

**Одеський національний медичний університет**

**Кафедра загальної і клінічної  
фармакології та фармакогнозії**

**ІМУНОТРОПНІ ТА  
ПРОТИАЛЕРГІЧНІ  
ЗАСОБИ**

# ІМУНІТЕТ

надходження АГ  $\Rightarrow$  послідовно залучаються:

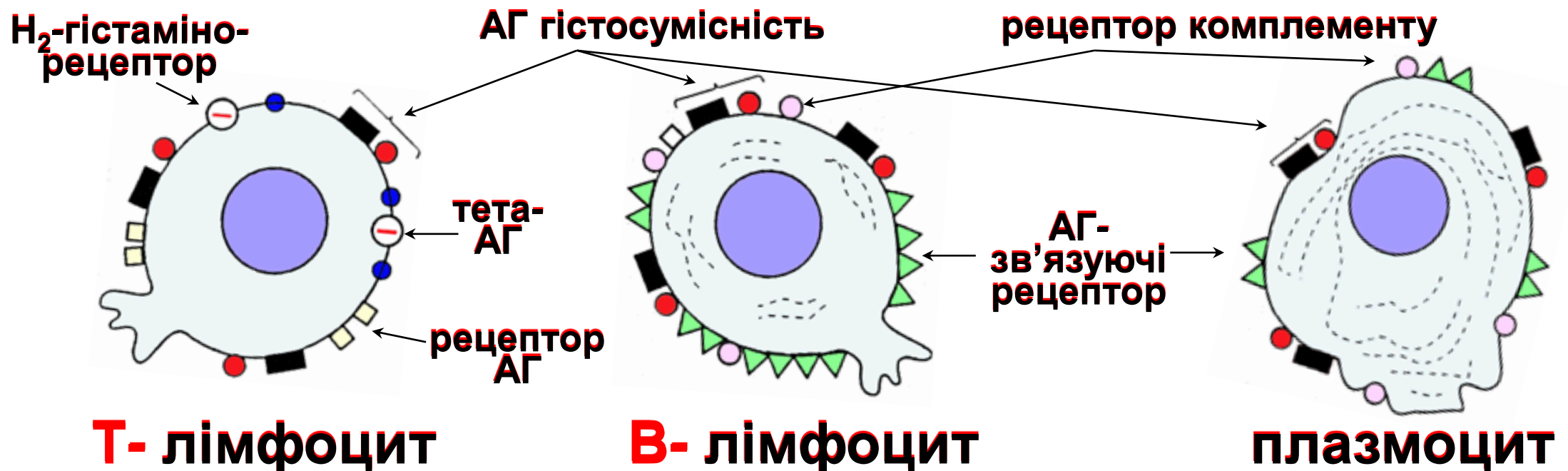
- ▶ **неспецифічний (вроджений, природний):**
  - ✓ механічні бар'єри (шкіра, слизові, секрети) і фізіологічні фактори (чихання, блювота тощо)
  - ✓ хімічні та біохімічні реакції, що пригнічують розвиток інфекції в організмі (лізоцим, лактопероксидаза, низька кислотність секретів тощо)
  - ✓ клітинний компонент: мононуклеарні фагоцити (моноцити, тканинні макрофаги), гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли), кілерні клітки – природні (натуральні, НК-клітини), звичайні кілерні (К-клітини), лімфокінактивовані кілерні (ЛАК-клітини)
  - ✓ гуморальний компонент: природні антитіла (АТ), система комплементу (група сироваткові білки для видалення позаклітинних форм патогену, що опосередковує реакції гуморального імунітету і фагоцитозу), білки (пропердин,  $\beta$ -лізин, лактоферин, інтерферони тощо)
- ▶ **специфічний (набутий, адаптаційний):**
  - ✓ клітинний компонент (система): Т-лімфоцити
  - ✓ гуморальний компонент (система): В-лімфоцити, плазматичні клітинки (плазмоцити) і продукovanі ними специфічні АТ (імуноглобуліни)

# СПЕЦИФІЧНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ

- ▶ **клітинний – Т-системою** – цитотоксична (кілерна) руйнація генетично відмінних клітин і тканин (трансплантантів, ракових, вірус-трансформованих клітин):
  - ✓ Т-система включає **тимус** (місце диференцювання кістковомозкових попередників Т-клітин), **субпопуляцій власне Т-клітин** (Т-хелпери/індуктори (CD4), Т-кілери/ супресори (CD8), **групу цитокінів, що ними продукуються**
  - ✓ **основні функції:** цитотоксична реакція (цитотоксичними Т-лімфоцитами (ЦТЛ; CD8 Т-клітинами); реакція гіперчутливості уповільненого типу (CD4 Т-клітинами запалення –  $T_H1$ ); реакція «трансплантат проти хазяїна» (CD8, CD4); реакція відторгнення трансплантата; а також імунологічна пам'ять, супресія або стимуляція В-клітин
- ▶ **гуморальна відповідь у вигляді продукції АТ (імуноглобулінів) – В-системою** – захист проти бактерій та їх токсинів:
  - ✓ В-лімфоцити (генерація в кістковому мозку) трансформуються в плазмоцити – активні продуценти АТ, що виконують функції: нейтралізація АГ, опсонізація (приєднання до АГ лігандів, що полегшують його фагоцитоз) бактерій, ↑ системи комплементу

# ЕФЕКТОРИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

ефектори	продукти, що секретуються
<b>Т-лімфоцити</b>	інтерлейкін-4 (ІЛ-4) в Т-хелперах; γ-інтерферон в Т-супресорах
<b>В-лімфоцити</b>	специфічні АТ класу М (IgM); ? інтерферон
<b>плазматична клітина</b> (з В-клітин)	специфічні АТ класів IgG, IgA, IgM, IgD або IgE; інтерферон



# ЦИТОКІНИ

ЦИТОКІНІ	властивості
<b>інтерферони</b> $\alpha$ (лейкоцитарний) і $\beta$ (фібробластний)	протівірусні і протипроліферативні (протипухлинні)
<b>інтерферон-<math>\gamma</math></b> (лімфоцитарний)	Імуномодулюючі ( $\uparrow$ макрофаги, всі види цитотоксичності; $\uparrow$ клітинний і автоімунітет, $\downarrow$ гуморальний); синергіст ФНП; слабе протівірусне
<b>інтерлейкін-1</b>	стимулює ендогенний піроген і рост кісткового мозку; медіатор запалення
<b>інтерлейкін-2</b>	-»- проліферацію Т-клетин та їх активацію в «кілерні клітини»
<b>інтерлейкін-3</b>	-»- ранні попередники в кістковому мозку; «мульти CSF»
<b>інтерлейкін-4</b>	-»- проліферацію АГ-активованих В- і Т- клетин
<b>інтерлейкін-5</b>	-»- проліферацію еозинофілів
<b>інтерлейкін-6</b>	-»- плазмоцити і ранні попередники кісткового мозку
<b>інтерлейкін-7</b>	-»- диференціацію ранніх клітинних попередників
<b>інтерлейкін-8</b>	фактор хемотаксису нейтрофілів
<b>інтерлейкін-9</b>	фактор росту базофілів
<b>інтерлейкін-10</b>	пригнічення імунної відповіді

# ЦИТОКІНИ

## ЦИТОКІНИ

## ВЛАСТИВОСТІ

фактори некрозу пухлин  
(ФНП, TNF)  
 $\alpha$  и  $\beta$

стимулятор цитотоксичності, ІЛ, гранулоцитів, ендогенних окислювачів, апоптозу пухлинних та ін. клітин; ендогенних пірогенів; фактору активації тромбоцитів, фіброгенезу;  $\uparrow$  гранулематозу,; кахексія  
 $\alpha$  - медіатор передімунної відповіді і септичного шоку;  $\beta$  - медіатор цитотоксичних лімфоцитів і гранулоцитів

колонієстимулюючий  
фактор гранулоцитів-  
макрофагів (GM-CSF)

стимулює проліферацію,  
диференціацію гранулоцитів,  
нейтрофільних моноцитів-  
макрофагів, еозинофілів

колонієстимулюючий  
фактор гранулоцитів  
(G-CSF)

стимулює проліферацію і  
диференціацію гранулоцитів

колонієстимулюючий  
фактор макрофагів  
(M-CSF)

стимулює проліферацію і  
диференціацію моноцитів-  
макрофагів

# ІМУНОФАРМАКОЛОГІЯ –

*медико-біологічна дисципліна, що вивчає взаємодію лікарських препаратів з імунною системою організму людини і тварин*

## види імунокорекції:

специфічна та неспецифічна

стимулююча

інфекції,  
пухлини

замісна

імуно-  
дефіцити

та, що  
пригнічує

алергія

# ІМУНОМОДУЛЯТОРИ –

*або імунокоригуючі засоби, препарати, які модулюють (стимулюють або пригнічують) реакції імунітету внаслідок впливу на імунокомпетентні клітини, процеси їх міграції або на взаємодії цих клітин та їх продуктів (лімфокіни, АТ) з відповідними мішенями*



**переважно  
імуностимулятори**



**переважно  
імуносупресанти**

**Феномен «маятника»** – протилежний вплив на імунітет одного й того ж препарату (азатиоприн, меркаптопурин, циклофосфамід, дактиномицин тощо)

**кінцевий ефект залежить від:**

- ✓ дози і схеми введення препарату
- ✓ вихідного імунного статусу
- ✓ генетичних особливостей організму
- ✓ біологічного виду (людина, дослідні тварини)

# КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОСУПРЕСАНТІВ (ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ)

- ▶ **антиметаболіти:** меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, бреквінар, алопуринол тощо
- ▶ **Алкілюючі речовини:** циклофосфамід, хлорбутин тощо
- ▶ **антибіотики:** циклоспорин А, такролімус (FK 506), рапаміцин, хлорамфенікол, протипухлинні (дактиноміцин, даунорубіцин, мітоміцин, блеоміцин) тощо
- ▶ **глюкокортикостероїди:** гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон тощо
- ▶ **антитіла:** антилімфоцитарний глобулін (АЛГ), антитимоцитарний глобулін (АТГ), моноклональні антитіла (ОКТ-3, зенапакс) тощо
- ▶ **НПЗЗ:** кислота ацетилсаліцилова, парацетамол, вольтарен тощо
- ▶ **похідні різних хімічних груп і рослинні алкалоїди:** вінкристин, вінбластин, аспарагіназа; лефлюномід, хлорохін тощо

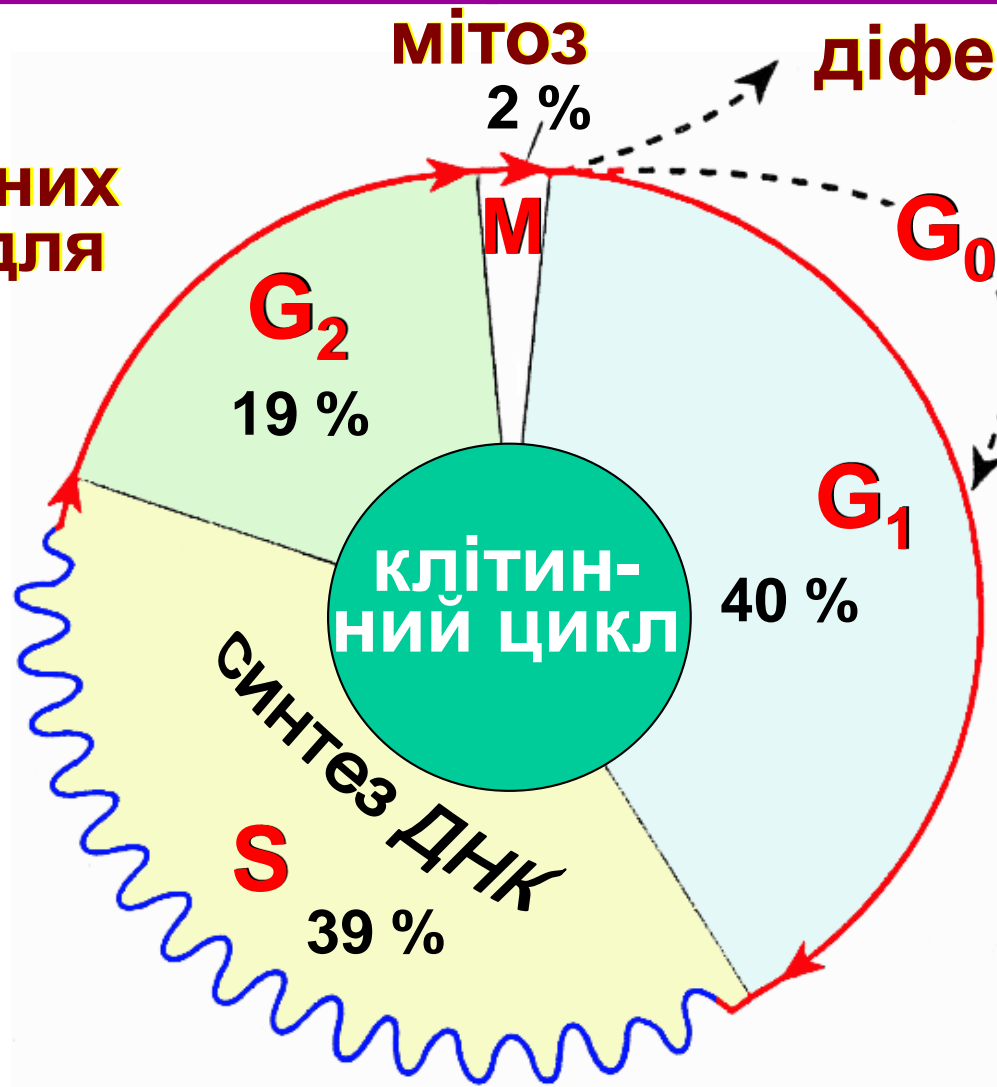


# МЕХАНІЗМ ДІЇ ІМУНОСУПРЕСАНТІВ

<b>ціклоспецифічні</b> (на пухлинні клітини, що проходять клітинний цикл)	<b>ціклонеспецифічні</b> (ліквідують здатність ракових клітин до поділу)
<b>антиметаболіти;</b> <b>алкалоїди; блеомицин</b>	<b>алкілюючі; антибіотики</b> (дактіноміцин, даунорубіцин)

**синтез клітинних компонентів для мітозу**

**реплікація генома ДНК**



**синтез клітинних компонентів, необхідних для синтезу ДНК**

# ІМУНОСУПРЕСАНТИ (ПРОТИПУХЛИННІ)

## алкілюючі з'єднання

допан, сарколізін, циклофосфан, мієлосан

## фармакодинаміка

- ✓ алкілування нуклеофільних центрів ДНК і РНК ⇒ порушення структури ДНК, синтезу ряду білків ⇒ **порушення життєдіяльності клітин**, здатності до їх поділу
- ✓ ціклонеспецифічні препарати, але клітини найбільш чутливі в пізній фазі G1 і фазі S клітинного циклу
- ✓ особливо виражений цитостатичний ефект щодо швидко проліферуючих клітин ⇒ **висока дозозалежна токсичність**:
  - кістковий мозок (↓ мієлопоеза);
  - ШКТ (виразки слизової, стоматит, ентерит);
  - гонади (вірилізація, гінекомастія, маткові кровотечі)
  - місцеві реакції (шкірно-навивні)
  - резистентність до препаратів

# ІМУНОСУПРЕСАНТИ (ПРОТИПУХЛИННІ)

## антиметаболіти

- аналоги фолієвої кислоти – метотрексат
- аналоги пуріна – меркаптопурін, фопурін
- аналоги піримідина - фторурацил, фторафур

### механізм дії

конкурентні антагоністи природних метаболітів (структурно подібні) ⇒ заміщають природні метаболіти ⇒ ДНК і РНК нездатні до функції, «летальний» синтез ⇒ ↓ ділення пухлинних клітин

## протиухлинні антибіотики

- актіноміцини – блеоміцином, дактіноміцин і ін.
- антрацікліни – доксорубіцин, рубоміцин і ін.

### механізм дії

- ✓ ↓ реплікації ДНК ⇒ порушення утворення РНК ⇒ порушення синтезу ферментних і ін. білків
- ✓ **цитостатичний, антибактеріальний**

# ІМУНОСУПРЕСАНТИ (ПРОТИПУХЛИННІ)

## алкалоїди

Барвінка (вінбластин, вінкристин); мандрагори або подофіліну (етопозид); пізньоцвіту (колхамін); тиса (паклітаксел)

## механізм дії

↓ утворення веретена поділу клітин пухлини, зв'язуючись з мікротубулярними білками ⇒  
**вибірково ↓ поділ пухлинних клітин на стадії мітозу (ціклоспеціфічні)**

## гормональні препарати і їх антагоністи

кортикостероїди (преднізолон), андрогени (тестостерон), естрогени (сінестрол, фосфестрол), гестагени (мегестрол), антиестрогени (тамоксифен, тореміфен), антиандрогени (флутамід)

## механізм дії

- ✓ **сприяють відновленню** порушеної гормональної регуляції функції клітин
- ✓ ↓ ділення клітин і сприяють їх **диференціюванню**

# ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ІМУНОСУПРЕСАНТІВ

захворювання	препарати
<b>автоімунні</b>	
ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура	преднизолон, винкристин, иногда меркаптопурин или азатиоприн, высокие дозы гамма-глобулина
автоімунна гемолітична анемія	преднизолон, циклофосфамид, меркаптопурин, азатиоприн
гострий гломерулонефрит	-»-
різноманітні «автореактивні» розлади	преднизолон, циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин
<b>ізоімунні</b>	
гемолітична анемія новонароджених	Rh0(D)-иммуноглобулин
<b>трансплантація органів</b>	
нирок	циклоспорин, азатиоприн, ОКТ3, АЛГ
серця	ОКТ3, дактиномицин, циклофосфамід
печінки	циклоспорин, преднізолон
кісткового мозку	АЛГ, опромінення, кістковий мозок донора тощо

# НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ІМУНОСУПРЕСАНТІВ

## ранні:

- порушення функцій кісткового мозку
- порушення функцій ШКТ
- схильність до інфекцій
- алергічні реакції

## відтерміновані:

- канцерогенність (цитостатики)
- порушення репродуктивної функції (10-70 %) і тератогенність
- затримка росту у дітей
- інші: синдром гіперпігментації, фіброз легень, геморагічні цистити, алопеція; гепатотоксичність (антиметаболіти), нейротоксичність (алкалоїди барвінка)

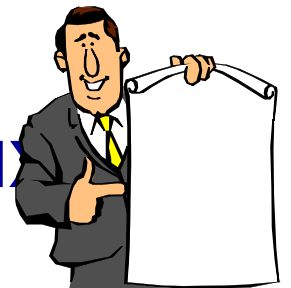


# **ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВОПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ**

- **раціональний вибір препаратів в залежності від типу і локалізації пухлини**
- **раціоналізація схем: застосування цитостатиків «пульсуючими» курсами кожні 3-4 тижні**
- **комбіноване застосування (одночасне або послідовне) цитостатиків з різних груп**
- **синхронізація мітотичних циклів клітин пухлини: після ціклонеспеціфічних підбір необхідних циклоспеціфічних препаратів**
- **включення в комбіновану терапію імуностимуляторів (інтерферони та ін.)**

# НЕДОЛІКИ СУЧАСНИХ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ

- як правило, забезпечують **тільки ремісію (10-40%)**, лише при деяких пухлинних захворюваннях можна досягти повного лікування
- особливо важко піддаються лікуванню солідні пухлини **з відносно повільним темпом зростання** (рак шлунка, підшлункової залози, печінки, товстого кишечника, бронхів, сечовивідних шляхів)
- **резистентність пухлинних клітин до препаратів**
- **мала вибірковість дії відносно пухлинних клітин**
- **виражені небажані ефекти, що погіршують якість життя хворого**



# КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ

## за походженням:

- **ендогенні та їх синтетичні аналоги:**
  - ✓ **препарати тимуса** (тималин, тимоген, тактивін, тимактид, вілозен, імунофан), **червоного кісткового мозку** (мієлопід), **плаценти** (екстракт плаценти)
  - ✓ **імуноглобуліни:** людський полівалентний імуноглобулін (інтраглобін)
  - ✓ **інтерферони:** людський імунний інтерферон-гамма, рекомбінантний інтерферон гамма (гаммаферон, імукін)
  - ✓ **інтерлейкіни:** рекомбінантний інтерлейкін-2 (пролейкін, ронколейкін), рекомбінантний інтерлейкін 1-бета (беталейкін)
  - ✓ **ростові фактори:** рекомбінантний людський гранулоцито-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (молграмостим)
  - ✓ **регуляторні пептиди:** тафцин, даларгін

# КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ

## за походженням (продовження):

● **рослинного походження та їх аналоги:**

адаптогени (препарати ехінацеї (імунал), елеутерококка, женьшеня, родіоли розжевої), інші (алоє, часник, фасоля, лук, червоний перець тощо)

● **бактеріального походження та їх аналоги:**

сироватки (БЦЖ та ін.), ліпополісахариди клітинної стінки (пірогенал, протидигіозан), екстракти (біостим), лізати (бронхомунал), поєднання рибосом і фракцій клітинної стінки (рибомуніл), дріжеві полісахариди (натрію нуклеїнат), пробіотики (лінекс)

● **синтетичні:** похідні імідазолу (дибазол), пурину і піримідину (метилурацил, пентоксил тощо)

● **інших класів:** препарати вітамінів С, А, Е; металів (цинку, мідді тощо)

# КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ

## за механізмом дії:

<i>група</i>	<i>препарати</i>
<b>переважно стимулюючі неспецифічні фактори захисту</b>	анаболічні нестероїдні (метилурацил, пентоксил тощо) і стероїдні структури, препарати вітамінів А, Е, С; рослинні
<b>переважно стимулюючі моноцити (макрофаги)</b>	нуклеїнат натрію, зимозан, сироватка (БЦЖ та ін.), пірогенал, продигіозан, біостим
<b>переважно стимулюючі Т-лімфоцити</b>	дибазол, тималін, тактивін, тимоген, препарати цинку, інтерлейкіни (ІЛ-2)
<b>переважно стимулюючі В-лімфоцити</b>	мислопід, тафцин, даларгін, тощо
<b>переважно стимулюючі NK і К-клітини</b>	інтерферони, протівірусні препарати (ізопрінозин), екстракт плаценти

# СТИМУЛЯТОРИ ЛЕЙКОПОЕЗА

мієлоидні фактори росту: філграстім (G-CSF, нейпоген), сарграмостім (GM-CSF), молграмостим (лейкомакс)

## фармакодинаміка

- ✓ мієлоїдні фактори росту: рекомбінантні людські гранулоцитарно-макрофагальні колонієстимулюючі чинники – G-CSF и GM-CSF ⇒ діючи на специфічні рецептори, проліферацію і диференціювання відповідних клітинних ліній

## показання до призначення

- ➡ лейкопенії різного генезу
- ➡ трансплантація кісткового мозку
- ➡ СПІД

## небажані ефекти

нечисленні; сарграмостім - болі в кістках, судоми, міалгії, синдром підвищеної проникності капілярів, алергічні реакції, тощо.

# ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ

- ▶ **первинні** (спадкові) імунодефіцити
- ▶ **вторинні** імунодефіцити (частіше Т-системи) **при:**
  - **вірусні** (кір, грип, епідемічний паротит, вірусні гепатити, СНІД), **бактеріальні** (лепра, холера, сифіліс, туберкульоз), **мікозні, протозойні** (малярія, токсоплазмоз, трипаносомоз, лейшманіоз) **захворюваннях, гельмінтозах**
  - **пухлинних лімфо-ретикулярного походження** (ретикулосаркома, лімфогранулематоз, мієлома, лимфосаркома, хронічний лімфолейкоз тощо)
  - **патологічних процесах, що супроводжуються гіпопротеїнемією** (захворювання нирок, опікова хвороба, цукровий діабет, хронічні гепатити, тяжкі травми, хронічний стрес та ін.)
  - **застосування ЛЗ** (імуносупресанти; засоби, що пригнічують ЦНС; антикоагулянти тощо), **алкоголю, іонізуючого опромінення**
  - **у новонароджених дітей і дітей 1-го року життя** (незрілість системи); **внаслідок старіння**

# ПРИНЦИПИ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

- ✓ застосовуються в комплексі з етіотропною і патогенетичною фармакотерапією
- ✓ необхідно оцінити характер і ступінь імунологічних порушень
- ✓ вибір препарату або комбінації з урахуванням спрямованості їх дії
- ✓ вибір оптимальної дози препарату, частоти прийому, шляхів введення, тривалості курсу хворого, статевих, нейроендокринних, генетичних особливостей, біологічних ритмів, супутньої патології тощо
- ✓ комбінують імунотропні препарати, що діють тільки на різноманітні елементи імунної системи

# ПРИНЦИПИ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

- ✓ врахування імунотропних ефектів супроводжувальної терапії
- ✓ врахування побічних ефектів, а також можливості зміни дії імуномодулятора у окремого хворого
- ✓ виразність клінічного ефекту ↑ у хворих в гострому періоді хвороби і за умов багаторазового введення
- ✓ не слід робити висновків щодо ефективності імунотерапії (необхідно від 30 діб до півроку і >)
- ✓ для повного одуження, ↓ частоти рецидивів і хронізації процесу необхідно своєчасне повторне імунологічне дослідження, а за необхідності – лікування
- ✓ ефективність імунотерапії ↑ за умов застосування з вітамінами, мікроелементами, адаптогенами, ентеросорбентами

# АЛЕРГІЯ –

**розвиток в організмі підвищеної аномальної чутливості, що викликана реакцією взаємодією антигенів з антитілами**

**Близько 10 % населення розвинутих країн страждає постійними алергічними захворюваннями; 50 % - мають хвилюподібні симптоми алергії**

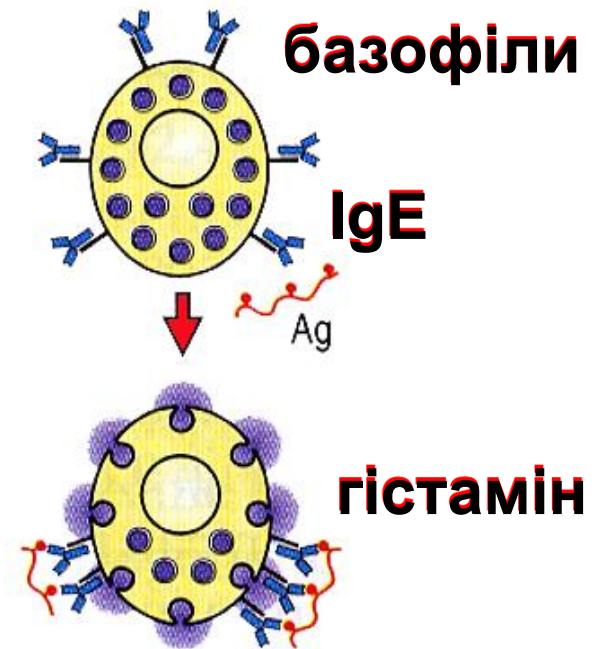


# КЛАСИФІКАЦІЯ АЛЕРГІЙ

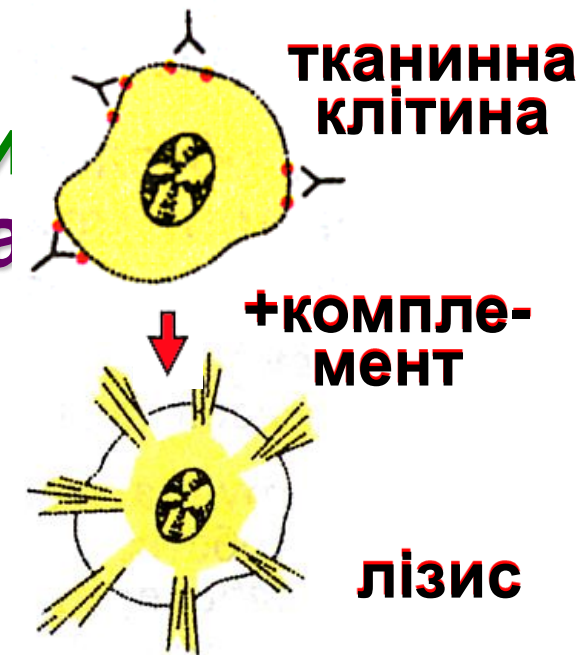
- реакції **НЕГАЙНОГО** типу – ГНТ (за 20-25 хв після впливу специфічного антигену): анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка, деякі види бронхіальної астми, сироваткова хвороба, полінози тощо
- реакції **УПОВІЛЬНЕНОГО** типу – ГУТ (за 24-48 год): алергічні реакції при інфекційних захворюваннях (туберкульоз, токсоплазмоз); трансплантація органів і тканин (переливання крові); контактний вплив на шкіру і слизові оболонки (контактні алергічні дерматити); харчова і медикаментозна алергія, укуси комах

# ТИПИ РЕАКЦІЙ ГПЕРЧУТЛИВОСТІ

**I тип** – реагіновий (негайний): гострі алергічні реакції, що обумовлені IgE (на укуси, пилок, харчі, ЛЗ): анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка, полінози, бронхіальна астма



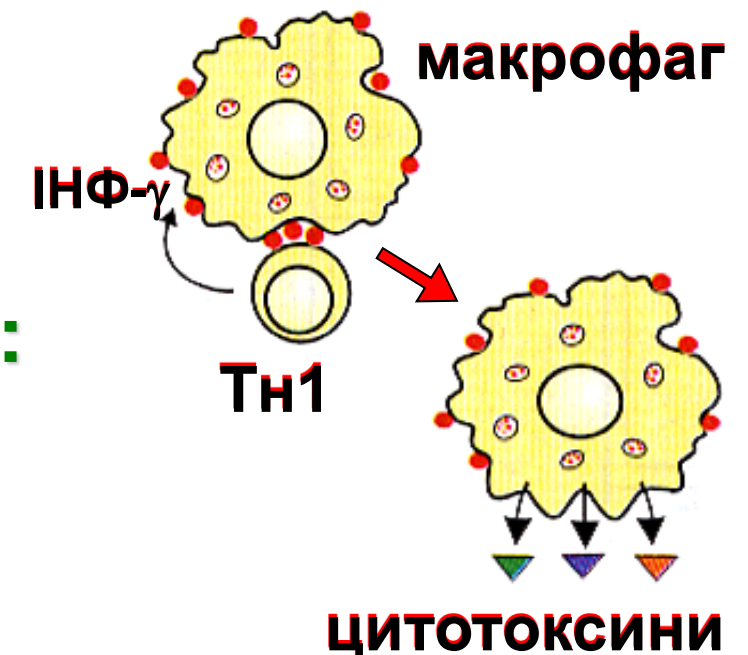
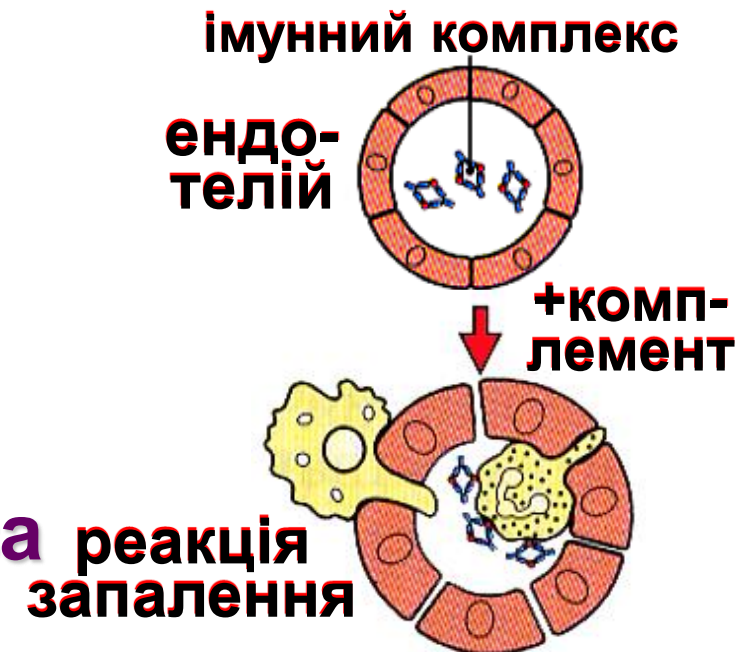
**II тип** – цитотоксичний: комплемент-залежна реакція ГНТ, що обумовлена IgG, який сорбований на клітинній поверхні (бактерії, віруси ЛЗ – антибіотики, тощо): автоімунна тромбоцитопенія, гемолітична анемія, гемолітична хвороба новонароджених при резус-конфлікті



# ТИПИ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

● **III тип – імунокомплексний:** реакція ГНТ, що обумовлена пошкодженням тканин імуноними комплексами (IgG+ екзогенний АГ) за участю комплементу і лізосомальних ферментів (віруси, бактерії, ЛЗ – сульфаніламіді тощо): сироваткова хвороба, реакція Артюса (на місці введення), гломерулонефрит, ревматоїдному артриті, СЧВ, тощо

● **IV тип – клітинний:** реакція ГУТ, опосередкована цитотоксинами, що виділяються сенсibilізованими Т-лімфоцитами (бактерії, вірусу та ін.): контактний дерматит, реакція відторгнення трансплантата, туберкульоз, тощо



# РОЛЬ МЕДІАТОРІВ АЛЕРГІЇ

Реакція	гіста- мін	МРС-А (лейко- тріє- ни)	серо- тонін	бра- дикі- нін	проста- глан- дин E <sub>2</sub>
бронхоспазм	++	+++	+	++	++
спазм кишечника	++	+	+	++	+
↑ проникності судин	+++	+	++	++	+
секреція залоз (бронхіальних, носоглотки)	++	0	0	+	0
розширення дрібних судин, ↓ АКТ	+++	0	звуже ння	+++	звуже ння

# ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЙ

1. **Попередження потрапляння**

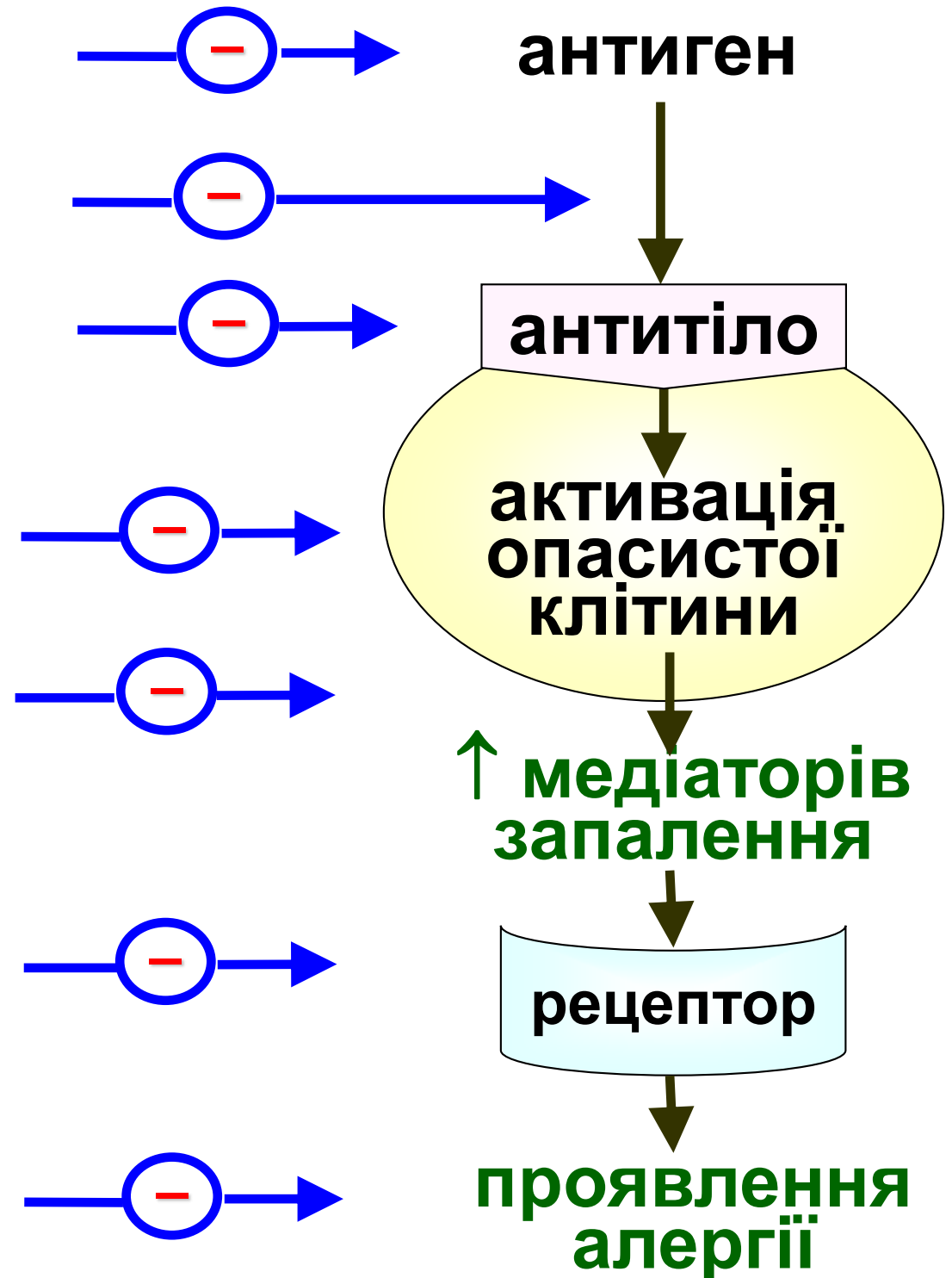
2. **Гіпосенсибілізація**

3. **↓ антитілоутворення**

4. **↓ активності клітини (↓ виділення факторів алергії)**

5. **Блокування рецепторів**

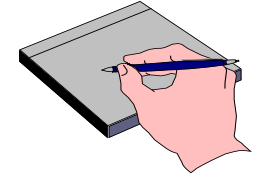
6. **Боротьба з проявами**



# ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ

● для лікування реакцій **НЕГАЙНОГО** типу:

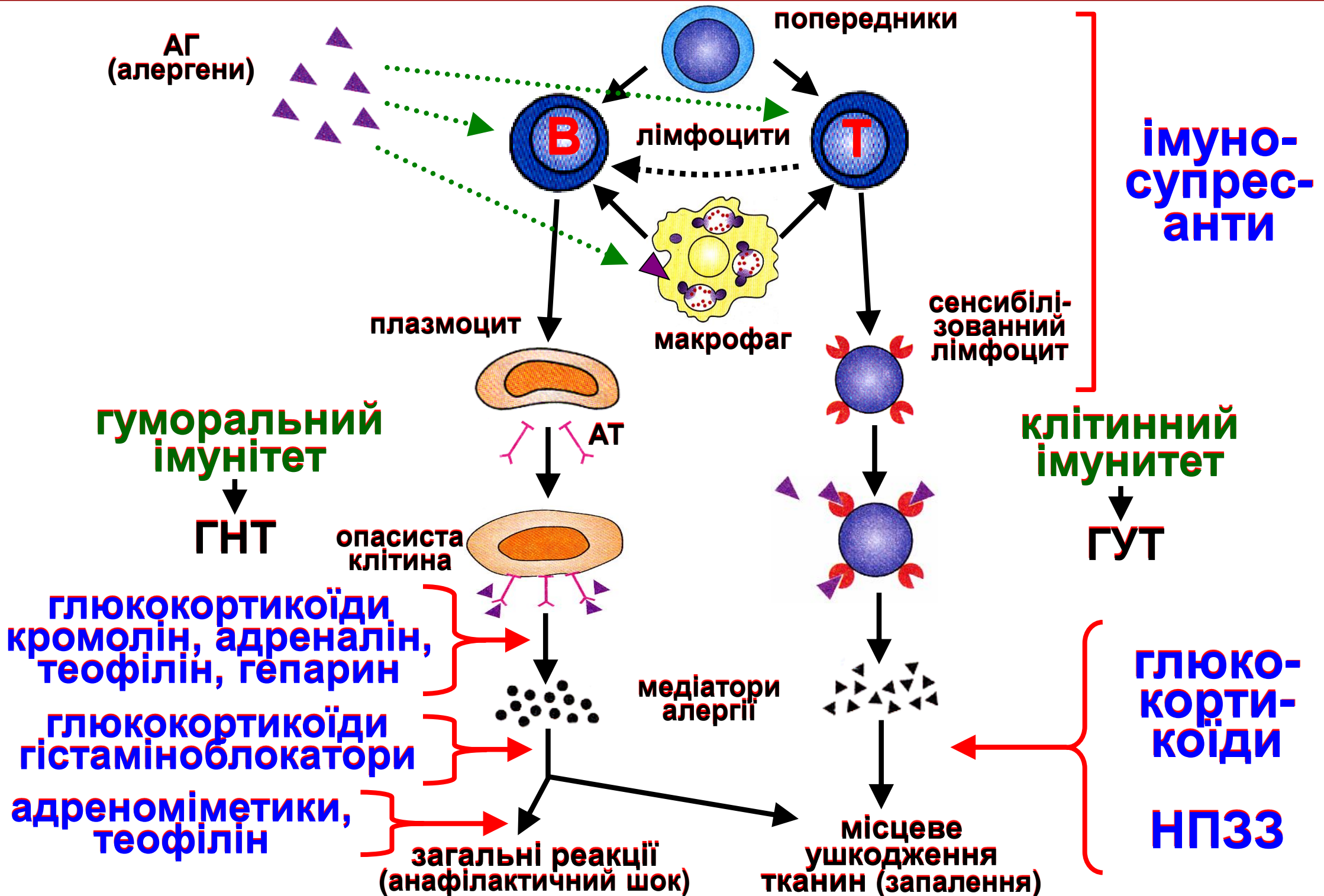
- **глюкокортикоїди**
- **антигістамінні:**
  - **стабілізатори опасистих клітин** – кетотифен, кромолін-натрію та ін.
  - **H<sub>1</sub>-гістаміноблокаторі** – димедрол, супрастин, тавегіл, діазолин та ін.
- **↓ проявів алергії (функціональні антагоністи алергій)** – адреноміметики, антагоністи лейкотрієнових рецепторів (зафірлукаст), спазмолітики (еуфілін)
- **↓ пошкодження тканин** – стероїдні і нестероїдні ПЗЗ



● для лікування реакцій **УПОВІЛЬНЕНОГО** типу:

- **імуносупресанти**
- **↓ пошкодження тканин** – засоби протизапальні стероїдні, нестероїдні і уповільненої дії (хінгамін, препарати золота, далсон та ін.)

# ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ



# ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ

## ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

### механізм протиалергічної дії

- ↓ вивільнення гістаміну, десенсибілізація  $H_1$ -рецепторів до медіаторів алергії
- + імуносупресивна і протизапальна дія

### показання до призначення

- ➡ негайна терапія важких алергічних реакцій (анафілактичний шок, набряк Квінке, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, сироваткова хвороба, астматичний статус та ін.) – **декілька днів у великих дозах!**
- ➡ систематичне лікування захворювань з алергічним компонентом (бронхіальна астма та ін.)

# ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ

## Стабілізатори опасистих клітин

**кромолін-натрію (інтал)** і на його основі препарати:  
**натрію недокроміл; кетотифен (задитен)**

## механізм протиалергічної дії

➡ ↓ синтезу і вивільнення з опасистих клітин  
гістаміну та ін. медіаторів алергії

## показання до призначення

- ✓ **кромолін-натрію:** ефект за 2-4 тижні прийому ⇒ для ↓ частоти нападів бронхіальної астми; попередження нападів бронхоспазму при бронхіальній астмі, астматичному бронхіті, та ін.;
- недокроміл натрію:** бронхіальна астма різного генезу (бронходилатуюча + протизапальна); **ОПТИКОМ:** алергічні захворювання очей; **ЛОМУЗОЛ:** -»- носа
- ✓ **кетотифен:** для лікування бронхіальної астми у дорослих і профілактики її нападів у дітей (+ гістаміноблокуючий + седативний ефекти)

# ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

рецептори	локалізація	ефекти збудження	блокатори:
<b>H<sub>1</sub></b>	гл.м'язи бронхів	↑ тонусу	<b>1 покоління</b> (димедрол дипразин діазолін супрастин тавегіл фенкарол) <b>2 і 3 покоління</b> (лоратидин цетеризин телфаст)
	кишечника	↑ тонусу	
	серце	↓ AV	
	судини	↓ артерії, ↑ вени	
	капіляри	↑ проникності	
	рецепція болю і свербіжу	↑	
	ЦНС	різноманітні	
<b>H<sub>2</sub></b>	залози шлунка	↑ секреції	<b>циметидин</b> <b>ранітидин</b> <b>фамотидин</b> <b>нізатидин</b>
	серце	+ іно- та хроно-	
	артерії	↓ тонусу	
	міометрій	розслаблення	
	ЦНС	↑ блювотного, ↓ судиннорухового	

# H<sub>1</sub>-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

## 1 покоління:

*діють на периферичні і центральні H<sub>1</sub>-гістамінорецептори, викликають седативний ефект, не мають додаткових протиалергічних ефектів*

- ➡ **етаноламіни:** дифенгідрамін (димедрол), клемастин (тавегіл)
- ➡ **фенотіазини:** прометазин (дипразин)
- ➡ **етилендіаміни:** хлоропірамін (супрастин)
- ➡ **алкіламіни:** диметинден (фенастил)
- ➡ **хінуклідини:** хіфенадин (фенкарол)
- ➡ **тетрагідрокарболіни:** мебгідролін (діазолин)
- ➡ **піперидини:** ципрогептадин (перитол), азатадин

## фармакодинаміка

- **протиалергічна:** конкурентна і обернена блокада H<sub>1</sub>-рецепторів (≈ всього 30%) ⇒ ↓ тонусу гладенької мускулатури бронхів, матки, кишечника, частково судин; ↓ проникності капілярів, гіперемія, свербіж

# H<sub>1</sub>-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

## фармакодинаміка 1 покоління



### додаткові ефекти:

- ✓ блокада M-холінорецепторів ⇒ **атропіноподібні ефекти** (сухість слизових, порушення сечовиділення і акомодації) ⇒ ефективність при неалергічних ринітах
- ✓ блокада центральних H<sub>1</sub>-рецепторів і M-холінорецепторів ⇒ **седативний і снодійний ефекти; протиблювотна і протипаркінсонічна дія**
- ✓ протисеротонінова і протидопамінова активність (перитол) ⇒ **протисвербіжна дія; депресивні ускладнення**
- ✓ блокада  $\alpha$ -адренорецепторів ⇒ ↓ АКТ
- ✓ **місцево анестезуюча дія** (блокада натрієвих каналів) – димедрол, дипразин
- ✓ **анальгетичний ефект** і потенціювання анальгетиків (блокада гістамінергічних і серотонінергічних ланцюгів ноцицептивних рефлексів)

# H<sub>1</sub>-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

## показання до застосування 1 покоління

**алергічні реакції** (гострі та на початкових стадіях): кропив'янка; анафілактичний шок, набряк Квінке; алергічний риніт (тривалість загострення < 2 тижнів); алергічні та псевдоалергічні реакції на ЛЗ (профілактика і лікування); харчові продукти; сироваткова хвороба

**ГРВІ, бронхіти** (за рахунок антихолінергічної дії "підсушуючий" ефект на слизові оболонки): супрастин, димедрол, фенірамин (+ парацетамол + аскорбінова кислота = фервекс), хлорфенірамін (+ парацетамол + аскорбінова кислота = антигрипін) та ін.

**корекція розладів сну** (↑ засинання, глибини та якості сну, ефект не > 7-8 днів): димедрол, дипразин

**для стимуляції апетиту:** перидитол

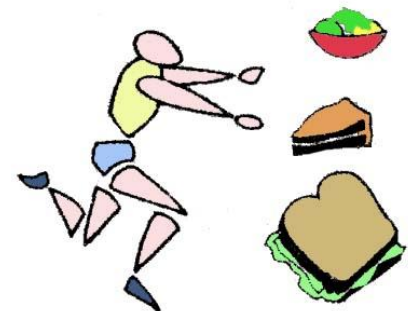
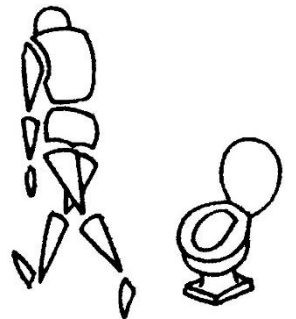
**морська, повітряна хвороба:** димедрол, дипразин

**потенціювання дії анальгетиків і місцевих анестетиків** (премедикація, компонент літичних сумішей): димедрол, дипразин

# H<sub>1</sub>-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

## небажані ефекти 1 покоління

- **седативний і снодійний ефекти** ⇒ порушення координації, ↓ уваги, потенціювання дії алкоголю і депресантів ЦНС; в токсичних дозах – збудження, судоми
- **депресивні ускладнення**
- **атропіноподібні ефекти:** сухість слизових, обстипація, розлади акомодації, тахікардія
- **аритмогенна дія** (хінідиноподібна дія на серце), ↓ АКТ
- **↑ апетиту, гастроінтестинальні розлади** (дипразин, димедрол)
- **тахіфілаксія** (к 7-12 дню)
- **алергічні реакції** за умов використання понад 7-10 днів



# H<sub>1</sub>-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

## 2 покоління

*діють на периферичні H<sub>1</sub>-гістамінорецептори, не спричиняють седативний ефект, мають додаткову протиалергічну дію*

- ➡ азатидинові: лоратадин (кларитин)
- ➡ піперазинові: цетиризин
- ➡ трипролідінові: акривастин
- ➡ оксипіперидинові: ебастин (кестин)
- ➡ імідазоліві: астемізол (гісманал)\*
- ➡ піперидинові: терфенадин (селдан)\*

## 3 покоління

- ➡ активний метаболіт терфенадину: фексофенадин (телфаст)

*\* - у зв'язку з кардіотоксичністю заборонені в багатьох країнах*



# H<sub>1</sub>-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

## переваги 2 і 3 поколінь

### ● протиалергічна дія:

- висока специфічність і спорідненість з H<sub>1</sub>-рецепторами
- + додаткові ефекти: стабілізація опасистих клітин; ↓ експресії молекул адгезії і індуковане еозинофілами виділення ІЛ-8, ГМ-КСФ і sICAM-1 з епітеліальних клітин, ↓ виразності алерген-індукованого бронхоспазму, ↓ явищ бронхіальної гіперреактивності
- Можливість використання високих доз, достатніх для купірування денних і нічних симптомів у хворих протягом періоду квіткування

### ● відсутність блокади інших типів рецепторів, особливо холінергічних

### ● відсутність тахіфілаксії

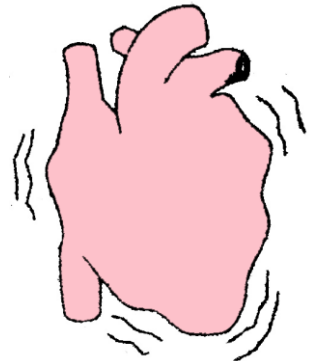
# H<sub>1</sub>-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

## переваги 2 і 3 поколінь

- **поліпшення фармакокінетики:**
  - **швидкий початок дії** (відсутність впливу їжі на абсорбцію)
  - **достатня тривалість ефекту** (до 24 год та більше)
  - **більш ліпофобні** ⇒ погано проникають крізь ГЕБ ⇒ **відсутність седативних ефектів**

## недоліки 2 покоління

- ➔ **ймовірність передозування внаслідок пригнічення метаболізму; фактори ризику** – захворювання печінки, гіперкаліємія; поєднання з макролідами, протигрибковими азолами, протиаритміками тощо
- ➔ **кардіотоксичність – фатальні аритмії** (терфенадин, астемізол)



# H<sub>1</sub>-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

## характеристика 2 і 3 поколінь

- потенційно седативні – цетиризин, лоратадин
- потенційно кардіотоксичні – терфенадин, астемізол, ебастин
- неседативні і некардіотоксичні – фексофенадин

## показання до застосування

➡ довготривала терапія алергічних захворювань, в генезі яких значну роль відіграють медіатори пізньої фази алергічного запалення:

- ✓ постійний алергічний риніт
- ✓ сезонний алергічний риніт (кон'юнктивіт) з тривалістю сезонних загострень > 2 тижні
- ✓ хронічна кропив'янка
- ✓ atopічний дерматит
- ✓ алергічний контактний дерматит
- ✓ ранній atopічний синдром у дітей



# H<sub>1</sub>-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

препарати	антигістамінна активність			седа- тив- ний	М- холіно- літи- чний	подразн юючий
	швидкіс ть	сила	триваліс ть, год			
<b>димедрол</b>	<b>ШВИДКО</b>	<b>++</b>	<b>3-5</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>+ (п/ш)</b>
<b>дипразин</b>	<b>-»-</b>	<b>++++</b>	<b>6-8</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+ (п/ш)</b>
<b>тавегіл</b>	<b>-»-</b>	<b>+++</b>	<b>8-12</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+ (п/ш)</b>
<b>супрастин</b>	<b>-»-</b>	<b>++</b>	<b>4-6</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+ (п/ш)</b>
<b>діазолін</b>	<b>ПОВІЛЬН О</b>	<b>++</b>	<b>&gt;24</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+ (per os)</b>
<b>фенкарол</b>	<b>-»-</b>	<b>++</b>	<b>6-8</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+ (per os)</b>
<b>лорати- дин</b>	<b>30 хв</b>	<b>++</b>	<b>24</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>фексофе- надин</b>	<b>30 хв</b>	<b>+++</b>	<b>24</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

# ФУНКЦІОНАЛЬНІ АНТАГОНІСТИ

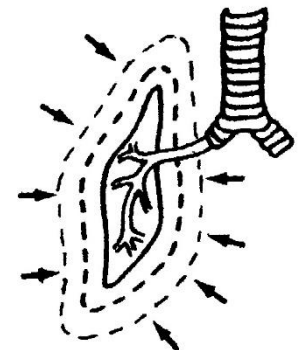
## адреноміметики

### механізм протиалергічної дії

- ➡ активація аденілатциклази і  $\uparrow$  рівня цАМФ в опасистій клітині і базофілах  $\Rightarrow$  кальцієві канали не відчиняються  $\Rightarrow$  **пригнічує** підвищення внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  і розвиток наступних реакцій
- ➡  $\downarrow$  системні прояви ГНТ ( $\downarrow$  спазм бронхів,  $\uparrow$  тонус судин,  $\uparrow$  діяльності серця)

### показання до призначення

- ✓ **адреналін:** анафілактичний шок
- ✓ **ефедрин, бета-адреноміметики:** купування і профілактика нападів бронхіальної астми



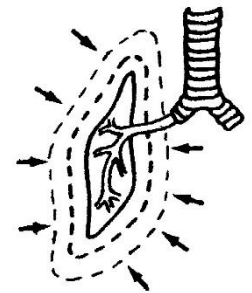
# ФУНКЦІОНАЛЬНІ АНТАГОНІСТИ

## КСАНТИНИ

**теофілін**, його водорозчинний препарат **амінофілін (еуфілін)**, та його пролонговані препарати **баміфілін**, **теофілін-ретард**, **теотард**, **дурофілін**, **тео-дур**, тощо

### механізм протиалергічної дії

- ➔ перешкоджає виходу гістаміну та інших медіаторів ГНТ з опасистих клітин
- ➔ ↓ системні прояви ГНТ (міотропний спазмолітик)
- ➔ тривалий прийом сприяє утворенню Т-супресорів, які пригнічують синтез IgE



### показання до застосування

- ✓ **теофілін**: ін'єкційно для купування астматичного статусу і нападів бронхіальної астми; в таблетках для профілактики нападів бронхіальної астми
- ✓ **пролонговані форми**: профілактика нічних нападів бронхіальної астми

# АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК –

системна генералізована алергічна реакція негайного типу на повторне введення алергену внаслідок швидкого та масивного IgE-опосередкованого виділення медіаторів з тканинних базофілів (опасистих клітин) і базофілів периферичної крові

## Серед ЛЗ викликають:

- ▶ **часто:** вакцини, сироватки, пеніциліни (біциліни – 10 %, бензилпеніцилін – 7 %), цефалоспорины, стрептоміцин (6 %), органопрепарати, місцеві анестетики (новокаїн – 6 %), тіамін (3 %), контрикал, неогемодез, реополіглюкін, поліглюкін, протаміну сульфат, рентгенконтрастні речовини
- ▶ **рідше:** сульфаніламід, тетрацикліни, полівітаміни, кокарбоксілаза, фолієва кислота, ціанокобаламін, кальцію хлорид, димедрол, гепарин, ПАСК, омнопон, промедол тощо

# АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК

## ТИПИ

- гемодинамічний (критичне ↓ АТ)
- асфіксичний (бронхоспазм, емфізема легень, набряк легень)
- абдомінальний (больовий синдром по типу гострого живота, колапс)
- церебральний (крововилив в головний мозок)
- тромбоемболічний (тромбози судин серця, головного мозку)

## ЛІКУВАННЯ

симптоматичне, спрямоване на усунення серцево-судинного колапсу, порушення дихання, внутрішнього дефіциту ОЦК, судом

# АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК –

## лікування

- **адреналіну гідрохлорид** 0,3-0,5 мл 0,1% р-ну п/ш в місце введення алергену з інтервалом в 5-15 хв під контролем АТ, сумарна доза – 2 мл
- **глюкокортикоїди у великих дозах!:** за можливості в/в болюсно, потім крапельно преднізолон до 100 мг, дексаметазон 40-80 мг, гідрокортизон 1000 мг на 300-500 мл 5% р-ну глюкози або фіз. р-ну + адреналін (0,1% р-ну 0,5-1 мл) або мезатон (1% р-ну 1 мл)
- **кальцію хлорид** в/в 10 мл 10% р-ну
- **протигістамінні препарати** (дипразин 2% р-ну 2-4 мл, супрастин 2% р-ну 2-4 мл, димедрол 1% р-ну 5 мл)
- за наявності показань:
  - ✓ бронхоспазм – **амінофілін** 24% р-ну 1-2 мл в/в або 2,4 % 10 мл в/м
  - ✓ **серцеві глікозиди** (дигоксин в/в 0,025% 1 мл в 20 мл фіз. р-ну)
  - ✓ набряк легень – **фуросемід** в/в або в/м 4 % р-ну 2 мл

