



Противовоспалительные, противоаллергические средства

Воспаление

- **универсальная, защитно-приспособительная реакция организма на болезнетворное воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов (бактериального, вирусного, паразитарного, аллергического, физических и химических агентов), проявляющаяся в симптомокомплексе: нарушение локального кровотока и сосудистой проницаемости в сочетании с явлениями тканевой дистрофии и пролиферации**

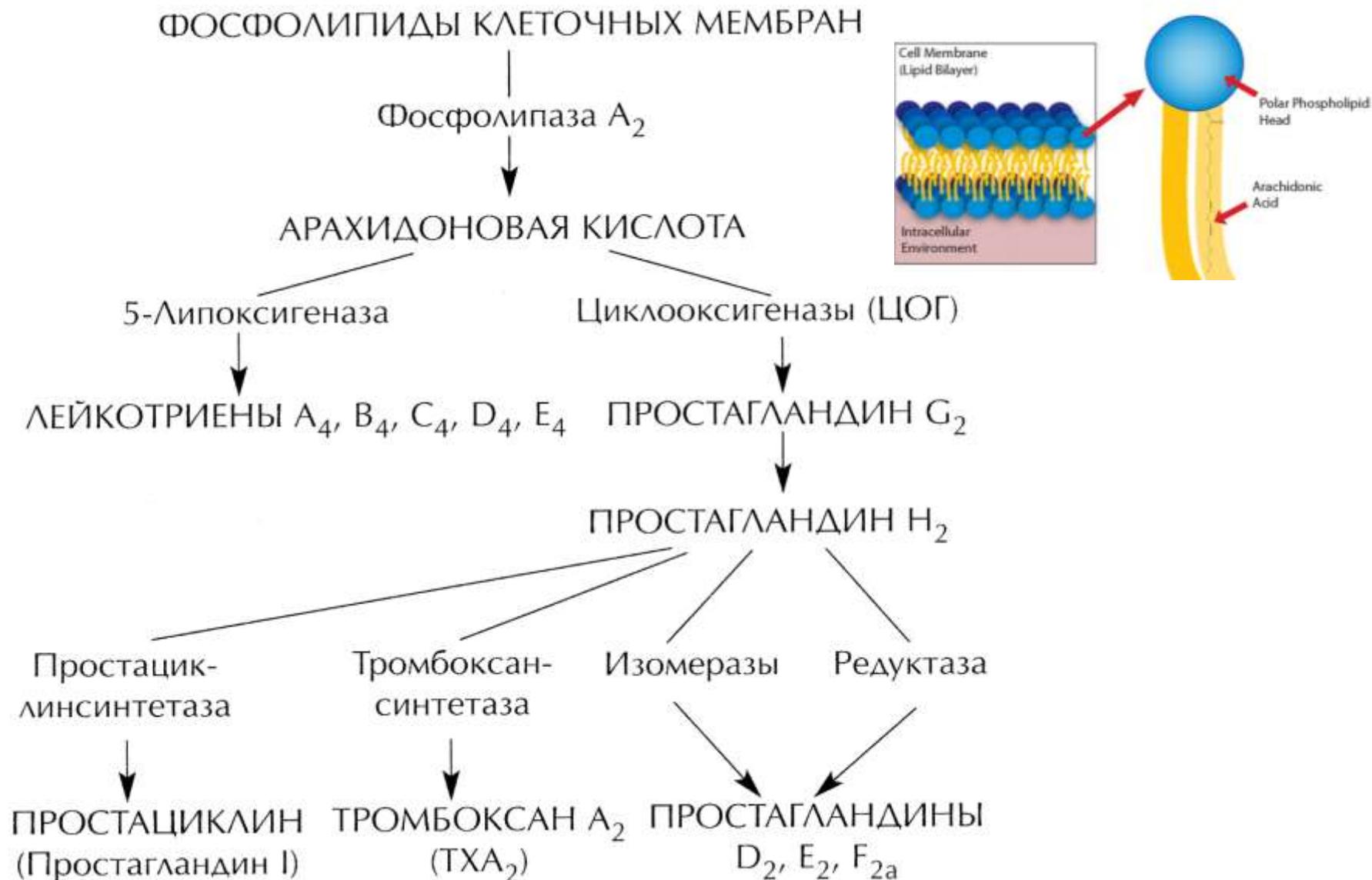
Фазы воспаления



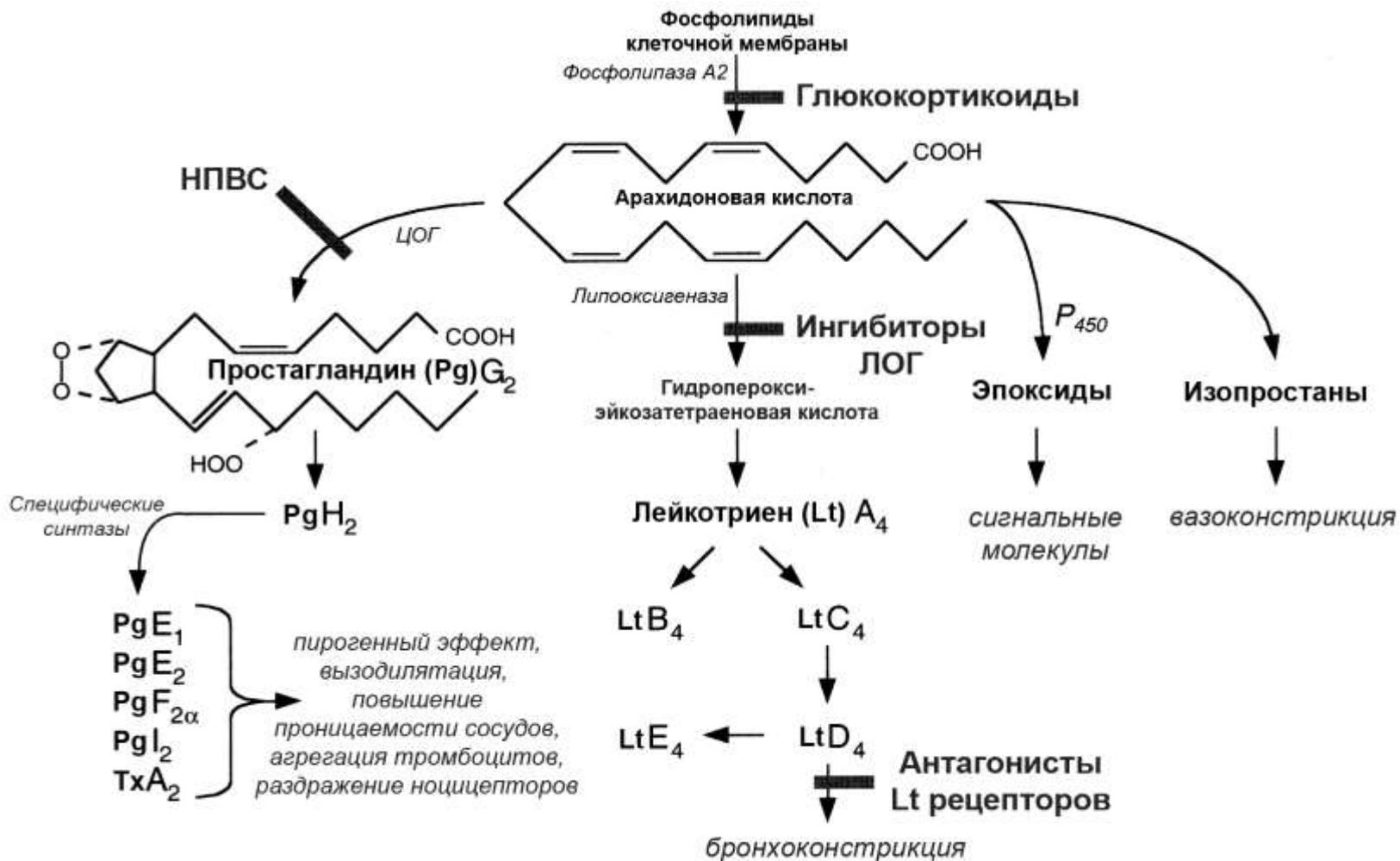
Участие эйкозаноидов в развитии симптомов воспаления

Симптомы воспаления	Метаболиты арахидоновой кислоты
Rubor – краснота, эритема (вазодилатация)	PgE₂, PgI₂
Calor – жар, лихорадка (гипертермия)	PgE₂
Dolor – боль (гипералгезия)	PgE₂, PgI₂, LTB₄
Tumor – отек (повышение проницаемости сосудов)	PgE₂, PgI₂, LTC₄, LTD₄, LTE₄
Functio laesa – нарушение функции органа	LT разных классов

Схема биосинтеза эйкозаноидов



Пути фармакологической коррекции воспалительного процесса



Общая классификация противовоспалительных средств

- **Системные:**
 - **Стероидные - глюкокортикоиды**
 - **Нестероидные (НПВС)**
 - **Медленно действующие средства**
- **Топические (для местного применения):**
 - **Стероидные - глюкокортикоиды**
 - **Нестероидные (НПВС)**
 - **Препараты биологического происхождения**
 - **Препараты неорганического происхождения (солевые)**

Стероидные противовоспалительные средства (СПВС)

Классификация стероидных противовоспалительных средств

- **Эндогенные (естественные, природные):**
 - Кортизон*, Гидрокортизон*
- **Синтетические:**
 - **А) не содержащие фтор –**
 - Преднизолон*, Метилпреднизолона ацепонат*, Беклометазон*, Будесонид*
 - **Б) содержащие 1 атом фтора –**
 - Дексаметазон*, Бетаметазон*, Триамцинолон*
 - **В) содержащие 2 атома фтора –**
 - Флуоцинолона ацетонид* (Синафлан), Флутиказон*

Сравнительная активность некоторых глюкокортикоидов

Препарат	Противовос- палительная активность	Минерало- кортикоидная активность	Продолжи- тельность действия
Гидрокортизон*	1	1	T_{1/2} 8-12 ч
Преднизолон*	4	0,8	T_{1/2} 12-36 ч
Метил- преднизолон*	5	0,5	T_{1/2} 12-36 ч
Триамцинолон*	5	0	T_{1/2} 12-36 ч
Бетаметазон*	25	0	T_{1/2} 36-72 ч
Дексаметазон*	25	0	T_{1/2} 36-72 ч

Влияние глюкокортикоидов на фазы воспаления

- **Антиальтеративное действие**
 - стабилизируют клеточные мембраны
 - уменьшают проницаемость капилляров
- **Антиэкссудативное действие**
 - подавляют синтез PGE₂ и кининов
 - тормозят миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления за счет угнетения продукции хемотаксических факторов
 - тормозят фагоцитарную активность фагоцитов
- **Антипролиферативное действие**
 - подавляют пролиферацию фибробластов и гистиоцитов
 - уменьшают синтез коллагена

Основные фармакодинамические эффекты глюкокортикоидов

- **Влияние на белковый обмен:**
 - угнетение синтеза белка
 - усиление процессов катаболизма (особенно в коже, мышечной и костной ткани)
 - подавление клеточной пролиферации и фибропластических процессов

- **Влияние на углеводный обмен:**
 - стимуляция глюконеогенеза в печени за счет утилизации аминокислот
 - уменьшение проницаемости мембран для глюкозы
 - ⇒ гипергликемия, глюкозурия (контринсулярное действие)

Основные фармакодинамические эффекты глюкокортикоидов

- **Влияние на липидный обмен:**
 - перераспределение жировой клетчатки
- **Влияние на водно-электролитный обмен:**
 - минералокортикоидное действие -
 - замедление выделения из организма Na^+ и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев
 - усиление выведения K^+
- **Влияние на фосфорно-кальциевый обмен:**
 - угнетение всасывания Ca^{2+} в кишечнике
 - усиление выхода Ca^{2+} из костной ткани
 - усиление почечной экскреции Ca^{2+}
 - \Rightarrow гипокальциемия, гиперкальциурия, остеопороз

Показания к применению глюкокортикоидов при воспалении

Относительные показания.

Фармакодинамическая терапия:

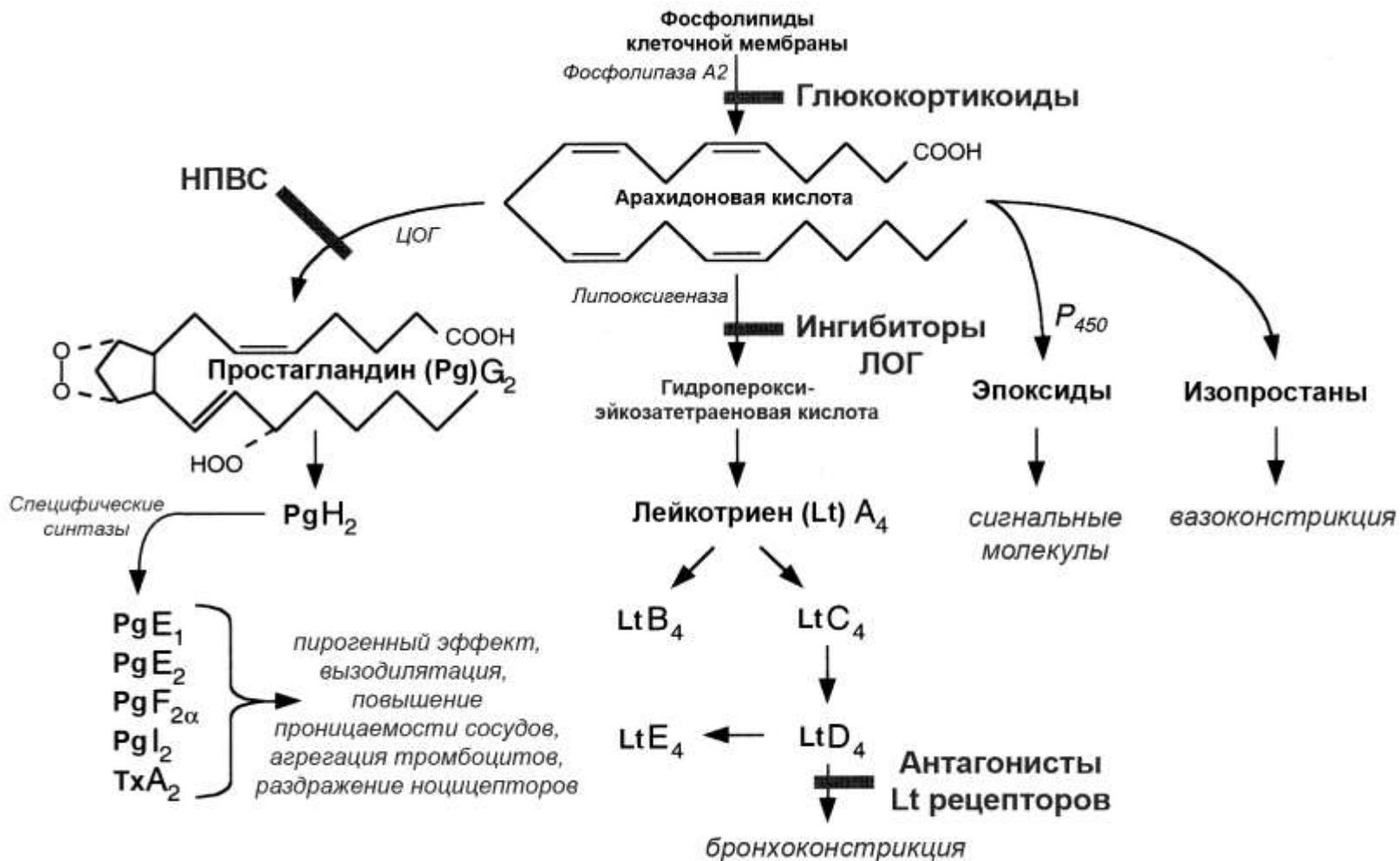
- **Системная противовоспалительная**
 - ревматические заболевания – коллагенозы, ревматизм, ревматоидный артрит
 - неревматические заболевания – полиартерииты, язвенный колит, множественный склероз и др.
- **Местная (топическая) противовоспалительная**
 - дерматология – псориаз, экзема, дерматиты, красный плоский лишай, эритродермия и др.
 - офтальмология – ириты, иридоциклиты, склериты, кератиты, увеиты, конъюнктивиты и др.
 - отоларингология – отиты, аллергический и вазомоторный ринит и др.
 - бронхиальная астма - ингаляционные кортикостероиды.

Нежелательные эффекты глюкокортикоидов

- Минералокортикоидная активность - отеки, повышение артериального давления
- Контринсулярное действие - гипергликемия
- Влияние на жировой обмен - ожирение по типу «кушингоида»
- Замедление регенерации - изъязвление слизистой ЖКТ
- Иммунодепрессия - инфекционные осложнения
- Психические расстройства
- Расстройства менструального цикла, гирсутизм, гинекомастия,
- Остеопороз
- Влияние на белковый обмен - похудание конечностей, мышечная слабость, атрофия кожи и мышц, розовые стрии, замедление заживления ран, замедление роста

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Пути фармакологической коррекции воспалительного процесса



Основные характеристики форм ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

Параметр	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Тип фермента	Конституциональный	Индукцибельный
Факторы, активирующие биосинтез	Физиологические	Воспалительные
Степень усиления биосинтеза под влиянием активирующих факторов	В 2-4 раза	В 10-80 раз
Локализация в клетке	Цитоплазма	Околоядерная область
Молекулярная масса	70 kD	70 kD (60% гомологии с ЦОГ-1)

Участие изоформ ЦОГ в физиологических и патологических процессах



Биологические эффекты простагландинов

Ткань/орган	Медиаторы	Эффекты
Сердечно-сосудистая система	TXA2, PGI2 TXA2 PGE2, PGI2 TXA2, PGF2 α PGE2, PGI2	Тромбоз, агрегация тромбоцитов Увеличение сосудистой проницаемости Артериальная вазодилатация Венозная вазоконстрикция Раскрытое состояние фетального артериального протока
Дыхательная система	PGE2 PGF2 α , TXA2	Бронходилатация Бронхоконстрикция
Почки	PGE2, PGI2 PGE2, PGI2 PGE2	Регуляция почечного кровотока и гломерулярной фильтрации Высвобождение ренина Подавление эффекта антидиуретического гормона
Желудочно-кишечный тракт	PGE2, PGI2	Цитопротекция
ЦНС	PGE2 PGE2, PGI2 PGD2	Лихорадка Боль Сон
Иммунная система	PGE2, PGI2	Угнетение активации и пролиферации Т- и В-лимфоцитов
Женская репродуктивная система	PGE2, PGF2	Сокращение матки
Мужская репродуктивная система	PGE2, PGF2 α	Фертильность

Классификация нестероидных противовоспалительных средств

Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2):

- **Производные салициловой кислоты**
 - Ацетилсалициловая кислота *, Натрия салицилат, Метилсалицилат, Дифлунизал
- **Производные индолуксусной кислоты**
 - Индометацин *, Сулиндак
- **Производные фенилуксусной кислоты**
 - Диклофенак
- **Производные гетероарилуксусной кислоты**
 - Толметин, Кеторолак *
- **Производные арилпропионовой кислоты**
 - Ибупрофен *, Фенопрофен, Кетопрофен *, Флурбипрофен *, Напроксен *
- **Производные антраниловой кислоты (фенаматы)**
 - Мефенамовая, Меклофенамовая, Флуфенамовая кислоты
- **Оксикамы**
 - Пироксикам *, Теноксикам, Лорноксикам *

Классификация нестероидных противовоспалительных средств

Избирательные ингибиторы циклооксигеназы 2:

- **Оксикамы**
 - Мелоксикам *
- **Сульфонанилиды**
 - Нимесулид *
- **Алканоны**
 - Набуметон
- **Диарилзамещенные фураноны**
 - Рофекоксиб
- **Диарилзамещенные пиразолы**
 - Целекоксиб *

Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм ЦОГ-1/ЦОГ-2

Активность в плане блокирования ЦОГ ₁ /ЦОГ ₂	Препараты (коэффициент ЦОГ ₁ /ЦОГ ₂)
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	АСК (166), Индометацин (107) Пироксикам (150-33) Ибупрофен (15)
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак (0,7-2,2) Флурбипрофен (1,3) Напроксен (0,6)
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ ₁ и ЦОГ ₂	Лорноксикам (1,0)
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Нимесулид (0,2) Мелоксикам (0,33-0,8) Этодолак, Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб (0,001) Рофекоксиб (0,0001)
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-3	<i>Парацетамол</i>

Основные фармакодинамические эффекты НПВС

- **Противовоспалительный эффект**
 - на фазу альтерации практически не влияют
 - подавляют преимущественно фазу экссудации
 - на фазу пролиферации действуют только наиболее сильнодействующие НПВС (индометацин, диклофенак, фенилбутазон) - тормозят синтез коллагена

- **Анальгезирующий эффект:**
 - боли слабой и средней интенсивности
 - локализация в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а так же при головной и зубной боли

Основные фармакодинамические эффекты НПВС

- **Жаропонижающий эффект:**
 - действуют только при лихорадке, на нормальную температуру не влияют
 - эффект обусловлен снижением продукции P_gE₂, являющимся эндогенным пирогеном
- **Антиагрегантный эффект:**
 - тормозят синтез в тромбоцитах эндогенного проагреганта TxA₂

Показания к применению НПВС

- **Ревматические заболевания**
 - ревматизм, ревматоидный артрит и др. артриты
- **Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата**
 - остеоартроз, миозит, тендовагинит, травмы
- **Неврологические заболевания**
 - невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго
- **Болевой синдром различной этиологии**
- **Лихорадка**
- **Профилактика артериальных тромбозов**
- **Дисменорея– купирование болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции $PgF2\alpha$**

Нежелательные эффекты НПВС

I. Со стороны ЖКТ:

- ❑ 30-40% - диспепсические расстройства
- ❑ 10-20% - эрозии и язвы желудка
- ❑ 2-5% - кровотечения и перфорации
- ❑ В настоящее время выделен специфический синдром – НПВС-гастродуоденопатия

II. Со стороны почек:

- ❑ нарушения водно-электролитного баланса, задержка воды, отеки, гипернатриемия, повышение уровня креатинина в сыворотке, повышение АД, вследствие блокады синтеза P_gE₂ и простаглицлина в почках, сужения сосудов и ухудшения почечного кровотока

III. Со стороны системы кроветворения:

- ❑ апластическая анемия и агранулоцитоз

Нежелательные эффекты НПВС

IV. Коагулопатия – снижение агрегации тромбоцитов и умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения синтеза протромбина в печени – проявляется кровотечениями, чаще из ЖКТ

V. Гепатотоксичность

VI. Аллергия – сыпи, отек Квинке, анафилактический шок, аллергический интерстициальный нефрит

VII. Бронхоспазм – у больных бронхиальной астмой – за счет снижения продукции P_gE₂ (бронходилататор) и увеличения продукции Lt (бронхоконстрикторы)

VIII. Пролонгация беременности и замедление родов

Противовоспалительные средства природного происхождения

Классификация противовоспалительных средств природного происхождения

Биологические препараты:

- из яда пчёл –
 - Яд пчелиный (Апифор, Унгапивен),
 - Яд пчелиный + метилсалициат (Апизартрон),
- из яда змей –
 - Яд гадюки (Випраксин),
 - Яд гадюки + Салициловая кислота* + Камфора + Скипидар (Алвипсал),
 - Яд гюрзы + Салициловая кислота* + Камфора + Скипидар (Випросал)

Солевые препараты:

- Бишофит (Бишолин, Поликатан),
- Поморийского озера маточный щелок (Вульнузан, Полиминерол)

Механизмы действия противовоспалительных средств природного происхождения

- **Биологические препараты:**
 - оказывают рефлекторно-трофическое влияние, вследствие раздражения афферентных окончаний возникает аксон-рефлекс и, как следствие, улучшается микроциркуляция, повышается доставка кислорода и питательных веществ, усиливается миграция макрофагов
- **Солевые препараты:**
 - рефлекторно-трофическое влияние вследствие раздражающего действия
 - угнетение циклооксигеназы
 - инактивация медиаторов воспаления (гистамина, серотонина)
 - активация фагоцитоза
 - стабилизация энергетического обмена

Показания к применению противовоспалительных средств природного происхождения

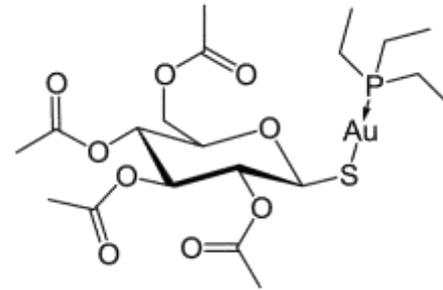
- **Биологические препараты:**
 - **заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, ревматическое поражение мягких тканей, артралгия, миалгия, невралгия, ишиас, люмбаго, нарушения периферического кровообращения, нарушение функции мышц, связок и сухожилий)**

- **Солевые препараты:**
 - **заболевания опорно-двигательного аппарата (деформирующий артроз, ревматоидный артрит, остеохондроз позвоночника, радикулит, люмбаго, мышечные контрактуры, последствия травм, растяжения и разрывы связок, сухожилий и мышц, костные разрастания и деформации стопы), малые гнойно-воспалительные заболевания кожи, псориаз, воспалительные заболевания полости рта и верхних дыхательных путей**

Медленно действующие противовоспалительные средства

Медленно действующие противовоспалительные средства

- **Препараты золота**
(в России не зарегистрированы)
 - Ауранофин, Ауротиопрол
- **Производные хинолина**
 - Хлорохин (Хингамин, Делагил),
Гидроксихлорохин (Плаквенил) *
- **D-пеницилламин ***



Влияние медленно действующих средств на воспалительный процесс

Механизмы действия

- Препараты золота – поглощение фагоцитами частичек коллоидного золота приводит к угнетению фагоцитарной активности и тормозит синтез коллагена
- Производные хинолина – подавляют активность лимфоцитов, тормозят хемотаксис; за счет активного связывания с нуклеиновыми кислотами оказывают цитотоксический эффект, подавляют аутоаллергические процессы
- Д-пеницилламин – угнетает Т-хелперную активность и хемотаксис нейтрофилов, подавляет синтез коллагена

Показания к применению

- Ревматоидный артрит, псориатический артрит, системная красная волчанка, склеродермия

Противоаллергические средства

Препараты для лечения аллергических реакций немедленного типа:

1. Антилибераторы гистамина (средства, препятствующие высвобождению гистамина из тучных клеток и базофилов)

- *глюкокортикоиды* – Преднизолон и др.
- *стабилизаторы мембран тучных клеток* - Кромолин-натрия, Недокромил, Кетотифен
- *адреномиметики* - Адреналин и др.
- *производные ксантина* – Эуфиллин, Аминофиллин и др.

2. Противогистаминные средства

- *блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов* - Дифенгидрамин, Фенкарол, Цетиризин, Лоратадин и др.

3. Средства, устраняющие общие проявления аллергических реакций

- *адреномиметики*
- *бронхолитики миотропного действия*

4. Средства, уменьшающие повреждение тканей

- *глюкокортикоиды*

Противоаллергические средства

Препараты для лечения аллергических реакций замедленного типа:

1. Средства, подавляющие иммуногенез:

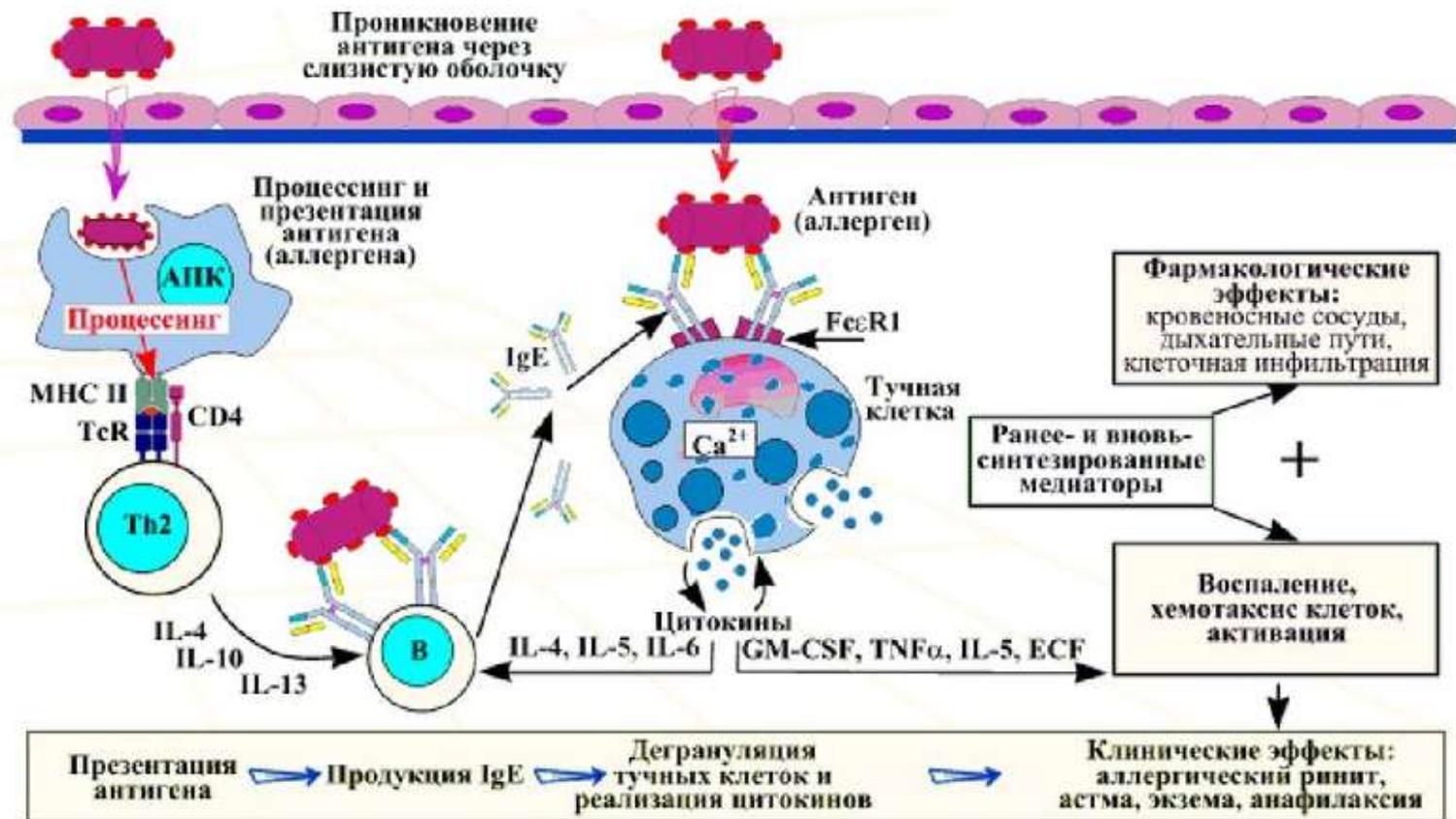
- иммунодепрессанты

2. Средства, уменьшающие повреждение тканей

- глюкокортикоиды

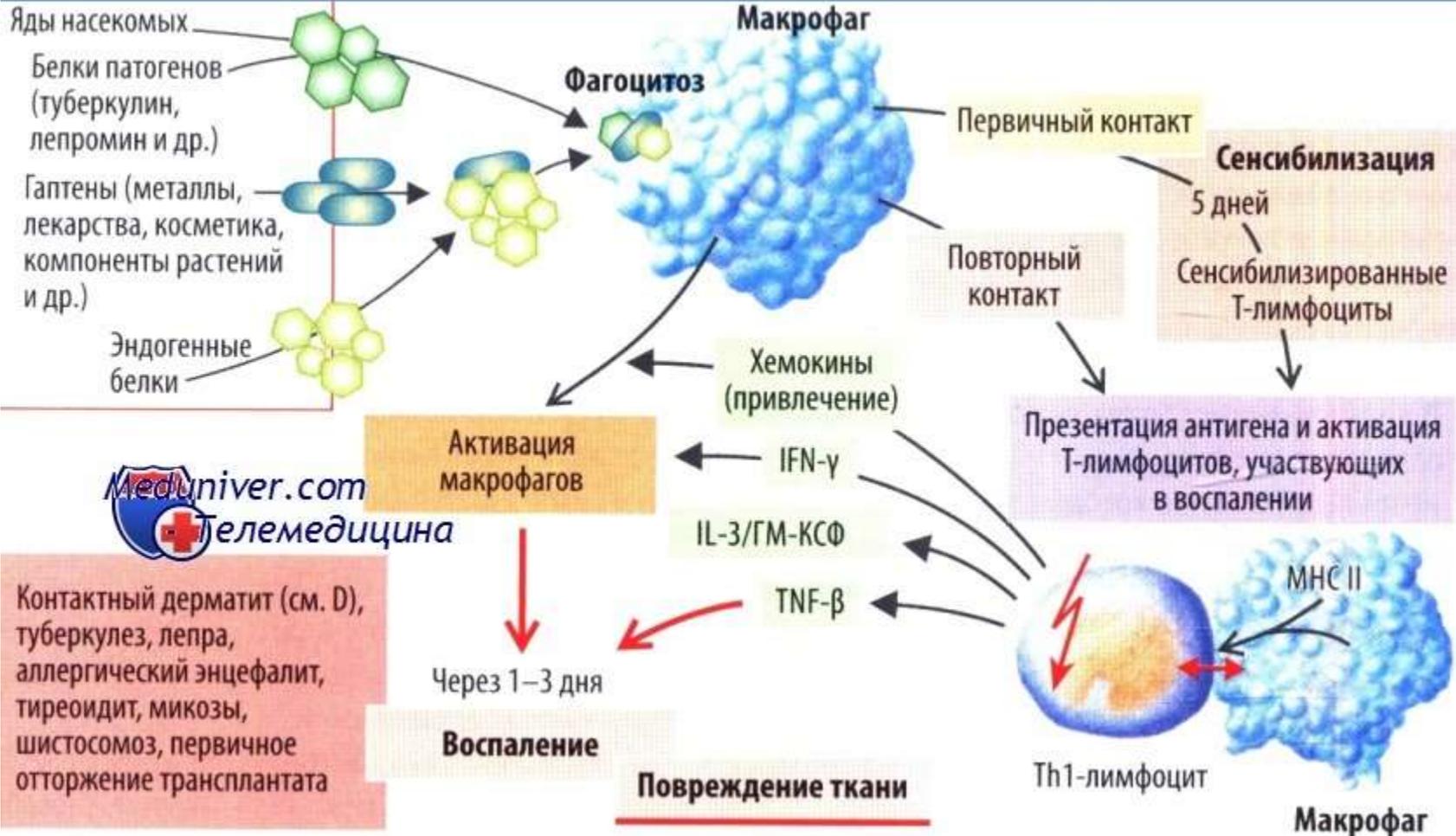
- НПВС

Ig E и гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)

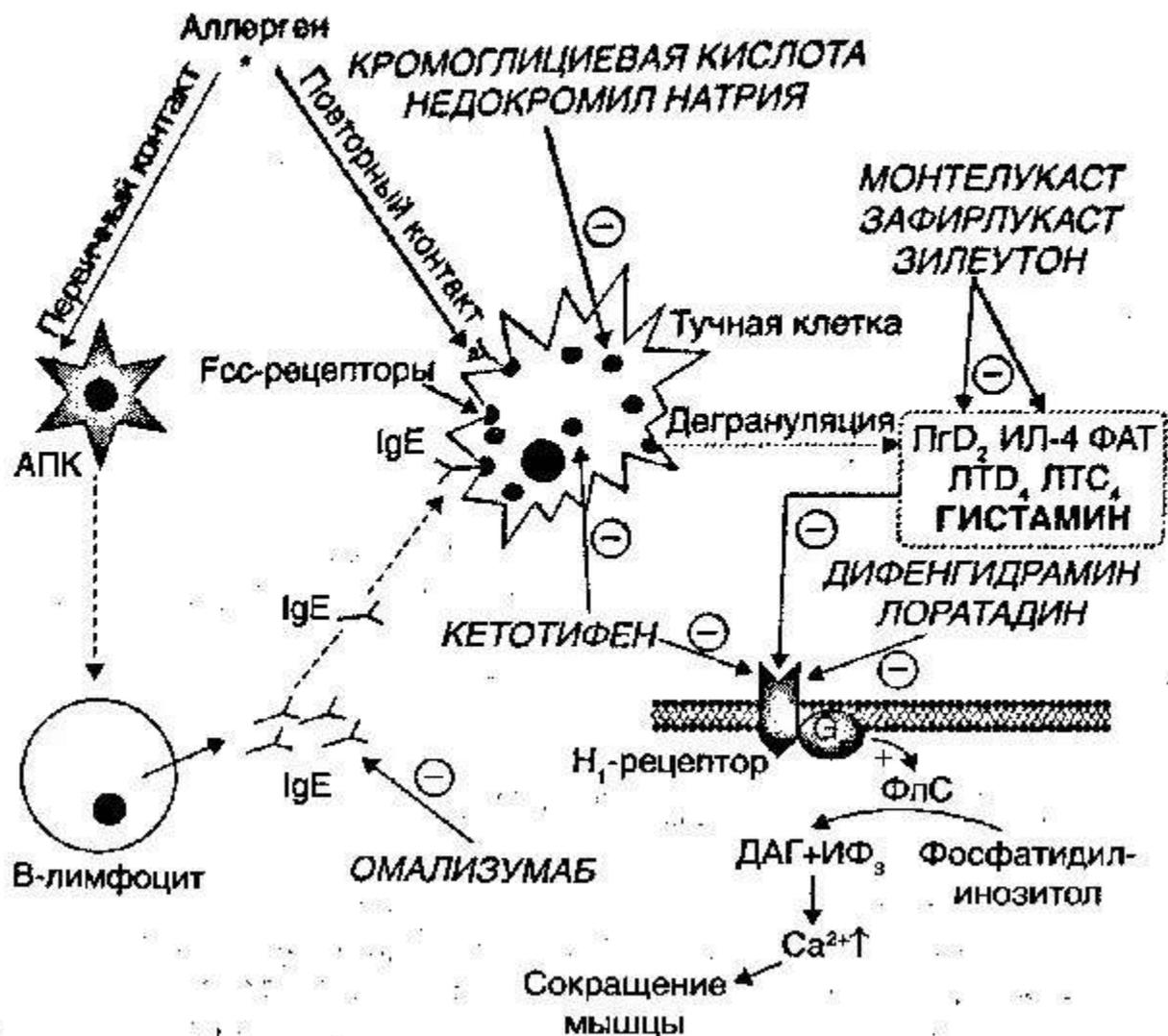


- В результате первичного контакта с аллергеном образуются Ig E и «салятся» на тучные клетки, базофилы – сенсibilизация организма
- При повторных попаданиях аллергена реакция антиген-антитело идет на поверхности клетки, запускается активация комплемента по классическому пути, что приводит к лизису клеток и массовому выбросу биологически активных соединений

Реакция гиперчувствительности четвертого типа (замедленного типа)



Механизм действия антиаллергических средств



Ингибиторы лейкотриенов

