



ФАРМАКОКОРРЕКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И АЛЛЕРГИИ

кафедра фармакологии

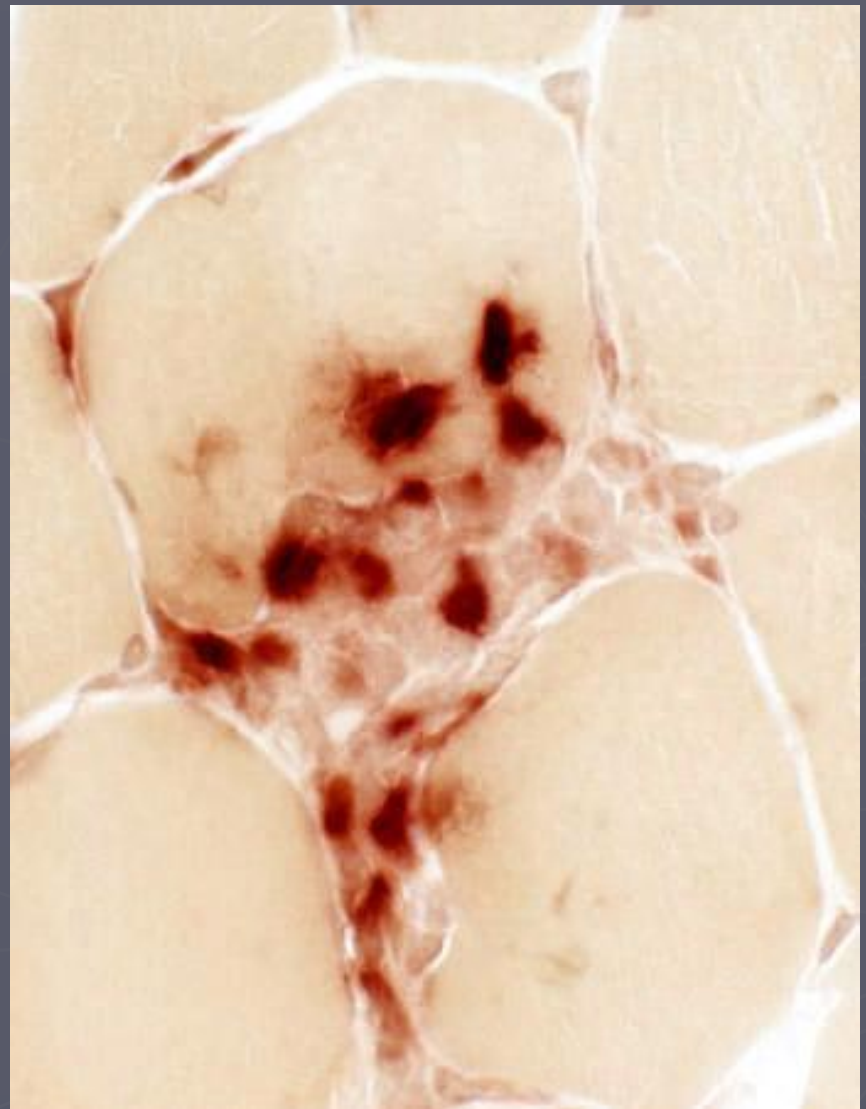
Лектор: зав.каф., проф. С.Ю. Штрыголь

Воспаление – это возникшая в ходе эволюции реакция живых тканей на повреждение, состоящая из сложных изменений сосудистого русла, системы крови и соединительной ткани, которые направлены в конечном итоге на изоляцию и устранение повреждающего агента и восстановление (или замещение) поврежденных тканей.

В патогенезе воспаления различают три стадии: альтерацию, экссудацию и пролиферацию.



Общими признаками воспаления являются гиперемия, припухлость, повышение температуры, боль.



Воспаление начинается с повреждения клетки — альтерации. Альтерация - сигнал для клеток и тканей о неблагополучии и одновременно с повреждением включает ряд механизмов, направленных на то, чтобы снизить интенсивность повреждения, локализовать его и восполнить возникший дефект.

Экссудация — это выход жидкой части крови, электролитов, белков и клеток через сосудистую стенку в воспаленную ткань.

Экссудат - жидкость, накапливающаяся во внесосудистом пространстве при воспалении в результате изменения свойств сосудов. Она либо пропитывает воспаленную ткань, либо сосредотачивается в какой-либо полости.

Пролиферация — это процесс размножения клеток соединительной ткани.





Классификация НПВС

Производные:

Салициловой кислоты	Фенилпропионовой и фенилуксусной кислоты	Пиразолона и индолуксусной* кислоты
Ацетилсалициловая кислота (АСК) Ацетилсалицилат лизина	Кетопрофен Диклофенак натрия Ибупрофен	Фенилбутазон Индометацин*
Оксикамы	Коксибы	Комбинированные и другие* препараты
Мелоксикам Пироксикам	Целекоксиб Рофекоксиб	Реопирин Нимесулид* Сиган

Фармакологическое «лицо» НПВС

Противовоспалительное действие

Диклофенак (Д) > Пироксикам (П) ≥ Индометацин (И) > Мелоксикам (М) > Кетопрофен (К) > Фенилбутазон (Ф) = Ибупрофен (Иб) > Ацетилсалициловая кислота (АСК)

Анальгезирующее действие

Д > И > П > Иб > ≥ АСК ≥ Ф

Жаропонижающее действие

Д > П > И > Иб > АСК = Ф

Ульцерогенное действие

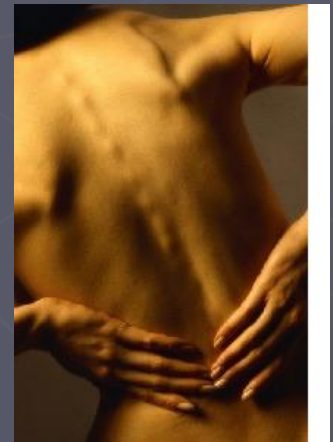
И > АСК > Ф > П > Д > Иб

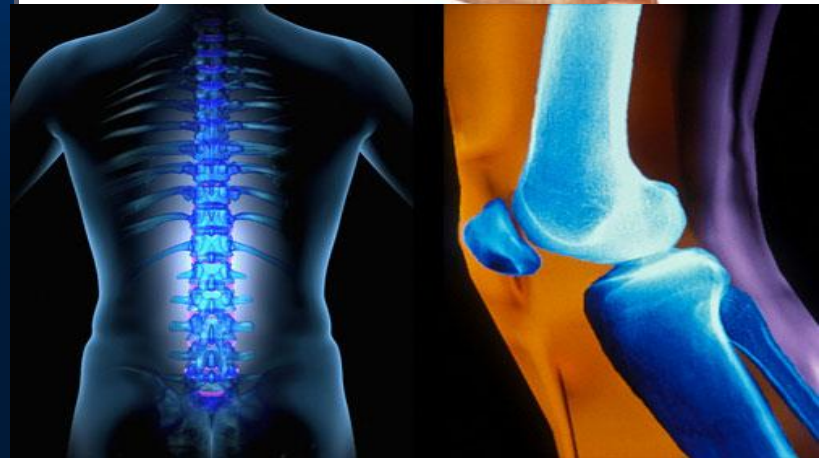


Фармакологическая характеристика НПВС

Фармакодинамика (эффекты) → Показания к применению

Противовоспалительный	Коллагенозы (ревматизм, артриты, остеохондроз и др.)
Анальгезирующий	Боли: головная, суставная, мышечная, зубная, невралгии, ушибы и др.
Жаропонижающий	Гипертермия
Антиагрегантный	Профилактика тромбозов, тромбофлебит, нарушение мозгового кровообращения, ИБС, атеросклероз





Побочные эффекты → Противопоказания

Ульцерогенный эффект	ЯБ, гастриты
Аллергические реакции	БА, аллергический бронхит
Кровотечения	Кровотечения

Лекарственная язва желудка

Лекарственная язва желудка.
При биопсии обнаружен рак.



Глоссарий

Аллергия – (*allos* - иной, другой, *ergon* - работа, действие) это состояние патологически повышенной реакции организма на вещества антигенной или гаптенной природы, связанной с перестройкой иммунной системы и сопровождающееся расстройством функций органов-мишеней.

Аллергия –это необычная реакция организма на обычные вещества

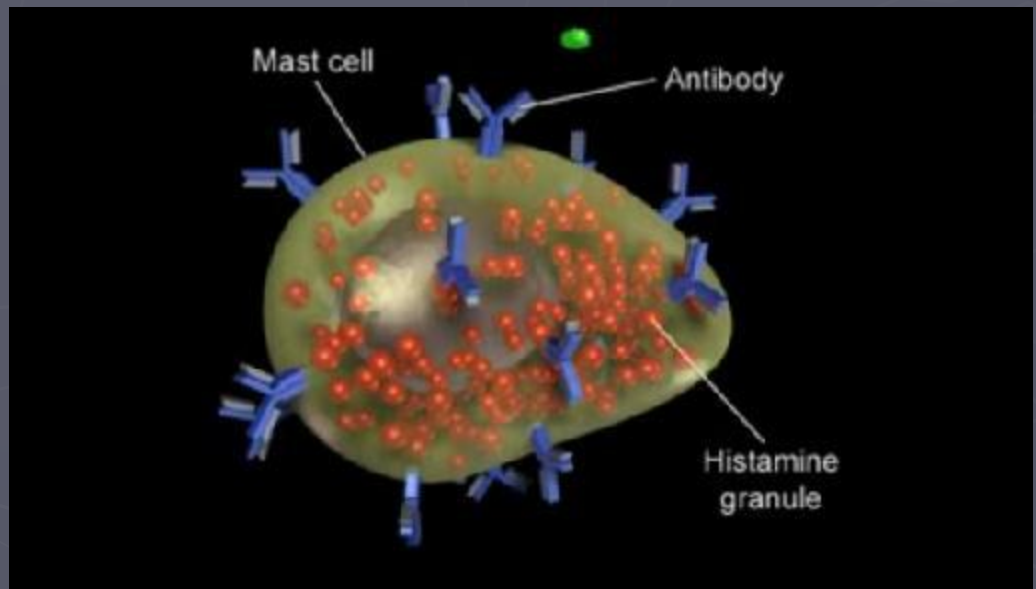
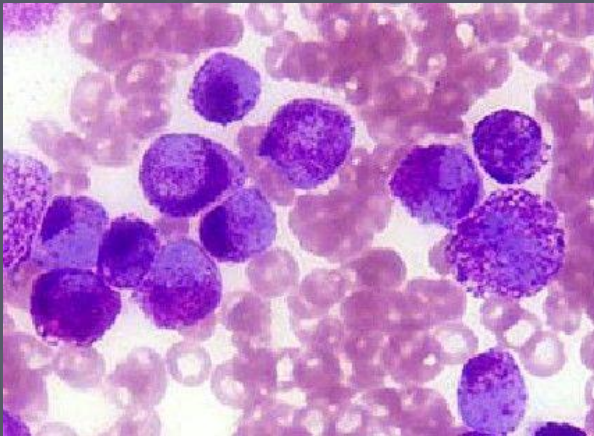
Гаптен - неполный аллерген, вещество не способное вызвать синтез антител (напр. лекарственные средства небелковой природы)

Антиген - (от анти... и греч. *génos* — рождение, происхождение), высокомолекулярные коллоидные вещества, которые при введении в организм вызывают образование специфических, реагирующих с ним антител.

Антитела - белки, относящиеся к иммуноглобулинам (гамма-глобулинам), образующиеся при попадании в организм чужеродных веществ - антигенов, и обладающие способностью избирательно соединяться с теми же антигенами или сходными с ними по строению веществами, вызывая тем самым иммунный ответ организма.

Глоссарий

- ▶ **Сенсибилизация** – первичный контакт организма с аллергеном.
- ▶ **Тучные клетки (mast cell, mastocyt)** – клетки соединительной ткани, в больших количествах содержащиеся в лимфатических узлах, селезенке и костном мозге. Участвуют в процессах воспаления, свертывания крови, инициирования аллергических реакций и др.



Термин «**АЛЛЕРГИЯ**» впервые ввел австрийский врач Пирке (С.Pirquet) в 1906 году.

- ▶ Алергические заболевания (АЗ) занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний
- ▶ У 20% населения Европы имеются проявления различных аллергических реакций, а в некоторых экологически неблагоприятных регионах – у 40-50% людей
- ▶ По прогноза Европейской комиссии по алергологии, уже в 2015 г. аллергией может страдать второй житель планеты
- ▶ Среди **побочных эффектов ЛС** (особенно антибиотиков, вакцин и сывороток, витаминных препаратов) наиболее частыми являются аллергические реакции.



Что общего между иммунитетом и аллергией?

Объединяет иммунитет и аллергию принципиальная однотипность механизмов развития реакции.

Грань между ними – повреждение, вызываемое иммунным механизмом.

Реакция на антиген без повреждения –
ИММУНИТЕТ

Реакция на антиген с повреждением –
аллергия

Классификация аллергических реакций

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ



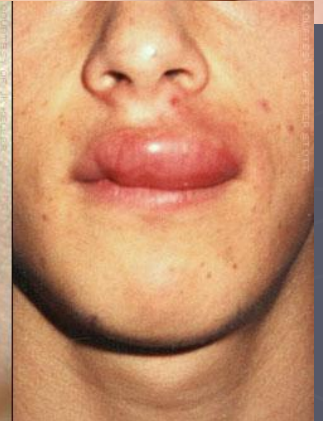
НЕМЕДЛЕННОГО
ТИПА

(АРНТ)



ЗАМЕДЛЕННОГО
ТИПА

(АРЗТ)



Сравнительная характеристика типов аллергических реакций

Тип реакции	АРНТ	АРЗТ
Скорость развития	Развиваются быстро (минуты) после поступления АГ в сенсibilизированный организм	Развиваются медленно (часы, сутки) после поступления АГ в сенсibilизированный организм
Продолжительность	Длятся несколько часов	Длятся от нескольких суток до нескольких месяцев
Клинические формы или Основные показания к применению ПАС	Крапивница, отек Квинке, поллинозы (сенная лихорадка), бронхиальная астма, сывороточная болезнь, анафилактический шок. Возможна терапия с применением безрецептурных ПАС.	Аутоиммунные заболевания, реакции отторжения трансплантата, контактные дерматиты, экзема и др. Терапия только рецептурными ПАС!

Классификация ПАС по силе противоаллергического действия

Самые сильные:

- ▶ Иммунодепрессанты,
- ▶ Глюкокортикостероиды

Сильные:

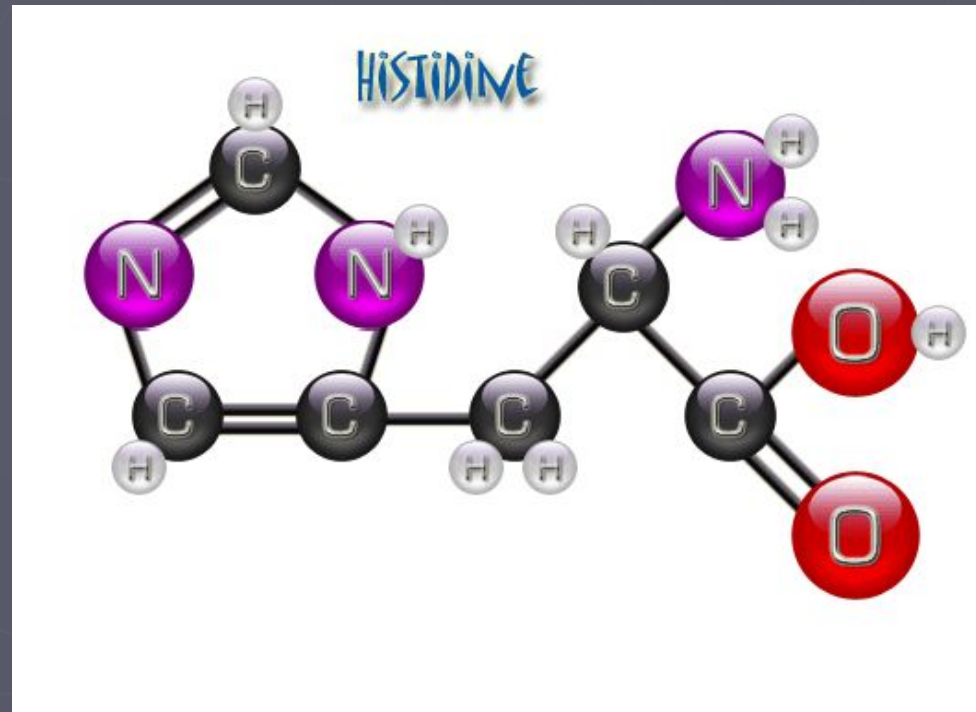
- ▶ Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов
- ▶ Блокаторы серотониновых рецепторов
- ▶ Ингибиторы синтеза лейкотриенов
- ▶ Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Слабые:

- ▶ Стабилизаторы мембран тучных клеток
- ▶ Блокаторы пуринаргических P₁-рецепторов

Гистамин - один из главных «героев» и основных медиаторов на поле аллергического сражения

Гистамин –
естественный амин,
синтезируемый из
гистидина и
находящийся в тучных
клетках (90%) и
базофилах (10%) в
неактивной связанной
форме



Первое поколение

Неселективные блокаторы гистаминовых рецепторов H₁+H₂

ЭТАНОЛАМИНЫ	
<i>Дифенгидрамин</i> Димедрол	<i>Дименгидринат</i> Авиамарин, Дедалон (противоукачив.)
<i>Клемастин</i> Тавегил	<i>Доксиламин</i> Донормил, Сондокс (гипнотик)
Комбинированные	Димекс сироп: <ul style="list-style-type: none">▶ дифенгидрамин,▶ аммония хлорид,▶ натрия цитрат,▶ кислота лимонная,▶ ментол

Первое поколение

Неселективные блокаторы гистаминовых рецепторов H1+H2

ЭТИЛЕНДИАМИНЫ	<i>Хлоропирамин</i> Супрастин, Супрагистим
ФЕНОТИАЗИНЫ	<i>Прометазин</i> Дипразин, Пипольфен
ПИПЕРАЗИНЫ • Не используются как противоаллергические • средства	<i>Гидроксизин*</i> Атаракс (анксиолитик) <i>Меклозин</i> Бонин (противорвотн.)
ПИПЕРИДИНЫ	<i>Ципрогептадин</i> Перитол <i>Димебон</i> <i>Кетотифен</i> (Задитен)

Первое поколение

Неселективные блокаторы гистаминовых рецепторов H1+H2

ФТАЛАЗИНОНЫ	<i>Азеластин</i> Аллергодил
АЛКИЛАМИНЫ	<i>Диметинден</i> Фенистил
ПИРИДОИНДОЛЫ	<i>Мебгидролин</i> Диазолин
ХИНУКЛИДИНЫ	<i>Хифенадин</i> Фенкарол <i>Сехифенадин</i> Гистафен



Второе и третье поколения

Селективные блокаторы гистаминовых рецепторов H₁

КЛАССЫ	ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ	ТРЕТЬЕ ПОКОЛЕНИЕ
ПИПЕРАЗИНЫ	<i>Цетиризин</i> Аллертек, Аналергин, Зиртек, Зодак Летизен, Парлазин Цетрин	<i>Левоцетиризин</i> Ксизал, Алерон
ПИПЕРИДИНЫ	<i>Лоратадин</i> Агистам, Алерик, Кларитин, Кларидол, Лорано, Лоризан, Элорин <i>Терфенадин</i> Трексил	<i>Дезлоратадин</i> Эриус <i>Фексофенадин</i> Алтива, Алфаст, Телфаст, Фексофаст

Второе и третье поколения

Селективные блокаторы гистаминовых рецепторов H₁

КЛАССЫ	ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ	ТРЕТЬЕ ПОКОЛЕНИЕ
ТРИПРОЛИДИНЫ	<i>Астемизол</i> Гисманал, Гисталонг	<i>Норастемизол</i> Сепракор



Телфаст аллергии шансов не даст!
Фексофенадин

Первый антигистаминный препарат III поколения

- Быстро и эффективно устраняет симптомы аллергического ринита и крапивницы
- Полное отсутствие седативного эффекта
- Возможно сочетание с другими лекарственными средствами и алкоголем

Авентис Фарма: Киев, ул. Голубинская, 4
тел.: (044) 450-60-30, www.aventis.com



Фармакологические эффекты

- ▶ Противоаллергический
- ▶ Противозудный
- ▶ Противовоспалительный
- ▶ Бронхолитический
- ▶ Противорвотный
- ▶ Противоукачивающий
- ▶ Седативный, снотворный
- ▶ Потенцирующий (усиливает эффекты ЛС, угнет. ЦНС, алкоголь, местные анестетики)
- ▶ Ускорение роста, повышение веса (высвобождение СТГ) - ципрогептадин

Сравнительная характеристика поколений

Препараты I поколения

Неизбирательно блокируют рецепторы гистамина (HR1+HR2), обладают **большим** спектром побочных эффектов, т.к. проникают через ГЭБ и влияют на другие медиаторные системы (седация, нарушение концентрации внимания, сухость во рту), действуют быстро, но кратковременно, возможно **привыкание** при длительном применении.

Препараты II и III поколения

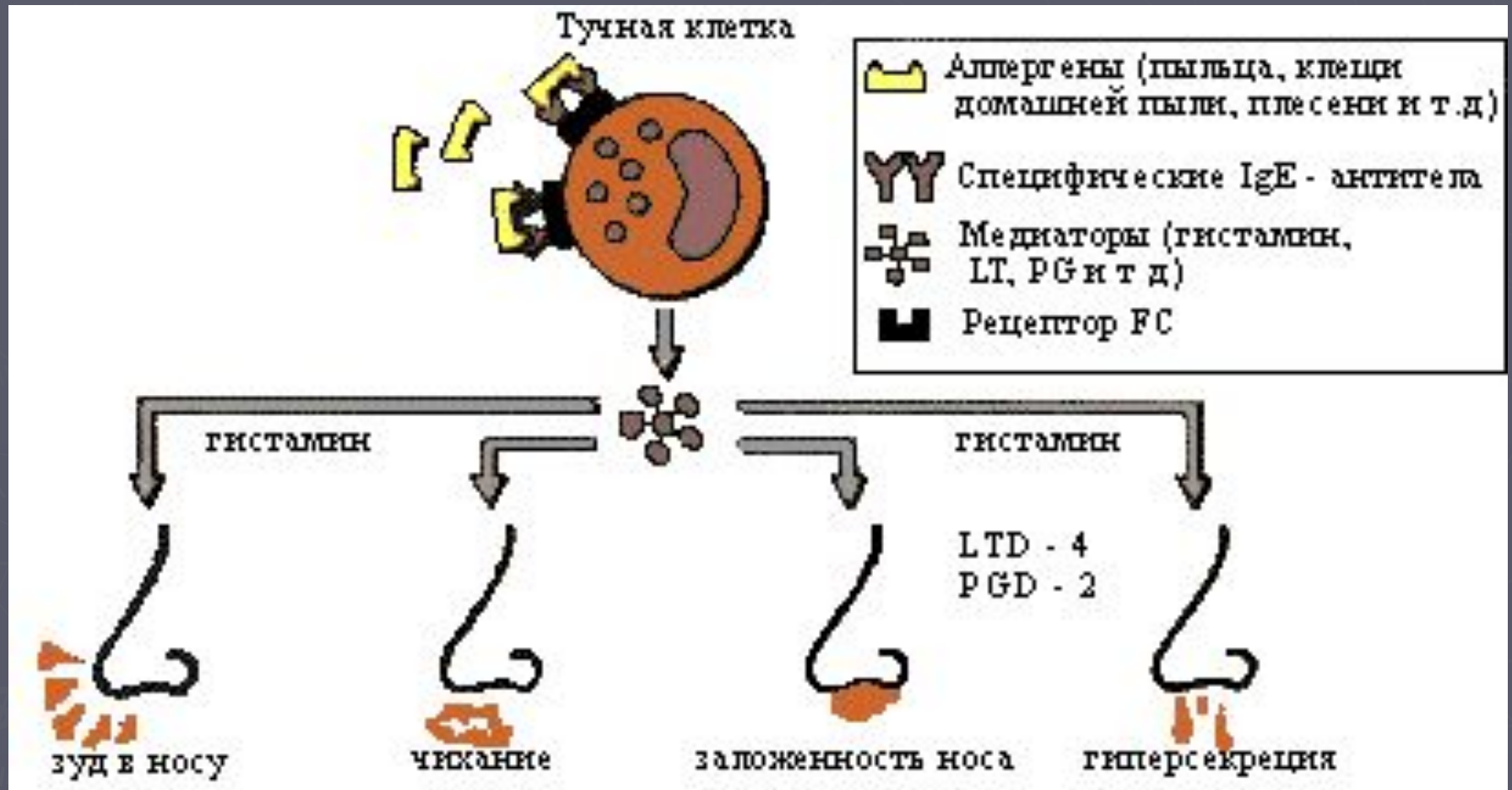
Обладают высокой избирательностью действия, **меньшим** спектром побочных эффектов, не проходят через ГЭБ и практически не угнетают ЦНС, действие более продолжительное, что позволяет принимать их 1 раз в сутки, не вызывают привыкания.

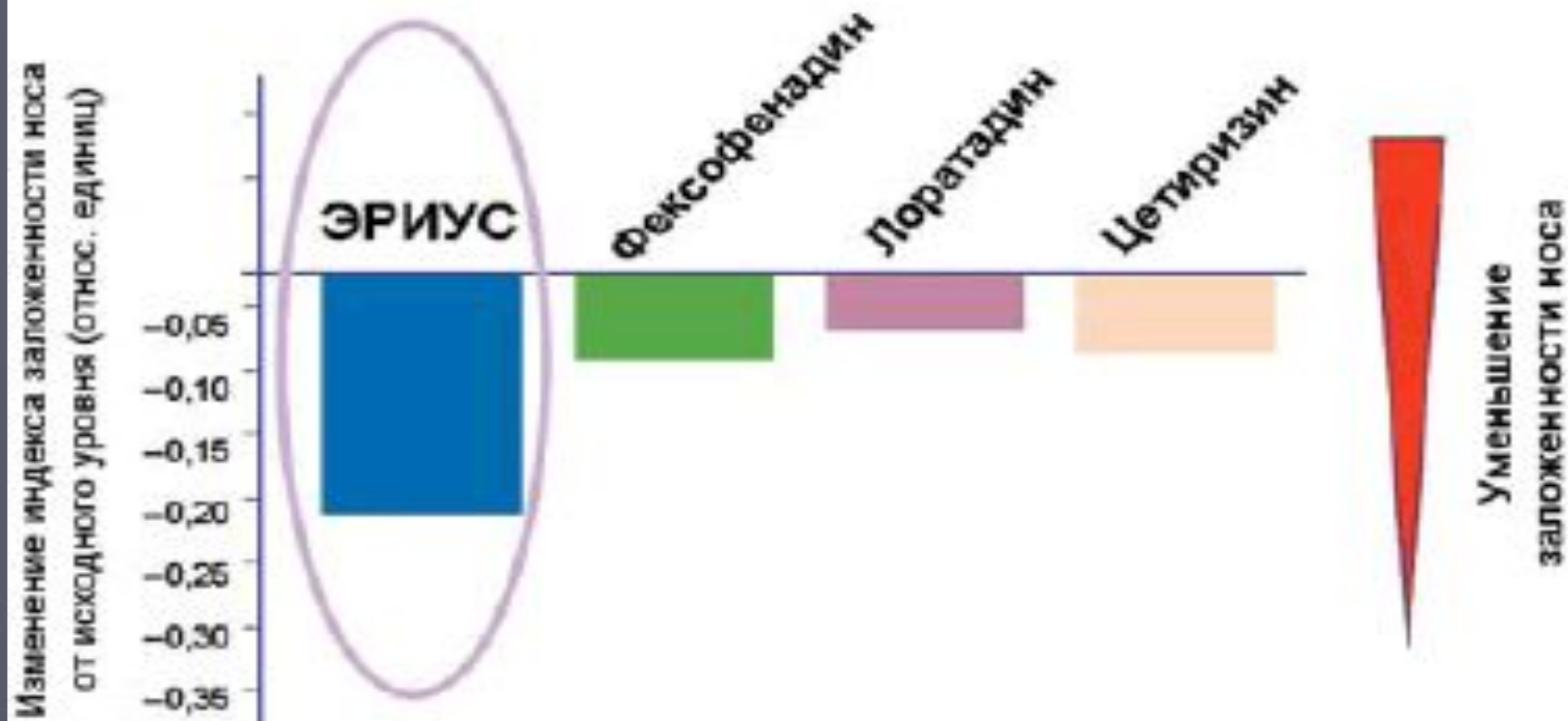
Побочные эффекты блокаторов гистаминовых рецепторов

1. Угнетение ЦНС (атаксия, седация, головокружение, звон в ушах, двоение в глазах, нарушение концентрации внимания). **Прометазин, дифенгидрамин.**
2. М-холинолитическое действие (сухость во рту, сгущение секрета в дыхательных путях, запор, дизурия, обострение глаукомы, тремор конечностей). У детей младшего возраста могут быть возбуждение и бессоница.
Эти побочные эффекты характерны практически для всех препаратов I поколения и для **цетиризина** II поколения.
3. Снижение АД (из-за адренолитического действия) **Прометазин.**
4. Раздражение слизистой оболочки ЖКТ, тошнота и боль в эпигастрии. **Прометазин, мебгидролин, фенкарол.**
Их назначают после еды.
5. Кардиотоксичность. **Терфенадин, астемизол.**
6. Повышение аппетита, увеличение массы тела. **Астемизол, ципрогептадин.**
7. Привыкание. **Препараты I поколения.**

Показания к применению

Сезонный аллергический ринит





Daly A. Allergy. 2001;56(Suppl 68):79.

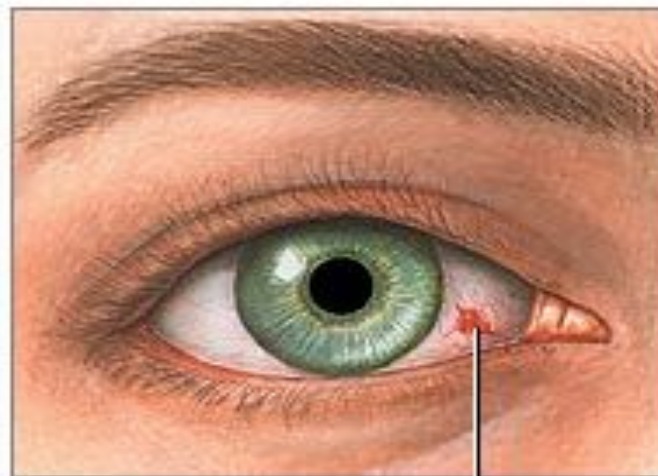
Рис. 2. Эффективность устранения заложенности носа антигистаминными препаратами различных групп

Показания к применению блокаторов гистаминовых рецепторов

Аллергический конъюнктивит



Irritated
sclera



Subconjunctival
hemorrhage

Крапивница

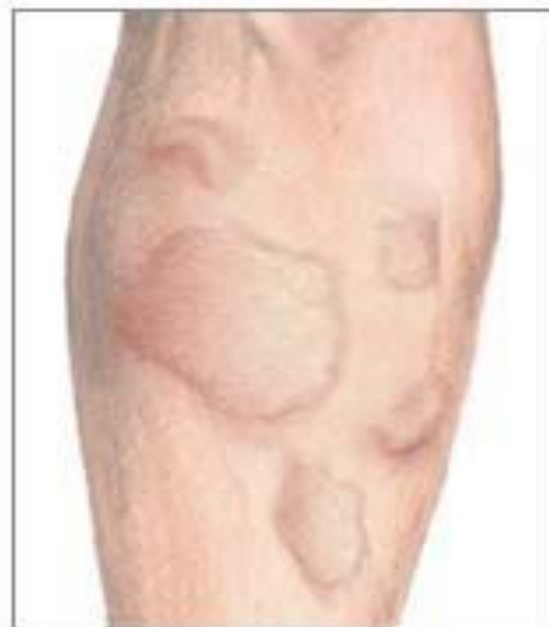
Атопический (зудящий) дерматит

Аллергические реакции на укусы насекомых

Rash

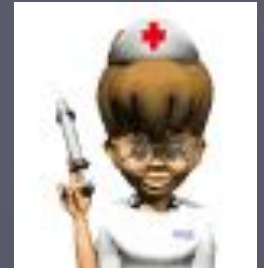


Hives



Показания к применению блокаторов гистаминовых рецепторов

- ▶ *Отек Квинке*
- ▶ *Анафилактический шок*
- ▶ *Морская и воздушная болезнь (прометазин, дименгидринат)*
- ▶ *Приступ мигрени (ципрогептадин, сехифенадин)*
- ▶ *Анорексия (ципрогептадин)*



**«Дневные» антигистаминные препараты –
мебгидролин, лоратадин, дезлоратадин,
фексофенадин, астемизол, эбастин -
показаны для лиц, получающих
амбулаторное лечение.**

Лекарства - гистаминолибераторы

- ▶ Тубокурарин
- ▶ Суксаметоний
- ▶ Морфин
- ▶ Ванкомицин (синдром красного человека)
- ▶ Декстраны (гемодез)

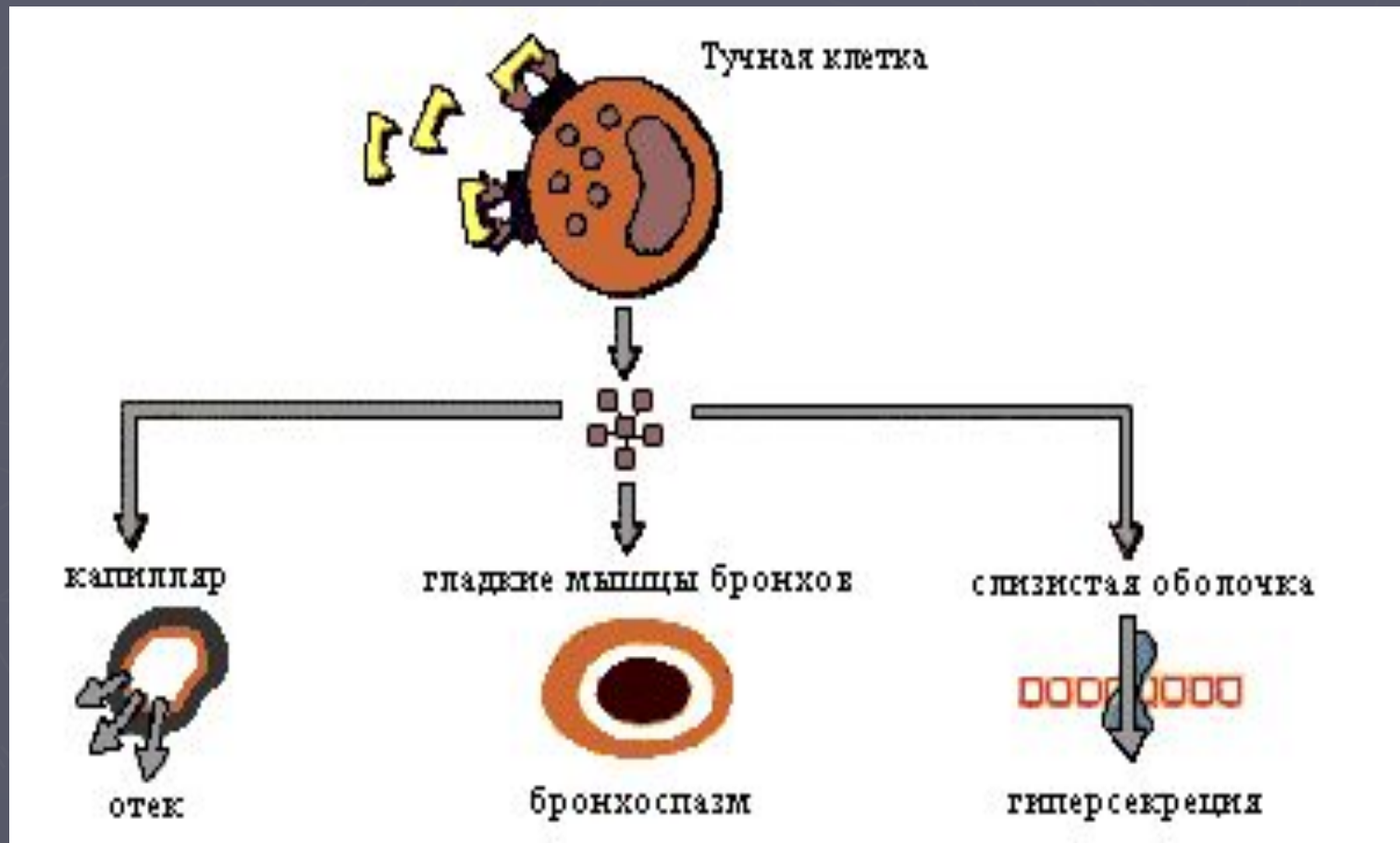


Эти лекарственные препараты могут стать причиной внезапных анафилактических реакций. Перед их применением для профилактики необходимо вводить антигистаминные средства!

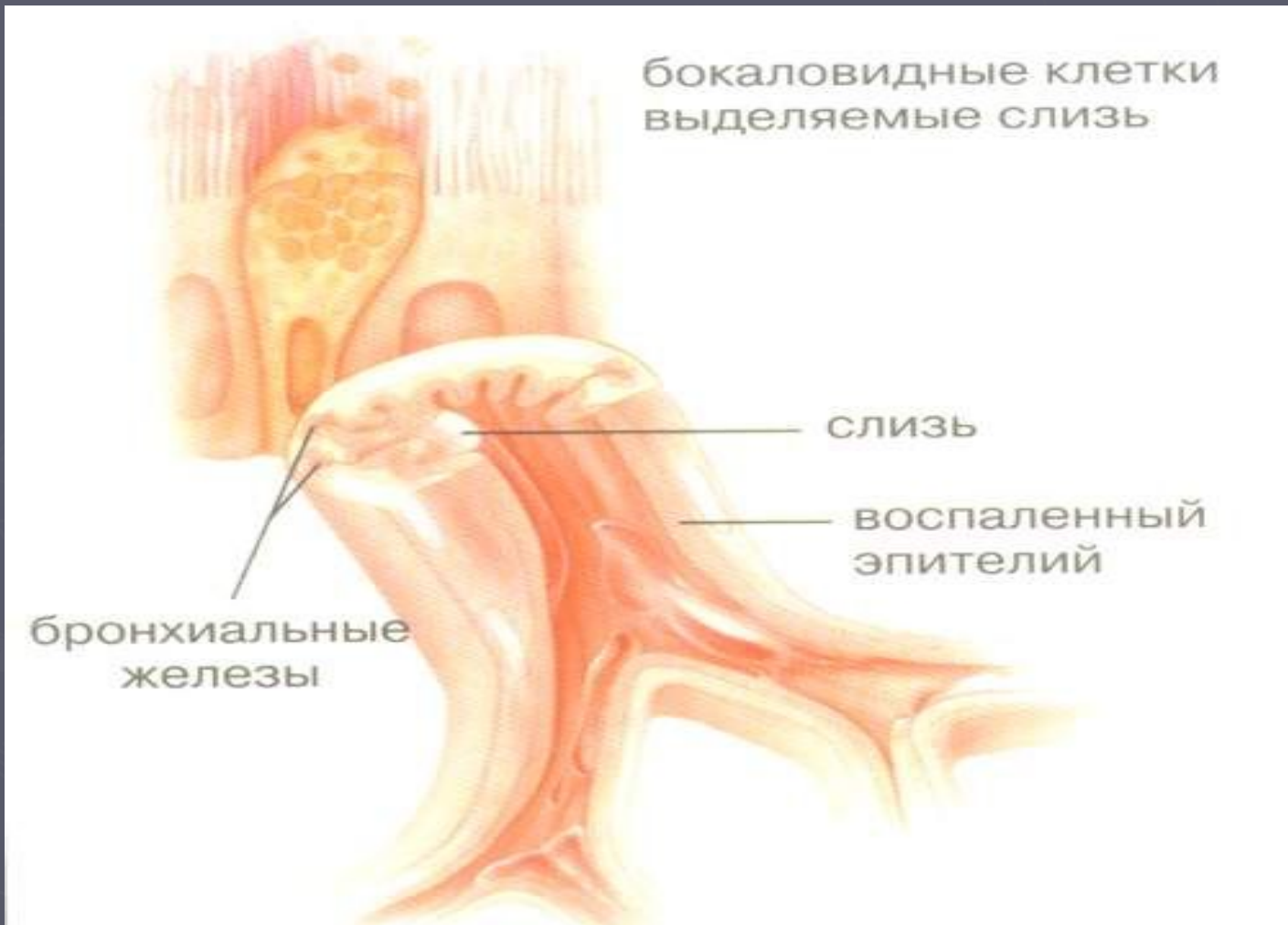
Бронхиальная астма

Н.В! Блокаторы гистаминовых рецепторов

НЕЛЬЗЯ применять при астматическом статусе!



Почему? Препараты I поколения «сгущают» бронхиальную слизь и усиливают бронхообструкцию!



Ингибиторы синтеза лейкотриенов

Зилеутон

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ:

- Бронхолитический
- Противовоспалительный

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Профилактика и поддерживающая терапия
бронхиальной астмы

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

1. *Зафирлукаст*, Акколат

2. *Монтелукаст*, Сингуляр

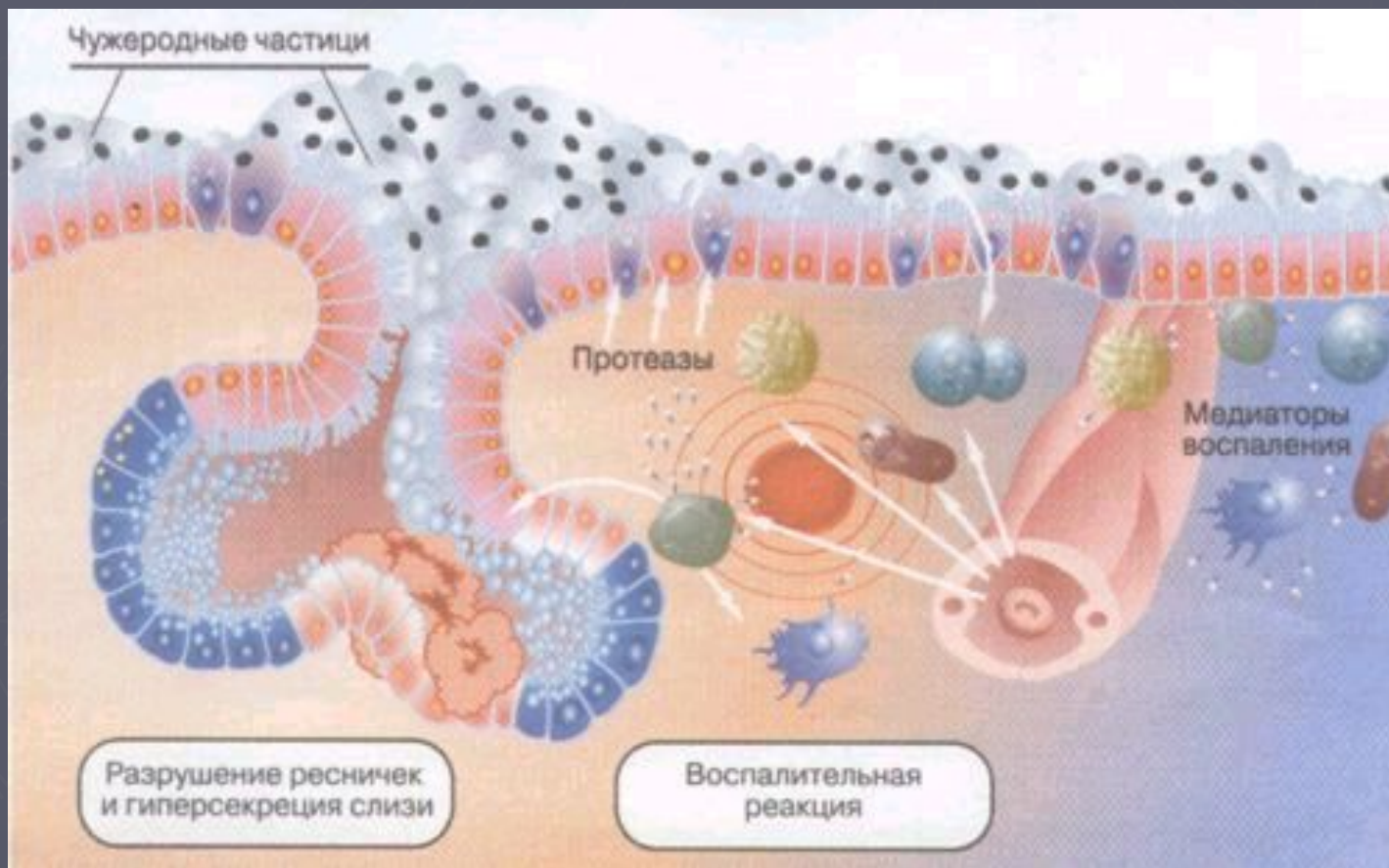
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ:

- ▶ Бронхолитический
- ▶ Противовоспалительный

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- ▶ Профилактика и поддерживающая терапия бронхиальной астмы

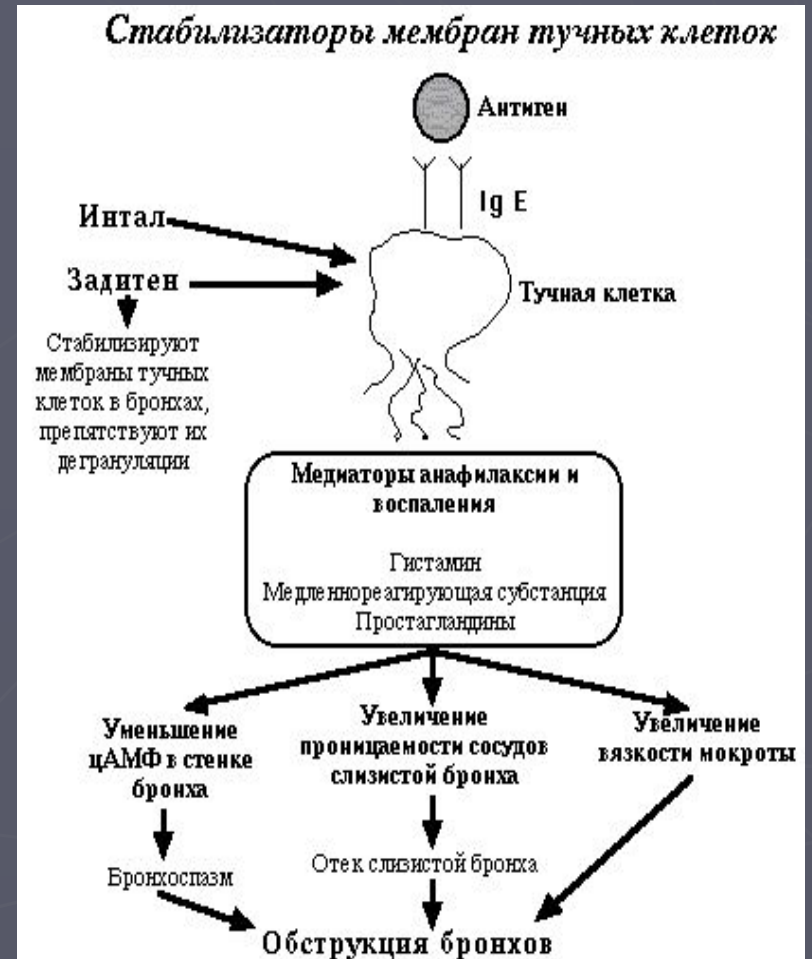
Бронхиальная астма - основное показание к применению антилейкотриеновых препаратов



МЕМБРАНОСТАБИЛИЗАТОРЫ



- ▶ **Кислота кромоглициевая**
Кромогликат натрия
(Кромитал, Кромоглин, Ифирал, КромоГЕКСАЛ)
- ▶ **Недокромил натрия**
(Тайлед)
- ▶ **Кетотифен (Задитен)**
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
- ▶ Предупреждают развитие аллергических реакций
- ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**
- ▶ Профилактика сезонного аллергического ринита и конъюнктивита



Заключение

- ▶ Фармакологические корректоры аллергии представлены 6 группами ПАС
- ▶ Топикальные глюкокортикостероиды, некоторые блокаторы гистаминовых рецепторов, все мембраностабилизаторы отнесены к безрецептурным ПАС
- ▶ При отпуске всех ПАС необходимо учитывать особенности, как ЛС, так и пациентов

Спасибо за внимание!

