

Противовоспалительные и противоаллергические средства.



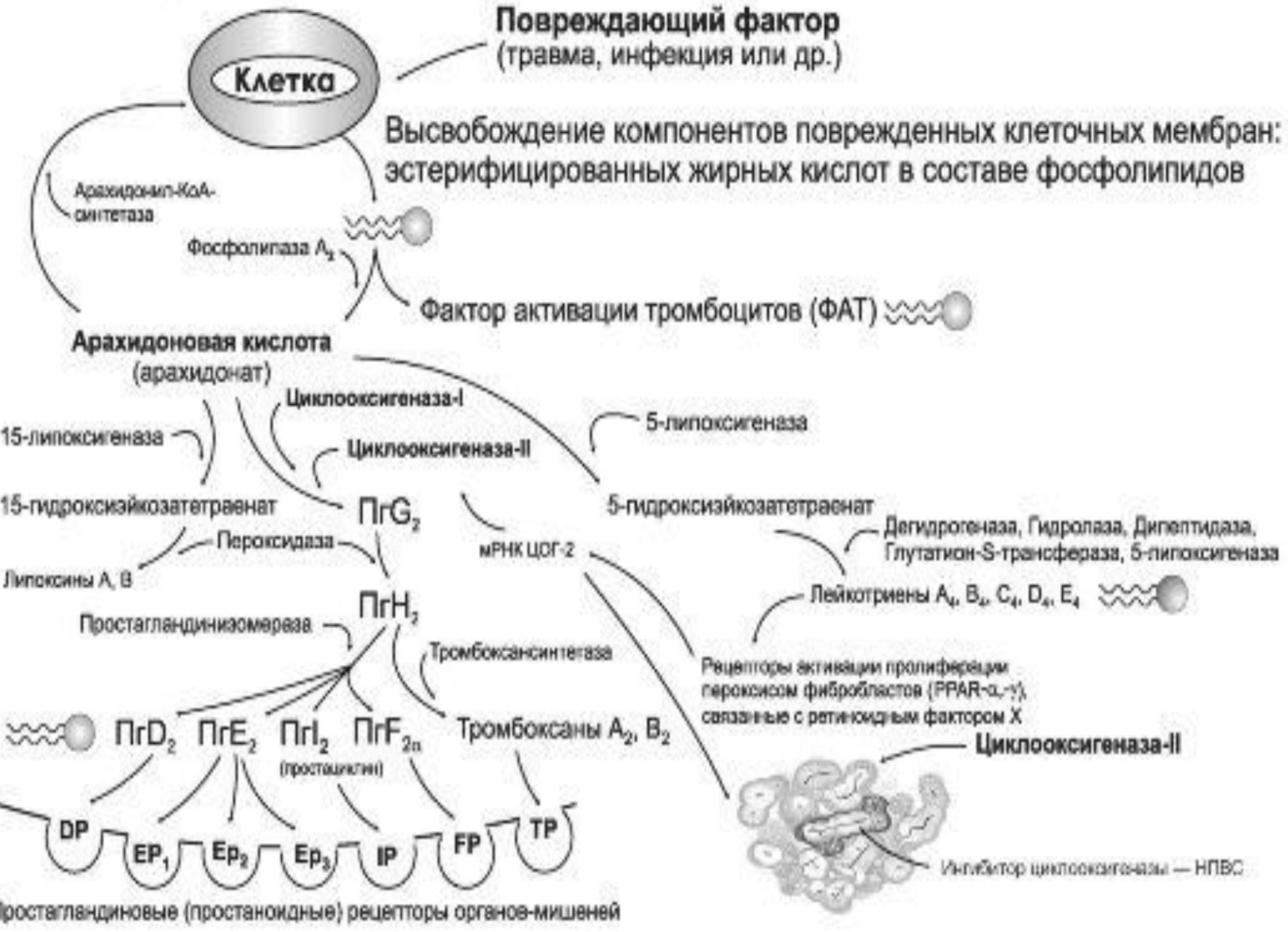
Противовоспалительные

средства – группа препаратов, которые подавляют процессы асептического воспаления в различных его фазах – альтерации, экссудации, пролиферации.



Воспаление является защитной реакцией организма, которая развивается при повреждении тканей различными факторами:

1. Возбудителей инфекционных заболеваний (бактерии, вирусы, паразиты)
2. Антитела
3. Физические факторы (действие на ткани высокой или низкой температуры, лучистой энергии, ионизирующей радиации, электромагнитных полей и др.)
4. Химические вещества (кислоты, щелочи, эфирные масла и др.)



Клетка

Повреждающий фактор
(травма, инфекция или др.)

Высвобождение компонентов поврежденных клеточных мембран:
эстерифицированных жирных кислот в составе фосфолипидов

Арахидонил-КоА-синтетаза

Фосфолипаза A₂

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)

Арахидоновая кислота
(арахидонат)

Циклооксигеназа-I

Циклооксигеназа-II

5-липоксигеназа

15-липоксигеназа

15-гидроксиэйкозатетраенат

ПгG₂

5-гидроксиэйкозатетраенат

Пероксидаза

Липоксины A, B

мРНК ЦОГ-2

Дегидрогеназа, Гидролаза, Дипептидаза, Глутатион-S-трансфераза, 5-липоксигеназа

Простагландинизомераза

ПгH₂

Тромбоксансинтетаза

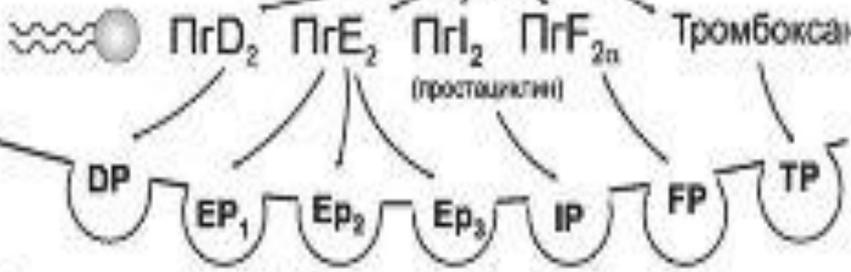
Тромбоксаны A₂, B₂

Лейкотриены A₄, B₄, C₄, D₄, E₄

Рецепторы активации пролиферации пероксисом фибробластов (PPAR-α, γ), связанные с ретиноидным фактором X

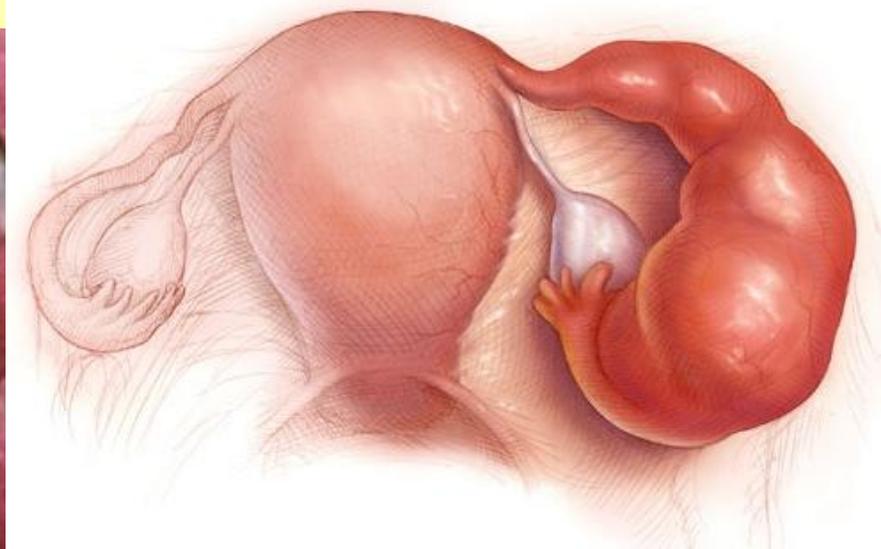
Циклооксигеназа-II

Ингибитор циклооксигеназы — НПВС



Простагландиновые (простаноидные) рецепторы органов-мишеней

Клиника воспаления



Первые - САЛИЦИЛАТЫ – лат. *Salix alba* - ива белая:

Гиппократ (460-377 до н.э. - **2400 лет назад**) применял кору белой ивы при лихорадке и болях при родах.

Авл Корнелий Цельс (1 век н.э.) – описал 4 классических признака воспаления и использовал экстракт коры ивы для уменьшения этих симптомов.

1827 г. - из коры ивы выделен гликозид **салицин**

1838 г. - **экстракция салициловой кислоты** из коры ивы

1860 г. - **синтез салициловой кислоты** и ее применение при ревматизме (С.П.Боткин)

1869 г. – синтез ацетилсалициловой кислоты (химик «Bayer» Феликс Хофман) – для отца-ревматика, плохо переносящего горький вкус экстракта коры ивы.

1899 г. – главный фармаколог «Bayer» Герман Дресер предложил название «Аспирин»: греч. *a-*отрицание, лат. *spirea*-таволга, указывая на синтетическое происхождение препарата.

I. АНАЛЬГЕТИКИ-АНТИПИРЕТИКИ

(токсичные препараты, плохо проникают в воспаленные ткани и полость суставов, оказывают центральные эффекты - анальгетический и жаропонижающий - для непродолжительного использования)

Парааминофенолы:

Парацетамол.

(Калпол, Панадол, Эффералган) – гепатотоксичный

Пиразолон:

Анальгин - гематотоксичный

Производные антраниловой кислоты:

Мефенамовая (мефенаминовая) кислота

Производные гетероарилуксусной кислоты:

Кеторолак – самый сильный (в инъекциях)

II. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

(проникают в очаг воспаления, оказывают центральные эффекты - анальгетический + жаропонижающий и периферические (в тканях) - противовоспалительный - можно длительно)

1. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

(риск осложнений > 30%)

Салицилаты:

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)

Ацетилсалицилат лизина (Ацелизин, Ласпал)

Дифлунизал (Долобид)

Пиразолидины:

Фенилбутазон (Бутадион), Клофезон

Производные индолуксусной кислоты:

Индометацин (Метиндол), Сулиндак, Этодолак

Производные фенилуксусной (арилуксусной) кислоты:

Диклофенак (Вольтарен), Ацеклофенак (Аэртал)

Производные пропионовой кислоты:

Ибупрофен (Нурофен); Напроксен;

Кетопрофен (Кетонал, Фастум), Декскетопрофен.

2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (осложнения в 12-15 %)

Оксикамы :

Мелоксикам - эффект через 8-12 часов.

Коксибы :

Целекокиб (Целебрекс)

3. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (осложнения 5-8 %)

Производные сульфонанилида:

Нимесулид (Нимулид)

Локализация действия НПВС и СПВС

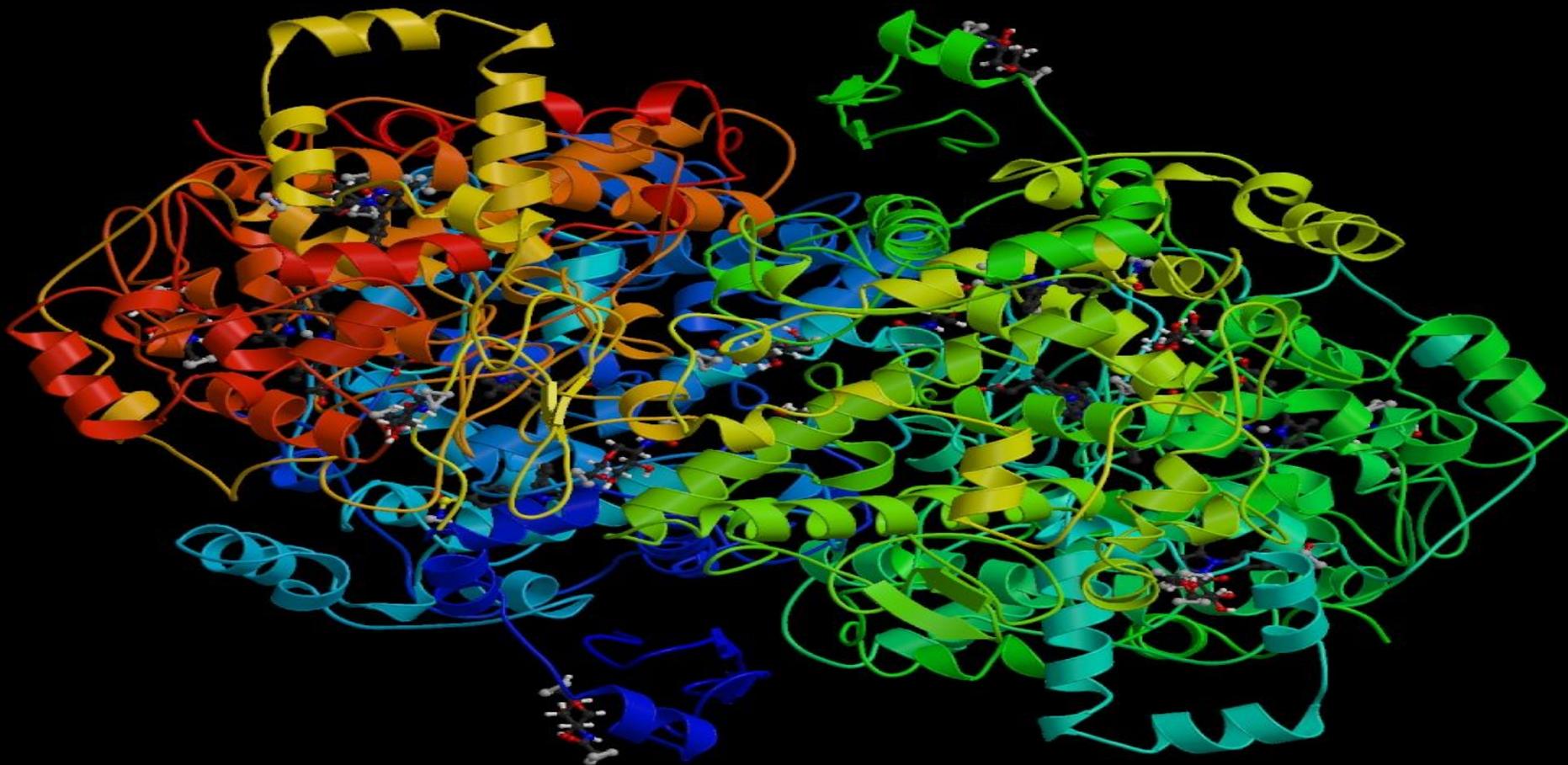


Механизм действия предложен в 1971 г. английский фармаколог Джон Роберт Вэйн.

ИНГИБИРОВАНИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

(ЦОГ, СОХ, эндопероксид-простагландин-синтетаза)

Циклооксигеназа



Получено из: [Protein Database-Rutgers](https://www.rcsb.org/)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

1. Анальгетический эффект (снижение синтеза PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$)
при болях слабой и средней интенсивности - головная, зубная, менструальная боль, травмы мягких тканей, суставов и связок
При сильных болях (тяжелые травмы, спастические боли, в онкологии) эти НПВС могут применяться, но они уступают по обезболивающей активности наркотическим анальгетикам.
(лекарственные формы - для парентерального применения)

Наиболее эффективны – Нимесулид, Кеторолак, Кетопрофен, Диклофенак в средних дозах (3-4 таблетки в сутки), длительность приема - до 5-7 дней.

Наиболее безопасны - Нимесулид

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

2. Жаропонижающий эффект - снижение синтеза PGE_1 в центре терморегуляции (в гипоталамусе)
Эффект проявляется только на фоне лихорадки, сопровождается расширением сосудов кожи, потоотделением и увеличением теплоотдачи.

Наиболее эффективны - Парацетамол и Нимесулид (средние дозы в 1-2 приема, не более 7 дней).

Внимание: Агальгин и АСК у детей (до 5 лет) могут вызвать реактивный психоз

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

3. Противовоспалительный эффект - ↓ синтеза PGE_2 , $\text{F}_{2\alpha}$
Эффект развивается при создании высоких концентраций НПВС в тканях – при длительном приеме максимально переносимых доз.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

4. Антиагрегационный эффект - это уменьшение «склеивания» друг с другом тромбоцитов и других форменных элементов крови (снижается риск тромбоза, но повышается риск кровотечения).

Наиболее эффективный антиагрегант - Ацетилсалициловая кислота необратимо (на весь срок жизни тромбоцита - 7-10 дней) угнетает синтез $ТрА_2$ (проагреганта) в тромбоцитах.

Синтез $ПрI_2$ (простациклина - антиагреганта) обратимо угнетается в эндотелии сосудов (на несколько часов). Следовательно, для того, чтобы развился антиагрегантный эффект, ацетилсалициловую кислоту надо принимать достаточно редко - 1 раз в сутки.

Все НПВС угнетают синтез протромбина в печени - увеличивается время свертывания крови (гипокоагуляция).

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ (лекарственные формы)

- Энтеральные

1. Внутрь - таблетки, драже, суспензии, капсулы, капсулы-ретард (sustained-release)
2. Ректально - свечи (снижение биодоступности, проктит), ректальные капсулы

- Парэнтеральные

3. Местное нанесение - мази, пластыри
4. Внутримышечное введение - растворы
нельзя вводить более 2-3 дней (некрозы) !

Биодоступность высокая - 90%

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

- **Все НПВС хорошо всасываются из ЖКТ, хорошо проникают в ЦНС (являются липофильными веществами)**
- **Большинство НПВС хорошо проникает в полость суставов (синовиальную жидкость)**
- **Практически полностью (на 90-98%) связываются с альбуминами плазмы крови, вытесняя при этом другие лекарственные средства**
- **Метаболизируются в печени, выделяются через почки (существует риск раздражения)**

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

- Большинство НПВС - короткоживущие соединения ($T_{1/2}$ до 4 часов)
- Длительноживущие НПВС ($T_{1/2}$ 12 часов и более) -
Пироксикам, Мелоксикам, Фенилбутазон
(у больных с заболеваниями почек кумулируют
- повышается риск токсического действия)

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НПВС

- Для анальгезирующего и жаропонижающего действия - при простудных заболеваниях, головной, зубной, мышечных и суставных болях, дисменорее.
- Необходимо предупредить больного о том, что НПВС оказывают только симптоматическое действие, и при сохранении боли и лихорадки более чем на 5-7 дней, при ухудшении общего самочувствия они должны обратиться к врачу.



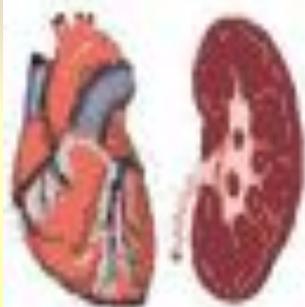
Желудочно–кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/
перфорация



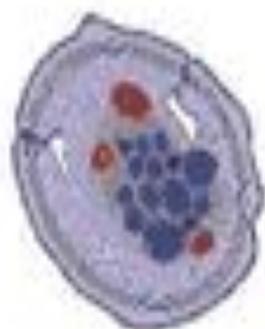
Печеночные

- ✓ повреждение
печеночных клеток



Кардио–ренальные

- ✓ артериальная
гипертензия
- ✓ периферические
отеки



Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска
кровотечения



Почечные

- ✓ снижение
клубочковой
фильтрации
- ✓ интерстициальный
нефрит

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Раздражение слизистой ЖКТ особенно АСК, Индометацин и Пироксикам - эрозии у 20%

Улучшение переносимости:

1. Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2

Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб

2. Прием синтетического аналога PGE_1 (стимулятор синтеза защитной слизи) - Мизопростол, Сайтотек

Менее эффективны:

3. Снижение дозы (АСК - по 325 мг)

4. Модификации способа введения - кишечнорастворимые формы, ректально, местно или парентерально, запивание содой, слизями и т.д.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Анемия**
особенно Индометацин, Метамизол, реже АСК -
лейкопения, агранулоцитоз
- **Аллергия, Бронхоспазм - блокада синтеза**
ПгЕ₁ (сокращение бронхов),
активация синтеза лейкотриенов (отек бронхов)
особенно - АСК
- **Токсическое действие на печень**
особенно - Парацетамол (более 140 мг/кг), первые
сутки - человек не чувствует себя больным, смерть -
на 5 сутки

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Токсическое действие на почки**

- 1. Блокада синтеза ПгЕ₂ и простаглицлина - сужение сосудов почек и снижение почечного кровотока особенно - Парацетамол (чаще 1 таблетки в день), Индометацин, Фенилбутазон**
- 2. Прямое раздражение ткани почек особенно АСК - интерстициальный нефрит**
- 3. Задержка выведения мочевой кислоты особенно АСК - в суточной дозе до 4 г. В большей дозе АСК оказывает обратный эффект - урикозурическое действие**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Токсическое действие на ЦНС**
 1. **Прямое токсическое действие** (судороги, снижение слуха) - особенно - Ацетилсалициловая кислота (смертельная доза - более 500 мг/кг одномоментно)
 2. **Печеночная энцефалопатия (синдром Рея)** особенно - Ацетилсалициловая кислота (у детей до 5 лет в суточной дозе более 150 мг/кг)
- **Токсическое действие на ССС - коксибы**
- **Слабость родовой деятельности**
Угнетение синтеза PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$ ведет к торможению сокращений маточной мускулатуры

НПВС - ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Язвенные заболевания ЖКТ** (язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона) с кровотечениями «в анамнезе»
- **Тяжелые нарушения функции печени и почек** («желтуха» - белки глаз, слизистая полости рта; отеки лица, пальцев на руках и боль в пояснице)
- **Снижение количества гранулоцитов в крови** (агранулоцитоз)
- **Бронхиальная астма** (затруднение выдоха)
- **Индивидуальная непереносимость** («аллергия», сыпь на руках, синие пятна на туловище и бедрах)

ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА

Простудные заболевания, головная боль, боль в спине и суставах, дисменорея -

НИМУЛИД

Воспалительные заболевания (ревматизм)

ДИКЛОФЕНАК

Антиагрегант (ИБС, ЦВБ, похмелье) -

АСПИРИН

АЛЛЕРГИЯ - МЕСТЬ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ ЗА ЕГО НЕРАЗУМНОСТЬ

Эта болезнь является одной из наиболее распространенных на Земле. **По статистике, уже сегодня ей страдает каждый пятый житель нашей планеты:**

- ▣ каждый шестой американец,
- ▣ каждый четвертый немец,
- ▣ от 5 до 30 % россиян,
- ▣ 17% москвичей.

И если XX век был веком сердечно-сосудистых заболеваний, то XXI по прогнозам ВОЗ станет веком аллергии.

Этому способствуют следующие факторы:

- ▣ усиление аллергенной нагрузки на человека,
- ▣ изменение его способности реагировать на эту нагрузку.

Ухудшающаяся экологическая ситуация и, как следствие, повышенная проницаемость для аллергенов барьерных тканей, нерациональное питание, неадекватная лекарственная терапия, бесконтрольное использование антибиотиков, возросшие стрессовые нагрузки, малоподвижный образ жизни, изменения в климате приводят к тому, что подверженность организма человека воздействию аллергенов, даже тех, которые существовали всегда, значительно повышается.

Противоаллергические средства - это средства, которые препятствуют возникновению и развитию аллергических реакций

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

В течении специфических аллергических реакций различают три стадии:

иммунологическая

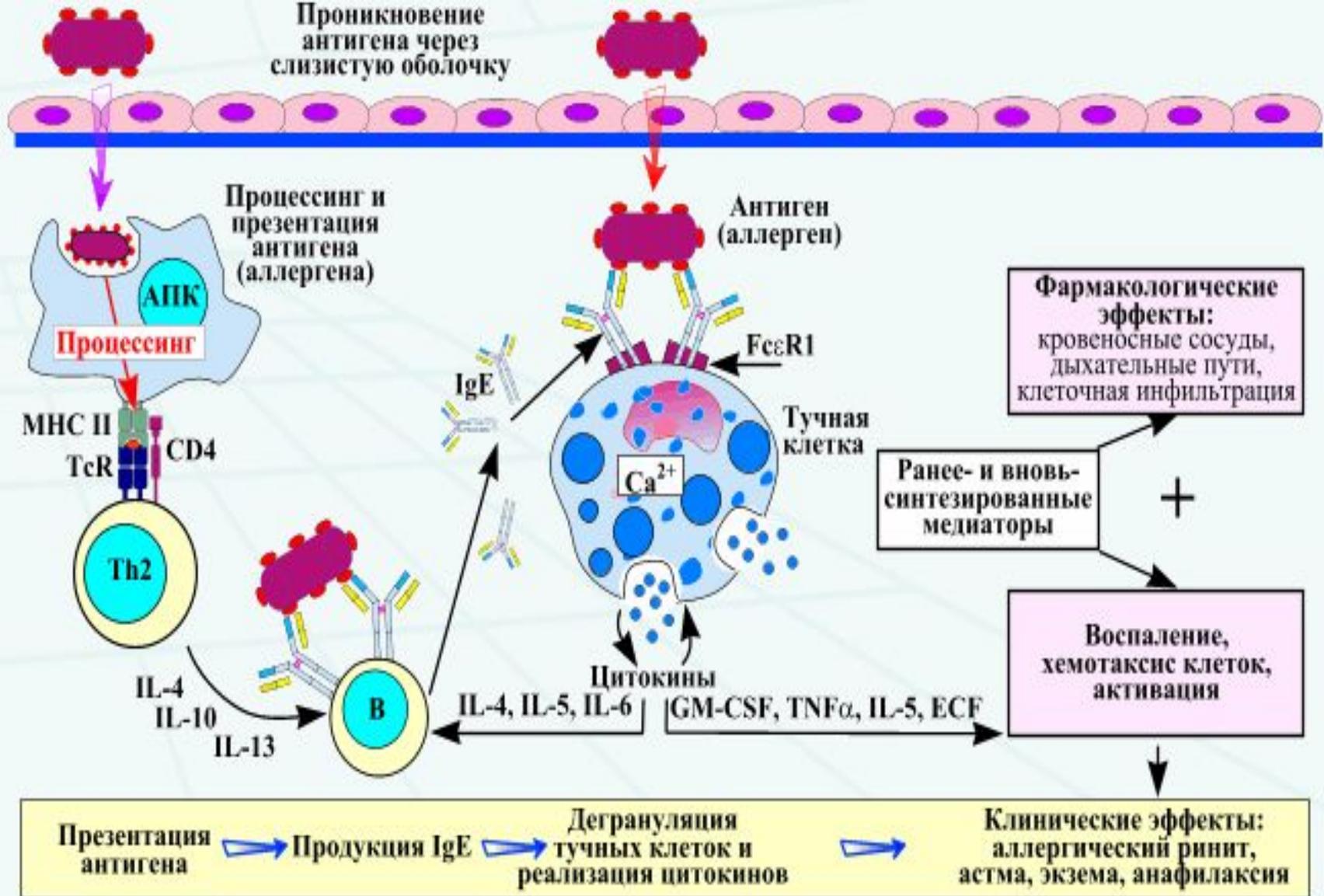
- развитие повышенной чувствительности к попавшему в организм аллергену;

стадия образования медиаторов

- при повторном попадании аллергена в организм и соединении с образовавшимися антителами;

патофизиологическая или стадия клинического проявления повреждения

- собственно аллергическая реакция.





Противоаллергические средства

H₁ -антигистаминные

Соли кальция

Глюкокортикостероиды

Стабилизаторы тучных клеток

Интал (Кромолин -Na)
(Кромоглициевая кислота)
Кетотифен (Задитен)
Тайлед (Недохромил - Na)

Функциональные антагонисты медиаторов аллергии

I поколения

Димедрол
Дипразин
(Пипольфен)
Супрастин
Тавегил
(Клемастин)
Диазолин
Фенкарол

II поколения

Терфенадин
(Гистадин)
Астемизол
(Гисманал)
Кларитин
(Лоратидин,
Краротидин)
Цетиризин
(Зиртек)

III поколения

Фексофенадин
(Телфаст)
Дезлоратидин
(Эриус)

Антигистаминные препараты – это группа лекарственных средств, принцип действия которых основывается на том, что они блокируют H1 и H2-гистаминовые рецепторы.

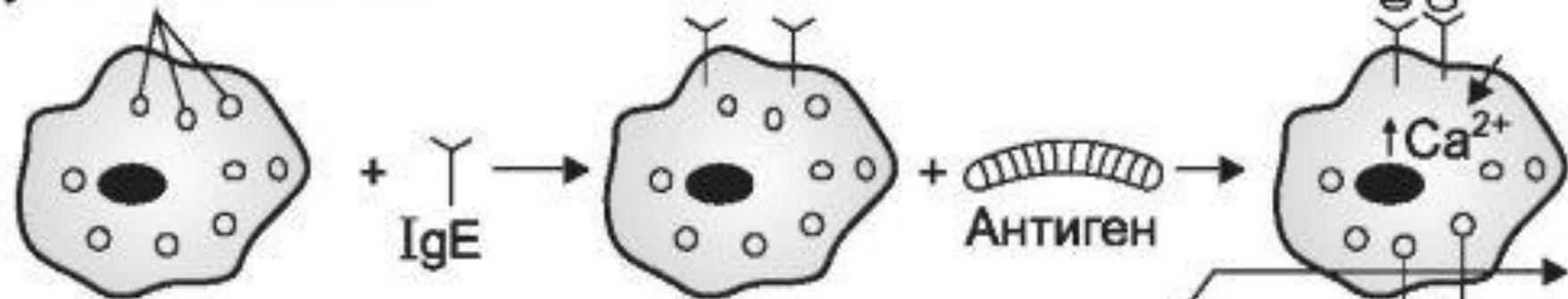
Обладая хорошим *противозудным, антиспастическим, антисеротониновым и местноанестезирующим* действием, антигистаминные препараты эффективны при аллергии, а также действенно проводят профилактику бронхоспазмов, которые может вызывать гистамин.

Таблица 1. Поколения антигистаминных препаратов

Поколение	Лекарственное вещество	Особенности действия
I	Димедрол, дипразин, диазолин, супрастин, прометазин, хифенадин, клемастин, ципрогептадин	Седативный эффект, кратковременность действия, проходимость через гематоэнцефалический барьер, вестибулопатия, тахикардия
II	Астемизол, азеластин, акривастин, лоратадин, эбастин, терфенадин	Отсутствие седативного эффекта в терапевтических дозах, отсутствие влияния на сердечно-сосудистую систему, однократный прием в сутки, возможность длительного приема
III	Дезлоратадин, фексофенадин, цетиризин	Активные метаболиты препаратов второго поколения



Гранулы с гистамином



Препараты, препятствующие дегрануляции тучных клеток

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов



Ткани, органы

Глюкокортикоиды

Природные

Синтетические

гидрокортизон – м, с
кортизон – с

галоидсодержащие:

алклометазон – м
беклометазон – и, м
бетаметазон – м, с
дексаметазон – м, с
триамцинолон – и, м, с
флудрокортизон – м, с, *
флуоцинолона ацетонид – м
флутиказон – и, м

не галоидсодержащие:

будесонид – и
дезонид – м
клобетазол – м
мазипредон – м, с
метилпреднизолон – м, с
мометазон – и, м
преднизолон – м, с
преднизон – с

Примечание:

и - для ингаляционного использования.

м - для местного использования.

с - для системного использования.

* - с преобладанием минералокортикоидной активности.

Фармакологическое действие

- **противошоковое,**
- **противовоспалительное,**
- **противоаллергическое,**
- **десенсибилизирующее,**
- **иммунодепрессивное,**
- **антиэкссудативное,**
- **противозудное.**

