

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

СОСТАВИЛА

ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ

Кадырова Д.М.

- **Воспаление универсальная реакция организма на воздействие экзогенных и эндогенных повреждающих факторов – бактериальных, вирусных, паразитарных инфекций, а также аллергических, физических и химических агентов .**

- В воспалительном процессе выделяют три фазы: острое воспаление, иммунную реакцию и хроническое воспаление. Медиаторами острого воспаления являются: гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины, лейкотриены.
- Медиаторами хронического воспаления являются: интерлейкины 1,2,3, ФНО, ФАТ, GM-CSF стимулирующий колонии гранулоцитов-макрофагов.
- Повреждение клеток при воспалении затрагивает мембраны, и лейкоциты высвобождают лизосомальные ферменты. Далее из предшественников образуется арахидоновая кислота.

НАПРАВЛЕННОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ПВС

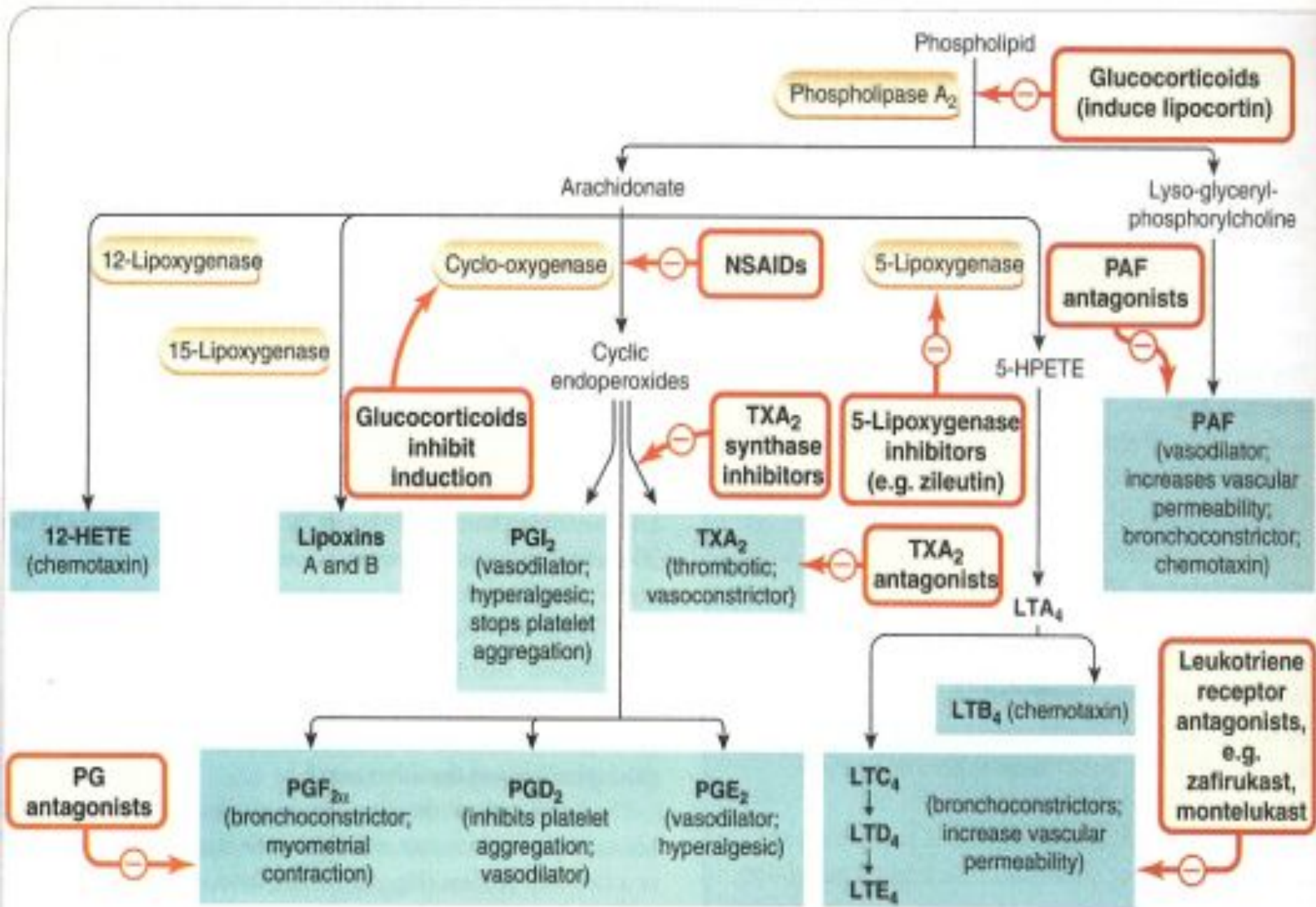
- ИНГИБИРОВАНИЕ ФОСФОЛИПАЗЫ А₂, КОТОРАЯ КОНТРОЛИРУЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ПГ, ТРОМБОКСАНА, ЛЕЙКОТРИЕНОВ И ФАТ
(ТАК ДЕЙСТВУЮТ ГК)
- ИНГИБИРОВАНИЕ ЦОГ, РЕГУЛИРУЮЩЕЙ БИОСИНТЕЗ ПГ (НЕСТЕРОИДНЫЕ ПВ)
- БЛОКАДА ПРОСТАНОИДНЫХ РЕЦЕПТОВ (АНТАГОНИСТ ТРОМБОКСАНА - СУЛОТРОБАН)

БЛОКАДА 5 - ЛИПОКСИГЕНЕЗЫ, УЧАСТВУЮЩЕЙ В ОБРАЗОВАНИИ ЛЕЙКОТРИЕНОВ (ЗИЛЕУТОН)

- БЛОКАДА ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ

(для ЛТД4 - ЗАФИРЛУКАСТ)

- БЛОКАДА ФАТ РЕЦЕПТРОВ



КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Неизбирательные ингибиторы
циклооксигеназы – 1 и –2 (ЦОГ 1+ЦОГ 2)

- Производные салициловой кислоты
Кислота ацетилсалициловая
- Производные анраниловой кислоты
Кислота мефенамовая, флуфенамовая
- Производные пиразолона
Бутадион
- Производные индолуксусной кислоты
Индометацин

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

- Производные фенилуксусной кислоты
Диклофенак-натрий
- Производные фенилпропионовой кислоты
Ибупрофен
- Производные нафтилпропионовой кислоты
Напроксен
- Оксикамы
Пироксикам

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

II. Избирательные ингибиторы цикло- оксигеназы-2 (ЦОГ-2)

- Мелоксикам
- Немисулид

Механизм противовоспалительного действия НПВС

- ↓ ЦОГ – 2 (↓ ПГ, ↓ ФАТ, ↓ Синтез лейкотриенов)
- Нарушение миграции клеток в очаг воспаления
- Антиоксидантный эффект
- ↓ Активность ферментов, участвующих в биосинтезе гистамина, брадикинина, серотонина
- ↓ Выделение БАВ
- ↓ Продукция АТФ
- ↓ Синтез коллагена

Механизм анальгезирующего действия

- ↓ ЦОГ – 1 и ЦОГ – 2 (синтез простагландинов и простациклина)
- ↓ Образования гистамина, серотонина, брадикинина.
- Уменьшение экссудации, ослабление механического давления на болевые рецепторы в тканях.

Механизм жаропонижающего действия.

- Угнетение синтеза ПГ E2 в ЦНС, ↓ влияние на центр терморегуляции
- Подавление синтеза эндогенных пирогенов в нейтрофилах, моноцитах, ретикулоцитах

Механизм антиагрегантного эффекта

- ↓ Тромбоксана А2

Механизм иммунодепрессивного эффекта

- Подавление активизации фактора транскрипции в Т – лимфоцитах (↓ синтез интерлейкинов – 1,6,8, интерферона, фактора некроз опухоли)
- Снижение проницаемости капилляров и затруднение контакта иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакта антител с субстратом

Выраженность противовоспалительного действия

- ИНДОМЕТАЦИН > ДИКЛОФЕНАК > ПИРОКСИКАМ > ФЕНИЛБУТАЗОН (БУТАДИОН) > НАПРОКСЕН > ИБУПРОФЕН > АНАЛЬГИН > АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Выраженность анальгетического действия

ДИКЛОФЕНАК > ИНДОМЕТАЦИН > АНАЛЬГИН
> ПИРОКСИКАМ > НАПРОКСЕН > ИБУПРОФЕН
> ФЕНИЛБУТАЗОН > АСПИРИН

Выраженность жаропонижающего действия

ДИКЛОФЕНАК > ПИРОКСИКАМ > АНАЛЬГИН

▣ ИНДОМЕТАЦИН > НАПРОКСЕН >

▣ ИБУПРОФЕН > ФЕНИЛБУТАЗОН > АСПИРИН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

- ГОЛОВНАЯ БОЛЬ (ВКЛЮЧАЯ МИГРЕНЬ), ЗУБНАЯ БОЛЬ.
- БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ УШИБАХ КОСТЕЙ, СУСТАВОВ, РАСТЯЖЕНИИ, РАЗРЫВЕ СВЯЗОК.
- НЕВРАЛГИЯ, МИОЗИТ (ВНУТРЬ И МЕСТНО)
- ОСТЕОАРТРОЗ (3-6 МЕСЯЦЕВ)

- РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
- ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ
- ПРОФИЛАКТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ (СТИМУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА)
- ДИСМЕНОРЕЯ

Побочные эффекты

Поражение ЖКТ:

- Диспептические расстройства – 30 - 40%;
- Эрозии и язвы желудка - 10 – 20 %;
- Кровотечения и перфорации ЖКТ – 2 – 5 %

- Способствуют дезорганизации желудочного сурфактанта
- Нарушают состав фосфолипидов, гликолипидов и гликопротеинов эпителиальных клеток.
- Индометацин стимулирует карбоангидразный механизм секреции соляной кислоты, вызывает гибель эпителия
- ↓ ЦОГ – 1, ↓ синтез простагландинов и простациклина

- **Сильное ульцерогенное действие оказывают пироксикам, индометацин, фенилбутазон (бутадион), кислота ацетилсалициловая**
- **Слабое – диклофенак, ибупрофен, напроксен наиболее безопасные препараты – ингибиторы ЦОГ – 2**

Побочные эффекты НПВС

II. Нефротоксичность:

- блокада синтеза простагландина E2 и простациклина в почках
(индометацин, фенилбутазон)
- прямое влияние на паренхиму почек
(интерстициальный нефрит - анальгин)

III. Гематотоксичность:

- апластическая анемия, агранулоцитоз (производные пиразолона);
- коагулопатия (↓ агрегацию тромбоцитов, умеренный антикоагулянный эффект – торможение синтеза протромбина в печени)

IV. Гепатотоксичность:

- изменение активности трансаминаз и других ферментов печени;**
- синдром Рейе (повреждение митохондрий печени под влиянием кислоты ацетилсалициловой и вирусных антигенов)**

Побочные эффекты НПВС

V. Нейротоксический эффект:

- Головная боль (отек мозга), головокружение, оглушенность, торможение рефлекторной деятельности (индометацин)

VI. Аллергические реакции:

- Сыпь, отек Квинке, анафилактический шок (пиразолоны)

VII. Бронхоспазм

- Чаще при приеме кислоты ацетилсалициловой (↓ синтеза простагландина E2 – эндогенный бронходилататор, ↑ лейкотриенов)

Побочные эффекты

VIII. При беременности

1. Продление сроков беременности и замедление течения родов - ↓ синтез ПГ E₂, F_{2α}
2. Тератогенный эффект (ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, напроксен)

Основные побочные эффекты НПВП

Препарат	Гематок.	Нейротоксич.	Ульцероген.	Гепатотоксичн	Нефро-токсич
Индометацин	+++	+++	++	+++	+++
Диклофенак	+	+	+	+	+
Напроксен	+	+	+	+	++
Пироксикам	+	+	+++	+	+
Ибупрофен	+	+	+	-	++
Салицилаты	+	+++	+++	+++	+
Бутадион	+++	+++	++	+++	+++

Диклофенак - натрий

- Лидер среди НПВП по соотношению клинической эффективности, частоте побочных реакции и стоимости.
 - Оказывает выраженное противовоспалительное и обезболивающее действия
 - Хорошо переносится

Избирательные ингибиторы ЦОГ-2

- Реже других НПВС вызывают гастродуоденальные нарушения.
- ↓ синтез простаглицлина, катализируемого ЦОГ-2
- Нарушает метаболизм простаноидов в почках, задерживают электролиты и воду
- Могут стать причиной инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии

Мелоксикам

- Некоторое избирательное действие в отношении ЦОГ-2
- Медленно выводится из организма (принимается 1 раз в сутки).
- Риск кумуляции и развития токсических эффектов у больных с заболеваниями почек.

Нимесулид

- Относительно селективный ингибитор ЦОГ-2.
- Не раздражает ткани (наименее выражены кислотные свойства)
- Не оказывает нефротоксического действия
- Антиоксидантная активность
- Подавляет активность фосфодиэстеразы IV типа и металлопротеаз (использование при аллергии на другие НПВС, при бронхиальной астме, менструальных и спастических болях, не оказывает разрушающего действия на суставные хрящи).

Препараты, используемые для базисной терапии ревматоидного артрита

■ Хингамин

- Стабилизирует клеточные мембраны
- Нарушает деление клеток,
- Препятствует возникновению сенсibilизированных лимфоцитов
- Тормозит продукцию ИЛ-2 и ИЛ-1.
- Влияет на пролиферацию фибробластов

Побочные эффекты хингамина

- Диспептические расстройства.
- Изменения цвета волос.
- Ретинопатия.

Препараты золота

■ Кризанол, ауронофин

- Откладываются в ревматоидной ткани суставов.
- Тормозят функцию макрофагов.
- Тормозят освобождение ИЛ-1 и ИЛ-2
- Снижают содержание ревматоидного фактора в плазме и уменьшают его повреждающее действие на ткани суставов

Применение препаратов золота

- Ревматический артрит.
- Псориатический артрит.

Побочные эффекты

- Нефропатия.
- Дерматит.
- Стоматит.
- Металлический вкус во рту.

Пеницилламин

- Связывает тяжелые металлы.
- Ликвидирует свободные радикалы кислорода.
- Тормозит Т-хелперную выработку ревматоидного фактора.
- Взаимодействует с ревматоидным фактором и разрушает его.
- Нарушает созревание коллагена.
- **Побочные эффекты пеницилламина**
- Нарушение кроветворения.

- Иммануил Кант, сравнивал аллергические болезни с «домашним сверчком, который сидит в мозгу и которого никто, кроме страдальца, не слышит».

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГНТ

■ I. СРЕДСТВА ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЮ БАВ

А) ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

ПРЕДНИЗОЛОН
БЕКЛОМЕТАЗОНА

ДИПРОПИОНАТ

Б) β – АДРЕНОМИМЕТИКИ

АДРЕНАЛИН,
САЛЬБУТАМОЛ,

ФЕНОТЕРОЛ,

САЛЬМЕТОРОЛ
ЭУФИЛЛИН, ТЕОПЕК

В) КСАНТИНЫ

Г) КРОМОЛИН – НАТРИЙ, КЕТОТИФЕН

Д) М – ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ
БРОМИД

ИПРАТРОПИУМ

II. КОНКУРЕНТНЫЕ АНТАГОНИСТЫ МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИИ

А) ПРОТИВОГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1 ПОКОЛЕНИЕ: ДИМЕДРОЛ, ДИАЗОЛИН

**2 ПОКОЛЕНИЕ: АСТЕМИЗОЛ, ЛОРАТАДИН
(КЛАРИТИН)**

3 ПОКОЛЕНИЕ: ФЕКСОФЕНАДИН (ТЕЛФАСТ)

Б) АНТИСЕРОТОНИНОВЫЕ ЦИПРОГЕПТАДИН

В) АНТИБРАДИКИНИНОВЫЕ ПАРМИДИН

Г) АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЗАФИРЛУКАСТ

III. СРЕДСТВА, УСТРАНЯЮЩИЕ ОБЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

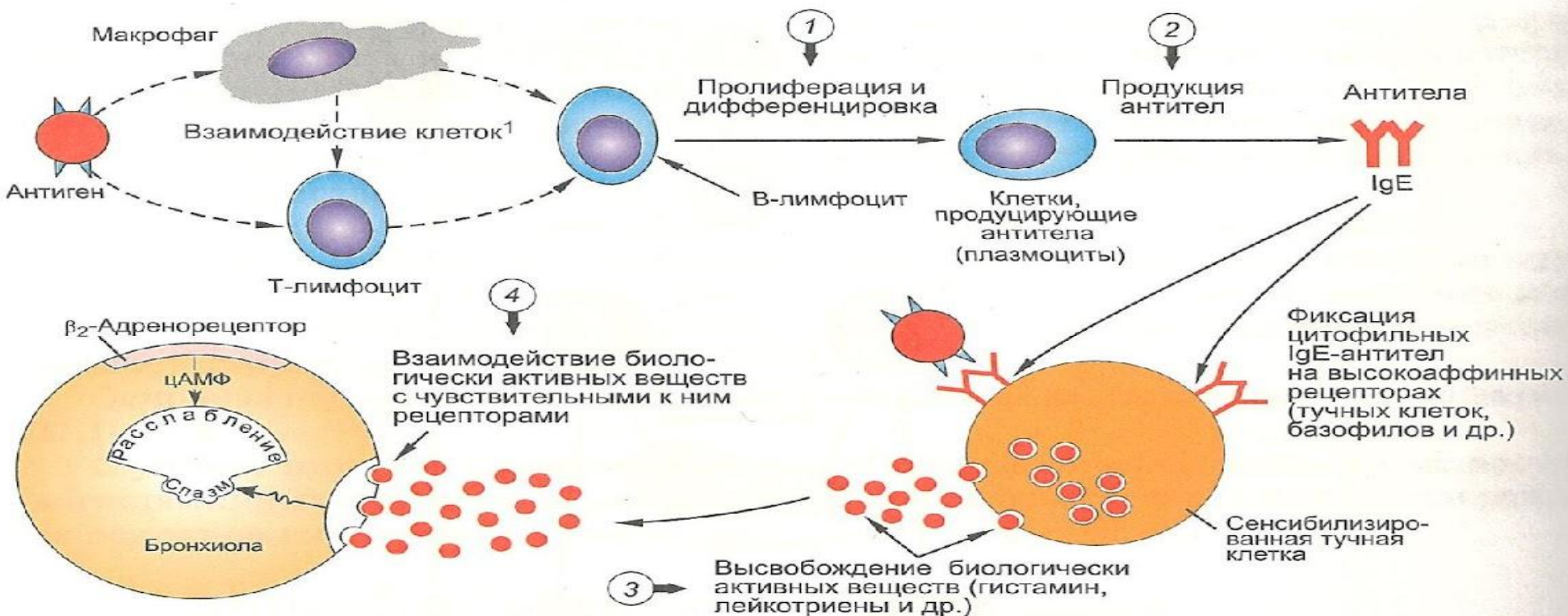
А) АДРЕНОМИМЕТИКИ

Б) БРОНХОЛИТИКИ МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

ЭУФИЛЛИН

**IV. СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ
ТКАНЕЙ**

Направленность действия лекарственных веществ при РГНТ



Механизм действия	Угнетение пролиферации В-лимфоцитов	Уменьшение продукции антител	Подавление высвобождения биологически активных веществ из тучных клеток	Блокада гистаминовых H_1 -рецепторов	Симптоматическое устранение тяжелых проявлений аллергических реакций немедленного типа (бронхоспазм, артериальная гипотензия)
Препараты	1	2	3	4	5
Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов				+	
Кромолин-натрий			+		
Глюкокортикоиды	+	+ (?)	+		+
Эуфиллин			+		+
Адреналин			+		+

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РГНТ

Глюкокортикостероиды

- Блокада фосфолипазы 2
- ↓ интерлейкина 2
- ↑ цАМФ
- ↓ высвобождение БАВ
- ↓ продуктов метаболизма арахидоновой кислоты
- ↓ кооперацию Т- и В-лимфоцитов
- ↓ пролиферацию фибробластов, антителообразование и иммунных комплексов
- восстановление реакции адренорецепторов на действия КА

Бета-адреномиметики

- ↑ цАМФ
- ↓ входу кальция внутри клетки и выброс БАВ
↑
- ↑ тонус сосудов, стимулируют деятельность сердца

КСАНТИНЫ

- Антагонисты аденозина
- ↓ выборождение БАВ
- ↑ количество катехоламинов
- ↑ Т-супрессоров
- ↓ синтез антител
- ↑ сократительную способность «истощенной» диафрагмальной мышцы

Стабилизаторы клеточных мембран

Кромолин-натрий

- ингибирует фосфодиэстеразу, ↑ **цАМФ**
- Уменьшает выделение БАВ
- Устраняет тахифилаксию к бета-адреномиметикам
- ↓ высвобождение ФАТ

Кетотифен

- H₁-гистаминоблокатор, ↑ гистаминазу
- ↓ поступления кальция в клетку,
↓ гистамина и ФАТ
- ↑ Т-супрессоров, активность бета-адренорецепторов
- легкое седативное и снотворное действия

Функциональная роль гистаминовых рецепторов

H1 рецепторлар	H2 рецепторлар
<ul style="list-style-type: none">•Повышение тонуса бронхов•Сокращение кишечника, матки•Расширение сосудов, кроме коронарных•Повышение проницаемости сосудов, отек ткани•Участие в рецепции боли и зуда•Передача импульсов в вестибулярных ядрах, неспецифическая активация коры мозга и др.	<ul style="list-style-type: none">•Секреция желудочных желез•Расширение сосудов, в том числе коронарных•Тахикардия•Торможение высвобождения гистамина из тучных клеток и функции Т – лимфоцитов и др.

Сравнительная характеристика H1 – антигистаминных препаратов

Препараты	Антигистаминная активность		Седативный эффект	M – холинолитическая активность
	Сила действия	Длительность действия, ч		
Препараты I поколения				
Димедрол (дифенгидрамин)	++	3-5	++	++
Дипразин (пипольфен, прометазин)	+++	6-8	+++	+++
Супрастин (хлоропиламин)	+++	4-6	+	+
Тавегил (клемастин)	+++	8-12	+	+
Диазолин (мебгидролин)	+	24	-	-
Фенкарол (квифенадин)	++	4-6	-	-

Терфенадин (гистадин) Астемизол (гистамал) Кларитин (лоратадин)

Препараты	Антигистаминная активность		Седативный эффект	М-холинолитическая активность
	Сила действия	Длительность действия, ч		
Препараты II поколения				
Терфенадин (гистадин)	+++	12	-	-
Астемизол (гистамал)	+++	24	-	-
Кларитин (лоратадин)	+++	24	-	-

Преимущества антигистаминных препаратов II и III поколений:

- Не проникают через ГЭБ
- Отсутствие M – холиноблокирующего эффекта
- Длительное действие
- Не взаимодействуют с препаратами угнетающего типа действия
- Оказывают противовоспалительное действие
- Препятствуют выделению БАВ
- Отсутствие седативного и снотворного эффектов
- Медленное привыкание