

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
(НИУ «БелГУ»)

медицинский институт
МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ

ЦМК «Фармацевтических дисциплин»

H1-гистаминоблокаторы и стабилизаторы тучных клеток.

Иммуномодуляторы и иммунодепрессанты.

преподаватель Чмутова А.А.

Белгород 2020

Гистамин и антигистаминные препараты

В организме гистамин образуется из аминокислоты гистидина путем ее декарбоксилирования. Являясь эндогенным медиатором, гистамин участвует в регуляции многих функций организма и в тоже время играет важную роль в развитии ряда паталогических состояний.

В нормальных условиях гистамин находится в организме в неактивном (связанном) состоянии, однако при многих патологических процессах (анафилактический шок, крапивница, сенная лихорадка и других аллергических реакциях), а также под влиянием некоторых лекарственных веществ (морфин, тубокурарин и др. «либераторов») количество свободного гистамина увеличивается.

Свободный гистамин вызывает расширение капилляров и повышение их проницаемости, снижение артериального давления, спазм гладких мышц, усиление секреции желудочного сока и другие явления.

Различают три вида гистаминовых рецепторов: H1, H2 и H3, для которых гистамин является естественным лигандом. Наиболее характерным для стимуляции H1-рецепторов является сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, а возбуждение H2-рецепторов сопровождается усилением выделения желудочного сока. В центральном нейротропном действии гистамина предполагается участие H3-рецепторов.

В качестве лекарственного препарата гистамин редко используется, в тоже время широкое применение получили противогистаминные препараты .

Антагонисты гистамина широко используются для лечения аллергических реакций, бронхиальной астмы, в качестве успокаивающих, снотворных и противорвотных средств, а также для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Препараты гистамина

Гистамина гидрохлорид (Histamini hydrochloridum)

Иногда используется в виде внутрикожных 0,1% раствора по 0,1-0,5мл при полиартритах, а также для диагностики феохромоцитомы и функционального состояния желудка.

Форма выпуска: 0,1% раствор в ампулах по 1мл.

Гистаглобулин (Histaglobulinum). При введение в организм (по 1мл подкожно) вырабатываются противогистаминные антитела и повышается способность сыворотки инактивировать свободный гистамин, поэтому применяют для лечения аллергических заболеваний.

Форма выпуска: в ампулах по 3мл.

Антигистаминные препараты

По способности блокировать гистаминовые рецепторы антигистаминные препараты делятся на две группы:

1. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов: димедрол, супрастин, пипольфен, диазолин, фенкарол, астемизол, терфенадин, цетиризин, лоратадин и др.
2. Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов: ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин.

Кроме того, имеется группа препаратов, тормозящих высвобождение и активность гистамина и других медиаторов воспаления и аллергии: кетотифен, интал, тайлед и др.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов

Димедрол (Dimedrolum), Дифенгидромина гидрохлорид.

Хорошо всасывается в ЖКТ и проникает через ГЭБ. Обладает выраженным седативным и противоаллергическим действием. Назначают внутрь, парентерально, ректально (свечи) и наружно в виде глазных капель и мази. Противопоказан водителям транспорта во время работы.

Форма выпуска: таблетки по 0,02; 0,03 и 0,05; 1% раствор в ампулах; свечи по 0,005; 0,01 и 0,02г.

Прометазин гидрохлорид (Prometazine Hydrochloride), Пипольфен, Дипразин.

Является производным фенотиазина. Обладает высокой противогистаминной активностью, седативными и α -адреноблокирующими и холинолитическими свойствами. Применяют при аллергических заболеваниях, болезни Меньера, морской и воздушной болезни.

Форма выпуска: таблетки по 0,005; 0,01; 0,025 и 0,05г; раствор в ампулах 0,5% и 2,5% по 2мл.

Супрастин (Suprastin), Хлоропирамин.

Обладает противогистаминной, седативной и антихолинергической активностью. Применяют при аллергических заболеваниях.

Форма выпуска: таблетки по 0,025г; 2% раствор в ампулах по 2мл.

Диазолин (Diazolinum), Мебгидролин.

Обладает противогистаминной активностью, но в отличие от предыдущих препаратов не оказывает седативного и снотворного эффекта.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1г.

Фенкарол (Phencarolum), Квифенадин.

- Блокирует H_1 -рецепторы и уменьшает содержание гистамина в тканях. Не обладает адренолитической, холинолитической и седативной активностью. Применяют внутрь после еды.

Форма выпуска: таблетки по 0,01; 0,025 и 0,05г.

Тавегил (Tavegil), Клемастин.

По строению и фармакологическим свойствам близок к димедролу, но более активен и действует более продолжительно (8-12 часов после однократного приема). Назначают внутрь по 0,001г 2раза в день при аллергических заболеваниях. Оказывает умеренный седативный эффект, потенцирует действие снотворных и алкоголя.

Форма выпуска: таблетки по 0,001г; 0,1% раствор в ампулах по 2мл.

Астемизол (Astemizole).

Отличается высокой противогистаминной активностью, но не оказывает выраженного седативного действия. Применяют внутрь.

Форма выпуска: таблетки по 0,01г; суспензии во флаконах по 50мл.

Терфенадин (Terfenadine)

Блокатор H_1 -рецепторов со слабым холинолитическим и седативным эффектом.

Формы выпуска: таблетки по 0,06 и 0,12 г; суспензии.

Цетиризин (Cetirizine), Зиртек.

Не обладает седативной и антихолинергической активностью.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 и 0,02г; капли во флаконах по 10мл.

Лоратадин (Loratadine), Кларитин.

Является высокоактивным блокатором гистаминовых H_1 -рецепторов длительного действия (около 24ч). Не вызывает существенного седативного действия.

Форма выпуска: таблетки по 0,01г; сироп во флаконах по 120мл

Препараты, тормозящие высвобождение и активность гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления

Кроме прямой блокады гистаминовых рецепторов, ослабить гистаминовые реакции в организме можно путем ограничения его биосинтеза и (или) высвобождения из тучных клеток и тканей, в которых происходит биосинтез и депонирование гистамина.

К препаратам, оказывающим такого рода действие, относится кромолин натрий, недокромил натрий, кетотифен и др. В некоторых случаях подобные препараты оказывают также тормозящее действие на биосинтез и высвобождение других биогенных веществ (брадикинина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии, лимфокаинов и др.), участвующих в развитии аллергических реакций, воспаления, бронхоспазмов и других патологических явлений.

Препараты

Кромолин-натрий (Cromolin sodium), Интал.

Механизм действия препарата заключается в его способности тормозить дегрануляцию тучных клеток слизистой дыхательных путей и задерживать высвобождение из них гистамина, брадикинина и других веществ, способствующих развитию бронхоспазма, аллергии и воспаления. Действие четко проявляется при приеме препарата в виде ингаляций. При приеме внутрь неэффективен.

Форма выпуска: капсулы по 0,02г. Применяют с помощью специального турбоингалятора.

Выпускаются также в баллонах по 15мл (для ингаляций).

Недокромил-натрий (Nedocromil sodium), Тайлед.

По структуре и действию имеет сходство с кромолин-натрием. Применяется в виде ингаляций при бронхиальной астме и астматических бронхитах. Выпускается в баллончиках в виде аэрозоля.

Кетотифен (Ketotifenum), Задитен.

Блокирует высвобождение гистамина и других медиаторных веществ из тучных клеток.

Применяют внутрь с целью профилактики приступов бронхиальной астмы.

Форма выпуска: капсулы и таблетки по 0,0001г; сироп во флаконах по 100мл.

Оксатомид(Oxatomide), Тинсет.

Блокирует высвобождение гистамина, серотонина и др. веществ из тучных клеток и препятствует их связыванию со специфическими рецепторами. Применяют для лечения аллергических заболеваний.

Форма выпуска: таблетки по 0,03г.

Средства, корригирующие процессы иммунитета

Защитные механизмы невосприимчивости (иммунитета) организма к инфекционным болезням и чужеродным белкам основаны на строго избирательных реакциях антиген-антитело.

Антитела вырабатываются плазмоцитами (В-лимфоцитами) и обеспечивают **гуморальный иммунитет**. Образование антител происходит в рибосомах плазматических клетках иммунной системы (костный мозг, лимфатические узлы, селезенка, вилочковая железа) в ответ на поступление в кровь антигенов (бактерии, чужеродные белки, некоторые токсины и др. вещества).

В реализации **клеточного иммунитета** принимают участие многие иммунокомпетентные клетки (Т-лимфоциты). Различают Т-клетки «хелперы» и Т-клетки «супрессоры».

Таким образом, два различных типа лимфоидных клеток – Т и В-лимфоциты опосредуют, соответственно клеточный и гуморальный иммунитет.

Известно, что иммунные реакции формируются взаимодействием между различными иммунокомпетентными клетками и биологически активными соединениями, регулирующими иммунный ответ. Эту группу соединений называют цитокинами, к которым относят интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, цитотоксины и др.

Следовательно, цитокины представляют собой большую гетерогенную группу веществ с различными функциями. В большинстве случаев они осуществляют свой эффект через рецепторы на поверхности определенных клеток-мишеней; в других случаях цитокины проявляют антимикробные эффекты или тормозят пролиферативные процессы.

В последнее время стали уделять много внимания изучению специфических средств, стимулирующих или подавляющих (модулирующих) иммунные реакции организма. К числу средств, способных стимулировать иммунные процессы и активизировать Т- и В-лимфоциты относится ряд препаратов микробного и дрожжевого происхождения: *продигиозан*, *пирогенал* и др.

Особенно важным стало в последние годы изучение иммунологических свойств эндогенных соединений лимфокинов, которые мобилизуют защитные силы организма на борьбу с инфекционным заболеванием. Терапевтический эффект *продигиозана*, *полудана*, *арбидола* и др. препаратов (интерфероногенов) объясняют их способностью стимулировать образование эндогенного интерферона.

Важную роль в функционировании гуморального и клеточного иммунитета играет вилочковая железа (тимус), где происходит дифференциация стволовых клеток в лимфоциты, а также секреция специфических веществ (гормонов). Из экстрактов вилочковой железы получен ряд препаратов – *Тималин*, *Тактивин*, *Тимоптин* и др., обладающих иммуностимулирующими свойствами. Из другого органа иммунной системы – костного мозга – получили препарат *Миелопид*.

Из синтетических иммуномодуляторов широко известен *левамизол*, обладающий способностью усиливать слабую реакцию клеточного иммунитета, ослаблять сильную и не оказывать существенного влияния на нормальную.

Важное медицинское значение имеют также иммуносупрессивные (иммунодепрессивные) средства, поскольку в определенных условиях, иммунные механизмы могут быть причиной нежелательных реакций (отторжение пересаженных тканей, некоторые аутоиммунные заболевания).

Средства, стимулирующие процессы иммунитета

К средствам, стимулирующим (модулирующим) иммунные процессы и таким образом повышающим общую сопротивляемость организма относится ряд препаратов: тималин, тактивин, миелопид, ликопид, левамизол, интерфероны (α , β , γ), интерферогены (полудан, циклоферон) и др.

- Классификация иммуностимулирующих средств:
- 1. Полипептиды эндогенного происхождения: *тималин, тактивин, миелопид*;
- 2. Препараты микробного происхождения: *бронхомунал, рибомунил, продигиозан, ликопид*;
- 3. Синтетические препараты: *левамизол, полиоксидоний*;
- 4. Интерфероны:
 - а) природные: *интерферон альфа, интерферон бета*;
 - б) рекомбинантные: *интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2в, интерферон бета-1в*;
 - в) индукторы интерферона (интерфероногены): *полудан, амиксин, циклофен*
 - г) интерлейкины: *Беталейкин, Альдослейкнн*
 - д) колониестимулирующие факторы: *филграстим, молграстим, ленограстим*;
 - е) препараты иммуноглобулинов: *иммуноглобулин нормальный человека, пентаглобин, гепатект, цитотект*

Тиамин, тактивин и др. препараты тимуса обладают иммуностимулирующим действием. Они нормализуют функцию Т-лимфоцитов, стимулируют продукцию цитокинов и повышают функцию клеточного иммунитета

Левамизол обладает иммуностимулирующим эффектом. Он оказывает стимулирующее влияние на Т-лимфоциты и макрофаги, нормализует функцию клеточного иммунитета. Применяют при иммунодефицитных состояниях. Кроме того, левамизол обладает выраженной противоглистной активностью. При длительном лечении левамизолом возможны побочные явления: аллергические реакции, неврологические нарушения (головная боль, бессонница) и диспепсические явления (тошнота, рвота, понос) и др.

Интерфероны (α , β , γ - интерфероны) оказывают иммуно-стимулирующее и противовирусное влияние. Наиболее выраженной активностью обладает интерферон- γ . Он активизирует функцию макрофагов, Т-лимфоцитов и клеток-киллеров. Применяют интерфероны при некоторых вирусных заболеваниях (грипп, гепатит) и в онкологии (миеломы, лимфома и др.). Используют препараты, полученные из донорской крови человека (интерлок, интерферон) и рекомбинантные интерфероны (реаферон, бетаферон, интрон-А и др.) Для увеличения продукции эндогенных интерферонов используют так называемые интерфероногены: полудан, продигиозан и др.

В комплексном лечении ряда злокачественных опухолей в настоящее время используют препарат БЦЖ. Он стимулирует макрофаги и Т-лимфоциты БЦЖ (BCG) -бацилла Кальмета-Герена используется для вакцинации против туберкулеза.

Иммунодепрессивные средства (иммуносупрессоры)

- Иммунодепрессорной активностью обладают вещества различных фармакологических групп:
- 1. Глюкокортикоиды: преднизолон, дексаметазон и др.
- 2. Цитостатики: метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн и др.
- 3. Некоторые антибиотики: циклоспорин, такролимус, актиномицин С.
- 4. Препараты антител: тимоглобулин, даклизумаб.

Их применяют для подавления тяжелых аллергических реакций при некоторых аутоиммунных заболеваниях, а также для предупреждения реакции отторжения при пересадке органов. Механизм иммунодепрессивного действия глюкокортикоидов обусловлен угнетением продукции интерлейкинов и Т-лимфоцитов. В качестве иммунодепрессантов используют в основном синтетические препараты глюкокортикоидов при таких аутоиммунных заболеваниях как ревматоидный артрит, склеродермия - красная волчанка, болезнь Бехтерева и др.

При длительном применении глюкокортикоидов могут возникнуть побочные явления: кушингоидный синдром, артериальная гипертензия, стероидный диабет и др.

Цитостатики вызывают значительное угнетение гемопоэза в целом (лейкопения-тромбоцитопения, анемия). При их применении возможна активация вторичной инфекции и развитие септицемии. Несмотря на довольно высокую токсичность, цитостатики иногда используют для подавления тканевой несовместимости при пересадке органов, а также для лечения аутоиммунных заболеваний.

Тимоглобулин представляет собой иммуноглобулин антители-моцитарный. Применяют для профилактики реакций отторжения при пересадке органов. Препарат может вызвать лихорадку, нейтропению, сывороточную болезнь.

Даклизумаб подавляет интерлейкина-2 (ИЛ-2) зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов, угнетает синтез антител и иммунный ответ на антигены. Применяют для профилактики отторжения трансплантата при пересадке почек. Назначают в комбинации с глюкокортикоидами. Возможны побочные явления: лихорадка, гипертензия, отек легкого и ног, тремор, артралгия и др. явления.

Спасибо за внимание!