3 |
| ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ…………………………………………. | | 4 |
| КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ……………………….. | | 7 |
| 1. | Препараты, применяемые при аллергии немедленного типа…………… | 7 |
| 1.1 | Антигистаминные средства (блокаторы гистаминовых Н1 –рецепторов)………………………………………………………………… | 7 |
| 1.2 | Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток)………………………………. | 10 |
| 1.3 | Средства, уменьшающие повреждение тканей (стероидные противовоспалительные средства)………………………………………………….. | 11 |
| 1.4 | Симптоматические противоаллергические средства……………………. | 12 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ……………………………………………………………………… | | 14 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…………………………………………………………….. | | 15 |
| Приложение №1. Влияние гистамина на рецепторы, находящиеся на поверхности клеток………………………………………………………………….. | | 16 |

**ВВЕДЕНИЕ**

Темой реферата являются противоаллергические лекарственные средства.

***Аллергия*** (от греч. allos – иной, ergon – действие) - состояние измененной реактивности организма, проявляющееся в виде повышения его чувствительности к повторным воздействиям определенных веществ.

Впервые слово “аллергия” было использовано австрийским педиатром Клеменсом Пирке в 1906 году. Он применил этот термин для описания измененной реакции некоторых людей на обычные вещества. В то время детей прививали от дифтерии с помощью антитоксина. К. Пирке отметил, что несколько детей тяжело заболели после инъекций антитоксина и некоторые из них умерли. Он предположил, что первая инъекция антитоксина вызвала у этих детей измененное реактивное состояние, и использовал для описания этого состояния термин “аллергия”.

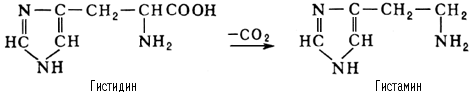
***Антигистаминные препараты*** (*противоаллергические*) – лекарственные средства (ЛС), применяемые в лечении **аллергических реакций.** Механизм действия этих препаратов состоит в блокировании Н1-гистаминовых рецепторов, тем самым подавляя действие *гистамина* – основного медиатора, обуславливающего большинство аллергических проявлений.

Впервые гистамин был выделен из тканей животных в 1907 году, а в 1936 году были синтезированы первые ЛС, подавляющие действие этого вещества. Многочисленные исследования показывали, что гистамин, воздействуя на гистаминовые рецепторы дыхательной системы, глаз и кожи, вызывает характерные аллергические проявления, а антигистаминные препараты способны подавить этот процесс.

**ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

**Антигистаминные препараты** - этогруппа веществ, способных подавлять действие свободного [*гистамина*](http://www.cultinfo.ru/fulltext/1/001/008/010/749.htm) *-* биологически активного вещества, содержащегося в клетках и тканях.

***Гистамин*** – биологически активное вещество (БАВ), участвующее в регуляции многих функций организма и являющееся одним из главных факторов в развитии некоторых патологических состояний - в частности, аллергических реакций. Большая часть гистамина находится в связанном состоянии с гепарин-белковым комплексом в тучных клетках (иммунные клетки соединительной ткани – гистоциты, мастоциты, лаброциты). В свободном состоянии гистамин находится преимущественно в слизистой оболочке желудка. В цельной крови основная часть гистамина сосредоточена в базофилах, которые по своим свойствам к захвату этого амина близки к тучным клеткам. В свободном состоянии в крови циркулирует около 0,2-0,4 нг гистамина на 1 мл. В организме гистамин образуется при [декарбоксилировании](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B1%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5) аминокислоты [гистидина](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD), катализируемого гистидиндекарбоксилазой.



В связанном состоянии гистамин биологически не активен. Однако при стимуляции клеток или под влиянием некоторых факторов (травмы, ожоги, стресс, действие некоторых лекарственных веществ, иммунных комплексов, облучение) он может высвобождаться из депо, выходить в межклеточное пространство и оказывать влияние на окружающие клетки.

**Основные эффекты гистамина:**

- Спазм гладкой (непроизвольной) мускулатуры в бронхах и кишечнике (это проявляется, соответственно, болями в животе, диареей, нарушением дыхания);

- Выделение из надпочечников “стрессового” гормона адреналина, который повышает артериальное давление и учащает сердцебиение;

- Усиление выработки пищеварительных соков и секреции слизи в бронхах и носовой полости;

- Воздействие на сосуды проявляется сужением крупных и расширением мелких кровеносных путей, повышением проницаемости капиллярной сети. Следствие – отек слизистой дыхательных путей, гиперемия кожи, появление на ней папулезной (узелковой) сыпи, падение давления, головная боль;

- Гистамин в крови в больших количествах может вызвать анафилактический шок, при котором развиваются рвота на фоне резкого падения давления, судороги, потеря сознания. Данное состояние опасно для жизни и требует неотложной помощи.

**Гистаминовые рецепторы**

Гистамин оказывает свое действие путем влияния на особые рецепторы, находящиеся на поверхности клеток (приложение №1).

Рассмотрим три подгруппы рецепторов, воздействие на каждую из которых вызывает свои физиологические эффекты: Н1, Н2 и Н3 – гистаминовые рецепторы, которые отличаются между собой различной чувствительностью к антигистаминным препаратам разного химического строения.

**Рецепторы, их локализация и эффекты стимуляции**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тип** | **Локализация** | **Эффекты стимуляции** |
| H1  рецепторы | Гладкие мышцы, эндотелий, центральная нервная система (постсинаптические) | Вазодилатация, бронхоконстрикция, спазм гладкой мускулатуры бронхов, раздвижение клеток эндотелия (и, как следствие, транссудации жидкости в околососудистое пространство, отек и крапивница), стимуляция секреции гормонов гипофизом. |
| H2  рецепторы | Париетальные клетки желудка | Стимуляция секреции желудочного сока;  увеличение ЧСС и ССС |
| H3  рецепторы | Центральная и периферическая нервная система (пресинаптические) | Подавление высвобождения нейромедиаторов (ГАМК, ацетилхолина, серотонина, норадреналина). |

Выброшенный из клеточных депо активный гистамин взаимодействует с гистаминовыми рецепторами. При их взаимодействии запускается цепь биохимических реакций, благодаря которым появляются ожидаемые ответные реакции органов, содержащих клетки-мишени. Гистамин инициирует воспаление и способствует выведению продуктов повреждения клеток, но свою активность он проявляет очень недолго – около 10 минут, а затем быстро разрушается под действием ферментов.

**По механизму развития выделяют два типа аллергии:**

***1. Аллергические реакции немедленного типа*** (проявляются через минуты или часы после повторного контакта с антигеном).

***2. Аллергические реакции замедленного типа*** (возникают через 2 суток и позже).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тип реакции** | **Немедленного типа** (нарушение гуморального иммунитета) | **Замедленного типа** (нарушение клеточного иммунитета) |
| **Механизм развития** | При действии на организм чужеродных веществ – антигенов (АГ) - активируется система гуморального иммунитета и образуются антитела (АТ), которые фиксируются на тучных клетках. При повторном поступлении в организм АГ взаимодействует с АТ на поверхности тучных клеток. Это ведет к разрушению тучных клеток, выделению из них медиаторов аллергии (гистамин и др.) →↑проницаемость и просвет сосудов, ↑тонус бронхов. Действие через 1мин - 1 час. | За счет сенсибилизированных Т-лимфоцитов Действие через 2-3 суток и длятся долгое время (недели, месяцы) |
| **Вызываемые заболевания** | Анафилактический шок; сывороточная болезнь; бронхиальная астма; крапивница; отек Квинке; поллинозы | Аутоиммунные заболевания; отторжение имплантантов; аллергический контактный дерматит. Причина - инфекции (бактериальная, микозная) |

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1.** | **Препараты, применяемые при аллергии немедленного типа** | |
| **1.1** | Антигистаминные средства  (блокаторы гистаминовых Н1 -рецепторов | Димедрол; Тавегил, Супрастин |
| **1.2** | Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток  (средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток) | Недокромил; Кромоглициевая кислота; Кетотифен |
| **1.3** | Средства, уменьшающие повреждение тканей (СПВС) | глюкокортикоиды |
| **1.4** | Симптоматические противоаллергические средства | Адреномиметики (Адреналин, Беротек); бронхолитики (Эуфиллин) миотропного действия; глюкокортикоиды |
| **2.** | **Препараты, применяемые при аллергии замедленного типа** | |
| **2.1** | Иммунодепрессанты | Глюкокортикоиды  (Преднизолон, Дексаметазон) |
| **2.2** | Средства, уменьшающие альтерацию (повреждение) тканей | НПВС, СПВС Вольтарен;  Пироксикам; Индометацин; Напроксен |

**1. Препараты, применяемые при аллергии немедленного типа.**

**1.1 Антигистаминные средства (блокаторы гистаминовых Н1 –рецепторов) Механизм действия:**

Блокаторы Н1 гистаминовых рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина за связывание его с Н1 рецепторами. Они препятствуют взаимодействию гистамина с Н1 рецепторами и устраняют или ослабляют вызываемые гистамином повышение тонуса гладкой мускулатуры прежде всего бронхов и кишечника, вазодилатацию, повышение проницаемости капилляров, отек и зуд.

Блокируя Н1 рецепторы, антагонисты Н1 рецепторов могут оказывать также угнетающее влияние на ЦНС, что проявляется седативным и снотворным эффектами.

Последнее особенно характерно для антагонистов Н1 рецепторов I поколения. Антагонисты Н1 рецепторов II поколения хуже растворимы в липидах, плохо проникают через ГЭБ и не оказывают при применении в рекомендуемых дозах заметного влияния на функции ЦНС.

Помимо противогистаминного действия, большинство блокаторов Н1 рецепторов обладают выраженными в разной степени антихолинергическими свойствами. Многие из них имеют противорвотную активность.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Поколения антигистаминных препаратов** | | |
| **Поколение** | **Лекарственное**  **вещество** | **Особенности действия** |
| **I** | Димедрол, Дипразин, Диазолин, Супрастин, Прометазин, Клемастин (Тавегил), Фенкарол | Седативный эффект, кратковременность действия (прием 2-3 раза в сутки), недолгосрочность применения, проходимость через ГЭБ, оказывает подсушивающий эффект на слизистые оболочки дыхательных путей |
| **II** | Астемизол, Азеластин, Акривастин, Лоратадин, Эбастин, Терфенадин; Цетиризин | Отсутствие седативного эффекта в терапевтических дозах, однократный прием, возможность длительного приема, не оказывает подсушивающий эффект на слизистые оболочки дыхательных путей, отсутствие влияния на ССС |
| **III** | Фексофенадин (Телфаст) | Активные метаболиты препаратов второго поколения. Не обладают кардиотоксическим эффектом |
| **IV** | Левоцетиризин (Зодак), Дезлоратадин (Эриус) | Активные метаболиты препаратов второго поколения. Противопоказания: беременность и детский возраст |

**Препараты:** Димедрол, Тавегил, Супрастин, Дипразин (Пипольфен), Фенкарол, Диазолин.

**Фармакодинамика:**

- Антигистаминный эффект, проявляющийся устранением свойств гистамина;

- угнетение ЦНС - снотворное действие (кроме Тавегила, Фенкарола, Диазолина);

- потенцирование действия средств для наркоза, наркотических анальгетиков, алкоголя, снотворных, транквилизаторов;

- местноанестезирующее действие (слабее).

**Показания к применению:**

- аллергические реакции немедленного типа (конъюнктивит, ринит, отек Квинке, анафилактический шок);

- бессонница и беспокойство;

- синдром длительного сдавления, ожоги и обширные повреждения тканей;

- премедикация.

**Побочные эффекты:**

- М-холиноблокирующая активность - снижение ЧСС; снижение АД; запоры; сухость во рту.

- Связанные с угнетением ЦНС- сонливость; снижение внимания, работоспособности, нарушение координации движения.

**Препарат: Терфенадин (Terfenadin, син. Tofrin)**

Терфенадин (но не его активный метаболит) обладает способностью блокировать К+ каналы кардиомиоцитов, что вызывает замедление реполяризации, удлинение интервала QT и может явиться причиной развития полиморфной желудочковой тахикардии.

Является первым из внедренных в медицинскую практику в 1980-е годы антигистаминных средств II поколения.

Отличается от предшественников более высокой избирательностью действия в отношении Н1 рецепторов. Влияния на холинорецепторы (и другие типы рецепторов) не оказывает.

Действие развивается быстро и сохраняется 12-24 часа. Последнее во многом обусловлено наличием активного метаболита с более длительным периодом полувыведения по сравнению с исходным веществом.

К наиболее важным ингибиторам, усиливающим кардиотоксическое действие Терфенадина относятся: Эритромицин, Кларитромицин, Кетоконазол, Итраконазол.

**Показания к применению:** кожные проявления аллергических реакций, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит.

**Побочные эффекты:** головные боли, усталость, головокружение, сонливость, тошнота, рвота, аритмия.

**Противопоказан** при беременности и кормлении грудью.

**Препарат: Фексофенадин (Fexofenadine,** син. **Telfast, Allegra)**

Является активным метаболитом Терфенадина.

В отличие от Терфенадина не оказывает влияния на К+ каналы кардиомиоцитов и не обладает в связи с этим аритмогенным потенциалом. Не смотря на это Фексофенадин все же не рекомендуют назначать пациентам с изначально удлиненным интервалом QT, брадикардией или гипокалиемией.

Фексофенадин не проникает через ГЭБ и не вызывает развития седативного эффекта и не угнетает психомоторных функций, а также не проявляет атропиноподобного действия.

Он быстро всасывается, экскретируется с мочой в неизмененном виде.

Продолжительность действия составляет около 24 часов.

**1.2. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток** **(средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток)**

Стабилизаторы мембран тучных клеток блокируют вход ионов кальция в тучные клетки, что влечет стабилизацию мембран данных клеток и их гранул. В результате ослабляется дегрануляция клеток и снижается высвобождение спазмогенных веществ, в том числе гистамина (рис.1).

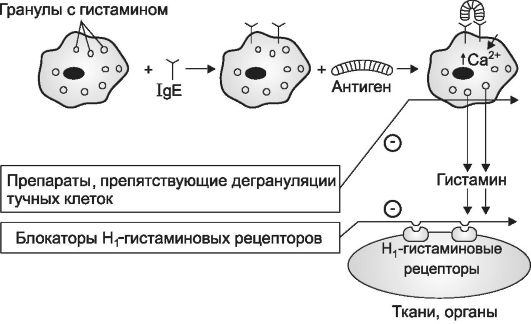


Рис.1 Направленность действия антиаллергических средств

К данной группе лекарственных средств относятся кромоглициевая кислота (Кромолин-натрий), Недокромил-натрий, Кетотифен, Оксатомид. Легко понять, что стабилизаторы мембран тучных клеток эффективны только для профилактики аллергических заболеваний.

**Кромоглициевая кислота** и **Недокромил-натрия** используют ингаляционно для профилактики (не для купирования) приступов бронхиальной астмы. Выпускаются в капсулах, содержащих порошок для ингаляций, и в виде раствора для ингаляций.

**Препарат: Кромолин-натрий (Cromolin-sodium**, син**. Intal)**

Производное кромоглициевой кислоты.

Тормозит проникновение ионов Са 2+в тучные клетки и подавляет их дегрануляцию и таким образом ограничивает действие гистамина, лейкотриенов и других подобного рода медиаторов воспаления и аллергии.

**Показания к применению:**

* Для профилактики приступов бронхиальной астмы (уменьшает частоту приступов);
* может быть использован при аллергическом рините (уменьшает гиперемию, отек и выделение слизи);
* при желудочно - кишечной аллергии (нормализует стул).

**Побочные эффекты:** в основном связаны с местным действием, так как Кромолин плохо всасывается из мест введения. При ингаляции в бронхи может спровоцировать бронхоспазм. Этот эффект предупреждается предварительной ингаляцией β2-адреномиметиков.

**1.3. Средства, уменьшающие повреждение тканей (стероидные противовоспалительные средства)**

**Глюкокортикоиды** препятствуют дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов аллергии, в связи с чем они эффективны при аллергических реакциях немедленного типа. Применяют глюкокортикоиды в основном при тяжелых и средней тяжести аллергических реакциях (анафилактическом шоке, ангио - невротическом отеке (отеке Квинке), сывороточных реакциях).

Наиболее часто используемым для таких целей глюкокортикоидном средством является преднизолон.

**Препарат: Преднизолон (Prednisolone)**

Синтетический глюкокортикостероид. По глюкокортикоидной активности превосходит природный гормон кортизол: 5 мг преднизолона эквивалентно 20 мг гидрокортизона. По минералокортикоидной активности уступает ему, в связи с чем, реже вызывает появление отеков и гипертензию.

**Показания к применению:**

* Контактный дерматит;
* атопический дерматит;
* сывороточная болезнь;
* реакции повышенной чувствительности к лекарственным средствам;
* постоянный или сезонный аллергический ринит;
* анафилактический реакции;
* ангионевротический отек.

**Побочные эффекты:**

Изъязвление ЖКТ, перераспределение жира, остеопороз, миопатия, гирсутизм, акне, стрие, нарушения со стороны ЦНС, гипергликемия, гипертензия, атрофия коры надпочечников, подавления иммунитета и осложнения, связанные с подавлением иммунитета.

**1.4. Симптоматические противоаллергические средства**

Средства, уменьшающие (устраняющие) общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока.

В формировании аллергических реакций и анафилаксии участвует гистамин. Если организм сенсибилизирован к АГ (аллергену), последующий контакт с ним может привести к развитию реакции типа анафилаксии (бронхоспазм, падение АД, асфиксия и смерть). Для купирования анафилактического шока (сопровождается падением артериального давления и бронхоспазмом) применяют Эпинефрин (адреналин).

**Препарат: Эпинефрина гидрохлорид (** син**. Adrenaline hydrochloride)**

Эндогенный катехоламин, продуцируемый в основном клетками мозгового слоя надпочечников.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на все подтипы β1 и β2 адренорецепторов и воспроизводит тем самым эффекты, характерные для возбуждения симпатического отдела вегетативной нервной системы.

**Показания к применению:**

Аллергические реакции немедленного типа (в т.ч. крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок), развивающиеся при применении лекарственных средств, сывороток, переливании крови, употреблении пищевых продуктов, укусах насекомых или введении других [аллергенов](https://health.mail.ru/drug/rubric/V01/). Бронхиальная астма (купирование приступа), бронхоспазм во время наркоза.

**Побочные эффекты:**

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* стенокардия, брадикардия или тахикардия, сердцебиение, повышение или снижение АД; при применении в высоких дозах - желудочковые аритмии; редко - аритмия, [боль в грудной клетке](https://health.mail.ru/disease/boli_v_grudnoi_kletke/).

*Со стороны нервной системы:* головная боль, тревожное состояние, тремор, головокружение, нервозность, усталость, психоневротические расстройства (психомоторное возбуждение, дезориентация, нарушение памяти, агрессивное или паническое поведение, шизофреноподобные расстройства, паранойя), нарушение сна, мышечные подергивания.

*Аллергические реакции:* ангионевротический отек, бронхоспазм, кожная сыпь, многоформная эритема.

Применение Эпинефрина противопоказано на фоне галотанового наркоза (галотан сенсибилизирует миокард к действию катехоламинов, и их использование может привести к фибрилляции желудочков).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Исходя из всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

**Антигистаминные препараты** - этогруппа веществ, способных подавлять действие свободного [*гистамина*](http://www.cultinfo.ru/fulltext/1/001/008/010/749.htm) *-* биологически активного вещества, содержащегося в клетках и тканях.

**Механизм действия** антигистаминных препаратов состоит в том, что они блокируют чувствительные к гистамину рецепторы тканей и таким образом предупреждают или значительно ослабевают основные эффекты гистамина.

**Гистаминовые рецепторы** обладают неодинаковой чувствительностью к антигистаминным препаратам.

Антигистаминные средства, блокирующие Н1-рецепторы, применяются при аллергических реакциях немедленного типа: крапивнице, кожном зуде, аллергическом конъюнктивите, ангионевротическом отеке (отеке Квинке), аллергическом рините и др.

Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов подразделяются на 4 поколения. Препараты 1-го поколения наряду с антигистаминным действием обладают выраженным седативным эффектом и относительно небольшой продолжительностью действия. Препараты 2-го - 4-го поколения оказывают более избирательное действие на гистаминовые рецепторы, действуют продолжительно и в более низких дозах; они отличаются меньшей липофильностью, в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и практически не угнетают ЦНС (не оказывают седативного эффекта).

Вводят препараты перорально, подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Для предупреждения приступов бронхиальной астмы применяют Кромолин-натрий, Недокромил-натрий, Кетотифен, Оксатомид. Применяют ингаляционно (Кромолин-натрий, Недокромил-натрий), перорально (Кетотифен, Оксатомид).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Библиотека по фармакологии <http://pharmacologylib.ru/books/item/f00/s00/> z0000012/st173.shtml
2. Википедия <https://ru.wikipedia.org/wiki/Гистамин>
3. Красноярский медицинский портал. [http://krasgmu.net/publ/antigistaminnye preparaty\_4\_pokolenija/8-1-0-599](http://krasgmu.net/publ/antigistaminnye%20preparaty_4_pokolenija/8-1-0-599)
4. Конорев, М.Р. Курс лекций по фармакологии: Пособие / М.Р. Конорев, И.И.

Крапивко, Д.А. Рождественский – Витебск: ВГМУ, 2013. – 365 с.

1. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева - Барнаул : изд-во Спектр, 2014. - 560 с., табл. 49, 163 рис.
2. Сообщество студентов Кировской ГМА <http://vmede.org/sait/?id=Farma-kologija_klin_>farm\_y4ebnik\_kykes\_2009& menu= Farmakologija\_klin\_farm \_y4ebnik\_kykes\_2009&page=22

**Приложение №1.**

**Влияние гистамина на рецепторы, находящиеся на поверхности клеток**

