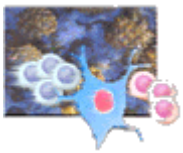
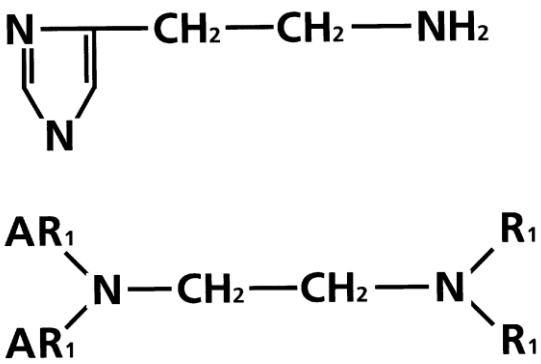
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ



АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Первый антигистаминный препарат синтезировал D. Bovet (Бельгия, Швейцария), за что получил Нобелевскую премию (1957).



Гистамин (вверху) и общая формула антигистаминного препарата (внизу)

Механизмы действия антигистаминных препаратов (Н1-блокаторов):

- Конкуренция за Н1-рецепторы;
- Торможение выделения гистамина, кислородных радикалов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов;
- Инактивация гистамина;
- Ингибирование синтеза адгезивных молекул воспаления;
- Нарушение процессов активации клеток за счёт иммобилизации ионов кальция.

Таблица

Гистаминовые рецепторы

Тип	*Экспрессия на клетках*	*Эффекты*
Н1	Миоциты, эндотелий, железистый эпителий, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги	Вовлечение в Th2-воспаление; Зуд; Системное расширение сосудов; Спазм гладких мышц (в т.ч., бронхоспазм); Спазмы кишечника; Избыточная продукция слизи; Стимуляция хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов; Повышение цГМФ
Н2	Железистый эпителий, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, базофилы	Вовлечение в Th1-воспаление; Регуляция секреции HCl секреции; Расслабление гладких мышц; Ингибиция адаптивных ответов и продукции цитокинов;

		Синусовая тахикардия; Ослабление хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов; Повышение цАМФ
H3	Нейроны, тучные клетки, базофилы	Функционирование ГЭБ; Уменьшение экспрессии пресинаптических рецепторов к ацетилхолину, серотонину и норадреналину
H4	Тучные клетки, базофилы, многие типы лейкоцитов, энтероциты, колоноциты, гепатоциты, спленоциты, тимоциты, эпителий экзокринных желёз	Вовлечение в Th2-воспаление; Регуляция хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов; Активация эозинофилов

Антигистаминные препараты 1-го поколения – это «пролекарства» с неизбирательным действием.

Дифенгидрамин (димедрол®, бенадрил®)
Клемастин (тавегил®)
Прометазин (пипольфен®)
Хлоропирамин (супрастин®)
Ципрогептадин (перитол®)
Квифенадин (фенкарол®)
Мебгидролин (диазолин®)

Препараты этого поколения обладают седативным побочным эффектом. В настоящее время применяются, главным образом, хлоропирамин (супрастин®) и клемастин (тавегил®) в ампулированных формах с целью оказания помощи при острых аллергических реакциях. В западных странах продолжает широко назначаться дифенгидрамин (бенадрил) форме таблеток и гелей.

Антигистаминные препараты 1-го поколения назначаются курсом не более 10 дней.

Антигистаминные препараты 2-го поколения – это «пролекарства» с избирательным действием.

Азеластин (аллергодил®)
Лоратадин (кларитин®)
Рупатидин (рупафин®)
Эбастин (кестин®)
Диметинден (фенистил®)
Цетиризин (зиртек®, цетрин®)

Отдельные препараты 2-го поколения (астемизол) могут оказывать аритмогенное действие, поэтому в настоящее время не рекомендуются к употреблению. Некоторые препараты всё-таки имеют побочный седативный эффект.

Зиртек® (цетиризин)
6 мес-1 год - по 5 кап. х 1 раз в день
1-2 года - по 5 кап. х 2 раза
2-6 лет - по 5 мг (10 кап.) х 1 раз в день или по 5 кап. х 2 раза в день
Ст.6 лет и взрослым - по 1 табл. (10 мг или 20 кап.) х 1 раз в день

Антигистаминные препараты 3-го поколения – это действующие вещества без побочных эффектов.

Фексофенадин (телфаст®, аллегра®, фексадин®)
Дезлоратадин (эриус®, лордестин®)
Левоцетиризин (ксизал®, супрастинекс®)

Антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколений назначаются курсом до 3-х недель.

Преимущества препаратов 3-го поколения:

- Быстрое наступление терапевтического эффекта
- Длительность эффекта 24 часа
- Снижение потребности в топических кортикостероидах
- Отсутствие тахифилаксии
- Отсутствие побочных эффектов (влияния на ЦНС, сердце, печень)
- Возможность профилактического назначения

Телфаст® (фексофенадин)
6-11 лет - по 30 мг х 2 раза в день
Ст. 12 лет и взрослым - по табл. 120 мг-180 мг х 1 раз в день

Эриус® (дезлоратадин)
1-5 лет - 1,25 мг (2,5 мл) сиропа
6-11 лет – 2,5 мг (5 мл) сиропа
Ст. 12 лет и взрослым - 5 мг х 1 раз

Ксизал® (левоцетиризин)
2-б лет - по 1,25 мг (= 5 капель) х 2 раза в день; суточная доза - 2,5 мг (10 капель)
6 лет м взрослым - суточная доза составляет 5 мг (= 20 капель)

Таблица

Назначение антигистаминных средств в зависимости от возраста

Возраст	*Препарат*
С 1 месяца	Хлоропирамин (супрастин), диметинден (фенистил)
С 6 месяцев	Цетиризин (зиртек, парлазин, зодак, цетрин)
С 1 года	Клемастин (тавегил), дезлоратадин (эриус, лордестин)
С 2 лет	Левоцетиризин (ксизал, супрастинекс), лоратадин (кларитин, кларотатид, кларисенс)
С 6 лет	Фексофенадин (телфаст, фексадин), эбастин (кестин)

Назначение антигистаминных средств при беременности и лактации

Информация по назначению большинства препаратов при беременности и лактации противоречивая, либо ещё не проведены всеобъемлющие исследования по безопасности. В отечественных рекомендациях не допускается назначения следующих средств: супрастин®, эриус® (лордестин), кестин®, рупафин®. В западных странах отношение к применению почти всех антигистаминных средств при беременности следующая - врач решает, превышает или нет предполагаемая польза потенциальный риск.

Топические антигистаминные препараты:

Фенистил® (диметинден) гель

Опатанол® (олопатадин)

Аллергодил® (азеластин)

Назальные спреи и глазные капли применяются главным образом при сезонном аллергическом риноконъюнктивите по 1-2 капле 2 раза в день, а фенистилгель - при инсектной аллергии - нанесение на место укусу до 3- раз в день.

МЕМБРАНОСТАБИЛИЗАТОРЫ

Старой, но эффективной группой препаратов, которые составляют дополнительный резерв для лечения аллергических болезней, являются **мембраностабилизиторы**. К ним относятся кетотифен (задитен), кромоглициевая кислота (интал®) и недокромил натрия (тайлед®). Часть из них принимается внутрь, другая часть - в топических вариантах (капли, спреи, ингаляторы). Механизм действия мембраностабилизаторов связан с инактивацией мембран тучных клеток, что на длительный период препятствует высвобождению из них медиаторов аллергического воспаления. Препараты назначаются на несколько недель и месяцев, а эффект у них развивается только со 2-й недели.

ТОПИЧЕСКИЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Топические кортикостероиды внесли большой вклад в лечение аллергических болезней дыхательных путей и значительно улучшили качество жизни таких пациентов. В отличие от кортикостероидов первых поколений системного действия они обладают минимальной биодоступностью и не имеют тех серьёзных побочных эффектов, которые характерны для первых.

У этой группы препаратов имеется высокий потенциал противовоспалительного и противоаллергического действия. Основные механизмы эффективности топических кортикостероидов заключаются в следующем:

- иммуносупрессия атопического иммунного ответа с приостановкой образования IgE
- перенаправление иммунного ответа с Th2-пути на Th1-путь
- ингибиция хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления
- снижение продукции и высвобождения медиаторов воспаления (гистамина, простагландинов, лейкотриенов, провоспалительных цитокинов)
- замедление регрануляции тучных клеток
- укорочение жизненного цикла эозинофилов и других клеток аллергического воспаления.

В терапии *аллергического ринита и риноконъюнктивита* применяются **авамис® (флутиказон)** и **назонекс® (мометазон)**. Назначаются детям старше 2-х лет и взрослым по 1-2 впрыскивания в нос в день в период обострения ринита. Побочные эффекты назальных кортикостероидов могут проявляться в виде носового кровотечения, изъязвления слизистой, кожных аллергических сыпей; системные эффекты наблюдаются только при длительных курсах применения.

Авамис® (флутиказон)

Назонекс® (мометазон)

В лечении *бронхиальной астмы* используется значительное количество топических кортикостероидов, которые ингалируются через небулайзер, распыляются в виде порошков (из дисков), вдыхаются с помощью уже готовых ингаляторов. Они применяются в периоде обострения астмы.

Пульмикорт® (будесонид) назначается детям старше 6 мес и старше по 0,25-0,5 мг 1-2 раза в сутки (доза может быть увеличена до 2 мг в сутки), взрослым 1-2 мг в сутки (доза может быть увеличена до 4 мг в сутки). Перед ингаляцией суспензию препарата разводят в соотношении 1:1 физиологическим раствором.

Фликсотид® (флутиказон) применяется у детей старше 1 года и старше, а также у взрослых в дозах 50 мкг - 100 мкг - 250 мкг - 500 мкг 2 раза в день.

Побочные эффекты ингаляционных кортикостероидов могут проявляться в виде реактивации кандидозной инфекции, осиплости голоса, кожных сыпей; системные эффекты наблюдаются только при длительных курсах применения.

Пульмикорт® (будесонид)

Фликсотид® (флутиказон)

Небулайзер

В терапии *атопического дерматита* широкое применение нашли препараты с содержанием топических кортикостероидов. Имеется классификацией гелей, кремов и мазей, содержащих гормональные субстанции всех поколений, по силе действия:

Кортикостероиды с низкой активностью (класс 1)

- гидрокортизон (локоид®)
- преднизолон

Кортикостероиды с умеренной активностью (класс 2)

- аклометазона дипропионат (афлодерм®)
- дезоксиметазон
- триамцинолона ацетонид (фторокорт®)
- флуметазона пивалат (лоринден®)

Кортикостероиды с высокой активностью (класс 3)

- бетаметазон (акридерм®, целестодерм®)
- будесонид (апулеин®)
- фторцинолона ацетонид (синафлан®, флуцинар®)
- метилпреднизолона ацепонат (адвантан®)
- мометазона фуроат (элоком®)
- флутиказона пропионат (кутивейт®)

Кортикостероиды с очень высокой активностью (класс 4)

- клобетазола пропионат (дермовейт®)

Гормональные кожные средства наносятся на кожу 1-2 раза в день коротким курсом в периоде обострения дерматита. Побочными эффектами могут быть усиление проявлений дерматита до серьёзных аллергических манифестаций (при индивидуальной непереносимости), реактивация условно-патогенных кожных инфекций, атрофический процесс кожи, однако эти эффекты наблюдаются чаще при длительных курсах лечения.

Целестодерм® (бетаметазон)

Элоком® (мометазон)

АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

При атопических аллергических болезнях иногда весьма выраженной является поздняя фаза воспаления, которая в значительной степени обусловлена активностью лейкотриенов - метоболитов липоксигеназного пути обмена арахидоновой кислоты. В этих случаях, чаще при кашлевом синдроме на фоне аллергического ринита и бронхиальной астме применяются антилейкотриеновын препараты - антагонисты лейкотриеновых рецепторов. К этим препаратам относятся **монтелукаст натрия (сингуляр®), зафирлукаст натрия (аколат®)** и др. Сингуляр® назначается детям старше 2-х лет и взрослым внутрь 1 раз в сутки по 4 мг.

БИОЛОДЖИКИ (МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА)

Новейшей фармакотерапевтической группой препаратов для лечения аллергического воспаления являются биолоджики (biologics) на основе биотехнологически создаваемых моноклональных антител. **Омализумаб (ксолайр®)** - первый, утверждённый в США (2003) препарат гуманизированных моноклональных антител, направленных против IgE. Связываясь с IgE, омализумаб нарушает соединение IgE с FcεRI, что останавливает дальнейшие патологические события. Показания: среднетяжёлая-к-тяжёлой персистирующая астма, хроническая спонтанная крапивница, назальные полипы. Предназначен для длительного лечения (более

1 года). При астме доза рассчитывается с учётом уровня IgE и массы тела: от 75 мг до 600 мг. Вводится подкожно каждые 2-4 недели. Лечение имеет много побочных эффектов.
В настоящее время время множество биолоджиков проходят клинические испытания для лечения практически всех аллергических болезней. Часть биолоджиков утверждены и применяются в клинической практике:

Дупилумаб (дупиксент®) - моноклональные антитела против IL-4Rα/IL-13Rα

Показания: среднетяжёлый-к-тяжёлому атопический дерматит, тяжёлая эозинофильная астма, хронический риносинусит с назальными полипами.
При атопическом дерматите начальная доза 300-600 мг, далее по 300 мг каждые 2 недели подкожно. Доза корректируется для лиц с массой тела ниже 60 кг.

Меполизумаб (нукала®) - моноклональные антитела против IL-5

Показания: тяжёлая эозинофильная астма, астма с поздним началом, хронический риносинусит с назальными полипами, эозинофильный грануломатоз с полиангиитом, гиперэозинофильный синдром.
При астме по 100 мг каждые 4 недели подкожно.

Реслизумаб (синкейро®) - моноклональные антитела против IL-5

Показания: тяжёлая эозинофильная астма.
Доза из расчёта 3 мг/кг массы каждые 4 недели внутривенно.

Бенрализумаб (фазенра®) -
моноклональные антитела против IL-5Rα

Показания: тяжёлая эозинофильная астма, астма с поздним началом.
По 30 мг каждые 4 недели (первые три дозы), затем каждые 4 недели подкожно.

Тралокинумаб (Адтралза®) -
моноклональные антитела против IL-13

Показания: среднетяжёлый-к-тяжёлому атопический дерматит.
Продолжаются клинические исследования.

©В.В.Климов