



Тема лекции:



Противовоспалительные, противоаллергические, иммуотропные лекарственные средства

к.мед.н., доцент кафедры фармакологии и медицинской рецептуры ХНМУ
Карнаух Элла Владимировна

План лекции:

1. Классификация противовоспалительных лекарственных средств.
2. Быстродействующие **стероидные** противовоспалительные средства: классификация, механизм действия, эффекты, показания, побочные эффекты, противопоказания.
3. Быстродействующие **нестероидные** противовоспалительные средства (**НПВС**): классификация, механизм действия, эффекты, показания, побочные эффекты, противопоказания.
4. Вяжущие и обволакивающие средства – противовоспалительные **местного действия**.
5. Медленно действующие (базисные) противовоспалительные средства.
6. **Противоаллергические** (десенсибилизирующие) средства:
Угнетающие аллергические реакции немедленного типа
Угнетающие аллергические реакции замедленного типа
7. Иммуофармакология. **Иммуотропные** (иммуномодулирующие) лекарственные средства:
Иммуностимулирующие лекарственные средства
Иммуносупрессивные лекарственные средства
8. **Основные препараты** типовых тестовых лицензионных заданий КРОК-1.
9. Примеры типовых тестовых лицензионных заданий **КРОК-1**.



Противовоспалительные, противоаллергические, иммуотропные средства



ВОСПАЛЕНИЕ — универсальная (местная, общая) реакция организма на воздействие экзо- и эндогенных факторов (микробы, вирусы, аллергические, физические, химические агенты).

ВОСПАЛЕНИЕ, АЛЛЕРГИЯ и **ИММУНИТЕТ** взаимосвязаны эволюционно, регулируются общими механизмами и эндогенными БАВ:

тучные клетки/базофилы лейкоциты моноциты/макрофаги тромбоциты клетки эндотелия ФЛ клеточных мембран и т.д.	и продуцируемые ими медиаторы - Гистамин, интерлейкины, интерфероны, циклические эндопероксиды (простагландины G_2 H_2) простагландины: E_2 $F_{2\alpha}$ D_2 I_2 (простациклин) тромбоксан A_2 простаноиды, лейкотриены, -NO группы и ЭРФ, ФАТ.
--	---

Фармакологическая коррекция

базируется на угнетении синтеза и высвобождения этих провоспалительных и аллергогенных агентов

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

БЫСТРО ДЕЙСТВУЮЩИЕ

СТЕРОИДНЫЕ

=

ГлюкоКортикоиды

=

ГК



НЕСТЕРОИДНЫЕ

= **НПВС**

= ненаркотические
анальгетики ННА

= анальгетики-
антипиретики

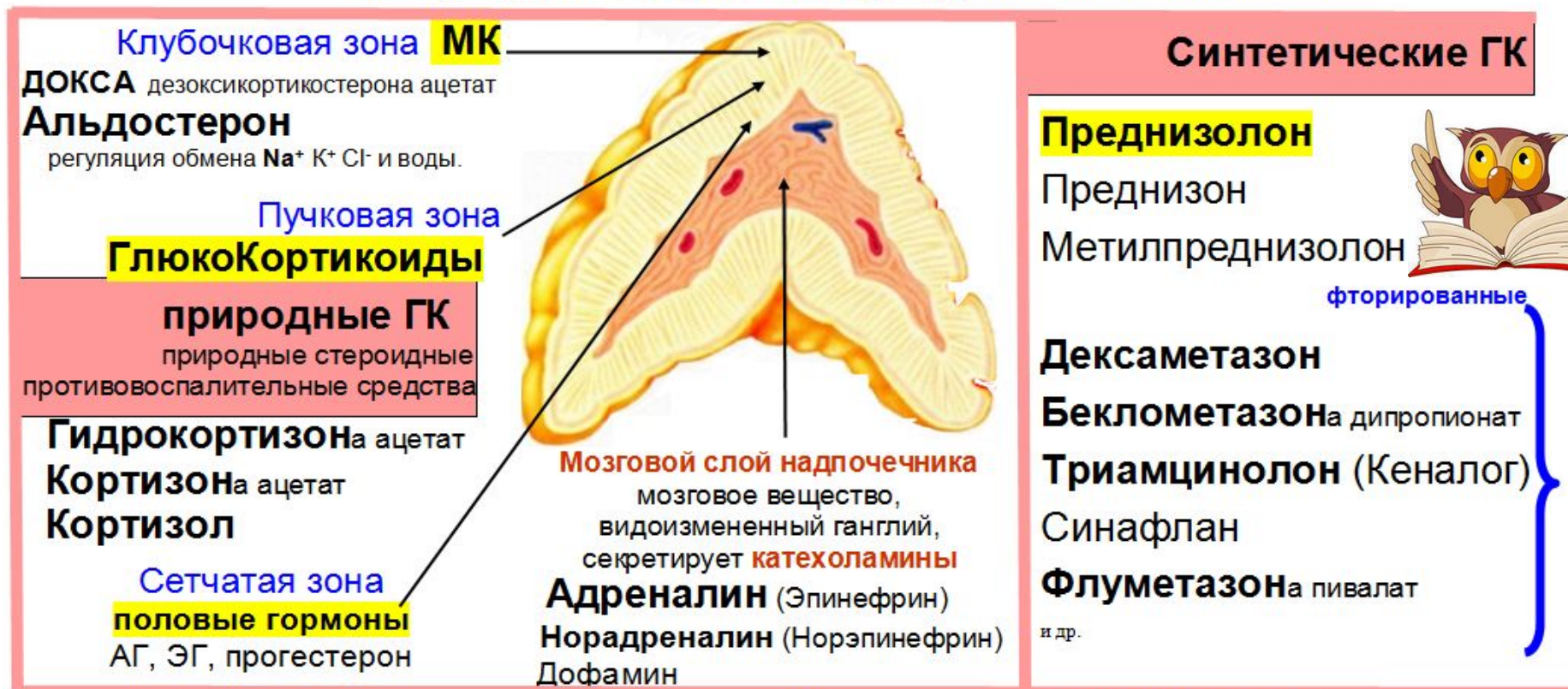
МЕДЛЕННО
ДЕЙСТВУЮЩИЕ

= **БАЗИСНЫЕ**

для лечения
системных
аутоиммунных
коллагенозов

Стероидные противовоспалительные средства = гормоны коры надпочечников **ГлюкоКортикоиды**

Кора надпочечника (корковое вещество, корковый слой) делится на 3 морфо-функциональные зоны, где секретируются **КортикоСтероиды** (активны 8 из 40 известных):



Гормональные мази:

Флуцинар	Синалар
Синафлан	Фторокорт
Локакортен	Оксикорт
Корнитор	Будезонид
и др.	

Ингаляционные:
топические стероиды
местного действия

Беклометазон_а дипропионат
(Бекотид, Беконазе)
Триамцинолон_а ацетанид (Назакорт)
Флутиказон_а пропионат (Фликсотид)
и др.

- почти нет системного действия
20% всасывается, а **до 80% дозы** действует местно.
- при бронхиальной астме, вазомоторных ринитах (поллинозах).

ФЛ фосфолипиды клеточных мембран
ГК **фосфолипаза- A_2** активируется под влиянием любых патогенных факторов — микробы, вирусы, аллергены, токсины, ферменты, гормоны, физические и химические агенты и пр.

Арахидоновая циклическая омега-6-поли **Н**енасыщенная **В**ысшая **Ж**ирная **К**ислота

Метаболиты арахидоновой кислоты называют **эйкозаноиды** (греч. *эйкоза* — цифра **20**, по количеству атомов углерода в структуре ее молекулы)

НПВС

ЦОГ

циклооксигеназа
= ПГ синтетаза

блокада **ЦОГ $_1$** → побочные эффекты — **язвенногенность!**, агрегации Тг.

блокада **ЦОГ $_2$** → **противовоспалительное** действие

блокада **ЦОГ $_3$** → жаропонижающее действие (парацетамол и др.)

ФАТ

фактор, активирующий тромбоциты

↓
Это медиатор воспаления и аллергии

ПГ циклические эндопероксиды — **ПГ G_2** **ПГ H_2**

Простагландины

E $_1$ **E $_2$** **F $_{2\alpha}$** **D $_2$**

Простациклин

ПГ I $_2$

Тромбоксаны

A $_2$ **B $_2$**

5-Липоксигеназа

↓
Лейкотриены

A $_4$ **B $_4$** **C $_4$** **D $_4$** **E $_4$**

Это медиаторы аллергии немедленного типа

вазодилатация, ↑проницаемости сосудов	Экссудация плазмы	Хемотаксис и активация leuc. агрегация Тг.	Спазмы гладкомышечных органов — бронхов, ЖКТ	Образование пирогенов — ПГ E$_1$ альгогенов и свободных радикалов ПОЛ	Активация др. про-воспалительных медиаторов — гистамина, серотонина, брадикинина	Участие в иммунных ответах	Специфические функции — E$_2$ F$_{2\alpha}$ стимуляция миоэлектрич. E$_1$ — гастропротекция и др.
---------------------------------------	-------------------	--	--	---	--	----------------------------	---

rubor

краснота, гиперемия

tumor

припухлость, отек

воспаление

functio laesa нарушение функции

color

жар, лихорадка

dolor

боль

Механизм действия ГК — опосредованно через эндогенные протеины **липокортины** (аннексины)

ГК угнетают фосфолипазу- A_2 , что нарушает метаболизм арахидоновой кислоты

(т.е. образование ПГ, тромбоксанов, лейкотриенов) и ФАТ.



Эффекты ГК (фармакодинамический негормональный вид действия ГК)



Противовоспалительный эффект — быстрый и мощный.

ГК действуют **внутриклеточно** — проникают через мембраны и связываются с рецепторами в протоплазме клеток.

Образовавшийся комплекс '**стероид-рецептор**' проникает в ядро и связывается с ДНК, регулируя синтез белков, медиаторов и ферментов.

ГК действуют на все 3 фазы воспаления — т.е. уменьшаются

Альтерация (повреждение тканей),

Экссудация (нарушение микроциркуляции), и

Пролиферация, Репарация (восстановление поврежденных тканей).

Противоаллергический (десенсибилизирующий) — *см. классификацию противоязвенных средств в*

ГК стабилизируют мембраны тучных клеток, что снижает выход **гистамина**,

ГК снижают активность макрофагов и Т-лимфоцитов,

ГК снижают чувствительность **H₁-рецепторов**.

Иммунодепрессивный — угнетение иммуногенеза и аутоиммунных реакций —

ГК снижают активность Т-супрессоров, Т-киллеров и активируют Т-хелперы,

ГК снижают активность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов,

ГК снижают синтез интерлейкинов и других цитокинов. *см. классификацию иммунодепрессивных средств в*

Противошоковый — ГК повышают содержание катехоламинов —

повышение АД и кардиостимуляция. *см. нежелательные состояния — шок, коллапс*



Схема назначения ГК

соответствует **циркадности биоритмов** их эндогенной секреции –
2/3 суточной дозы — **утром** (6-8 часов утра),
1/3 суточной дозы — **днем** (15 часов) и ничего вечером и ночью.

ПОКАЗАНИЯ для применения ГК

- Системные воспалительные аутоиммунные заболевания = **коллагенозы**
ревматизм, ревматоидный полиартрит, СКВ и др.
 - **Аллергические** заболевания — бронхиальная астма и др.
 - **Воспалительные** заболевания кожи (нейродермит, дерматит, псориаз и др.),
глаз, почек (гломерулонефрит, нефрит, нефроз), печени (гепатит, цирроз),
тяжелые вирусные пневмонии.
 - **Аутоиммунные заболевания крови** — апластическая анемия, лучевая анемия и др.
 - **Шок** любого генеза (анафилактический, кардиогенный, травматический, инфекционный и др.)
для повышения АД — **большие дозы коротким курсом!**
 - **Иммунодепрессия** — для предотвращения реакции отторжения
трансплантата при пересадке органов (кожи, костного мозга, почек и др.)
-

«**терапия отчаяния!**»

ГК применяют в крайних случаях из-за развития зависимости, синдрома отмены
и серьезных **ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ**

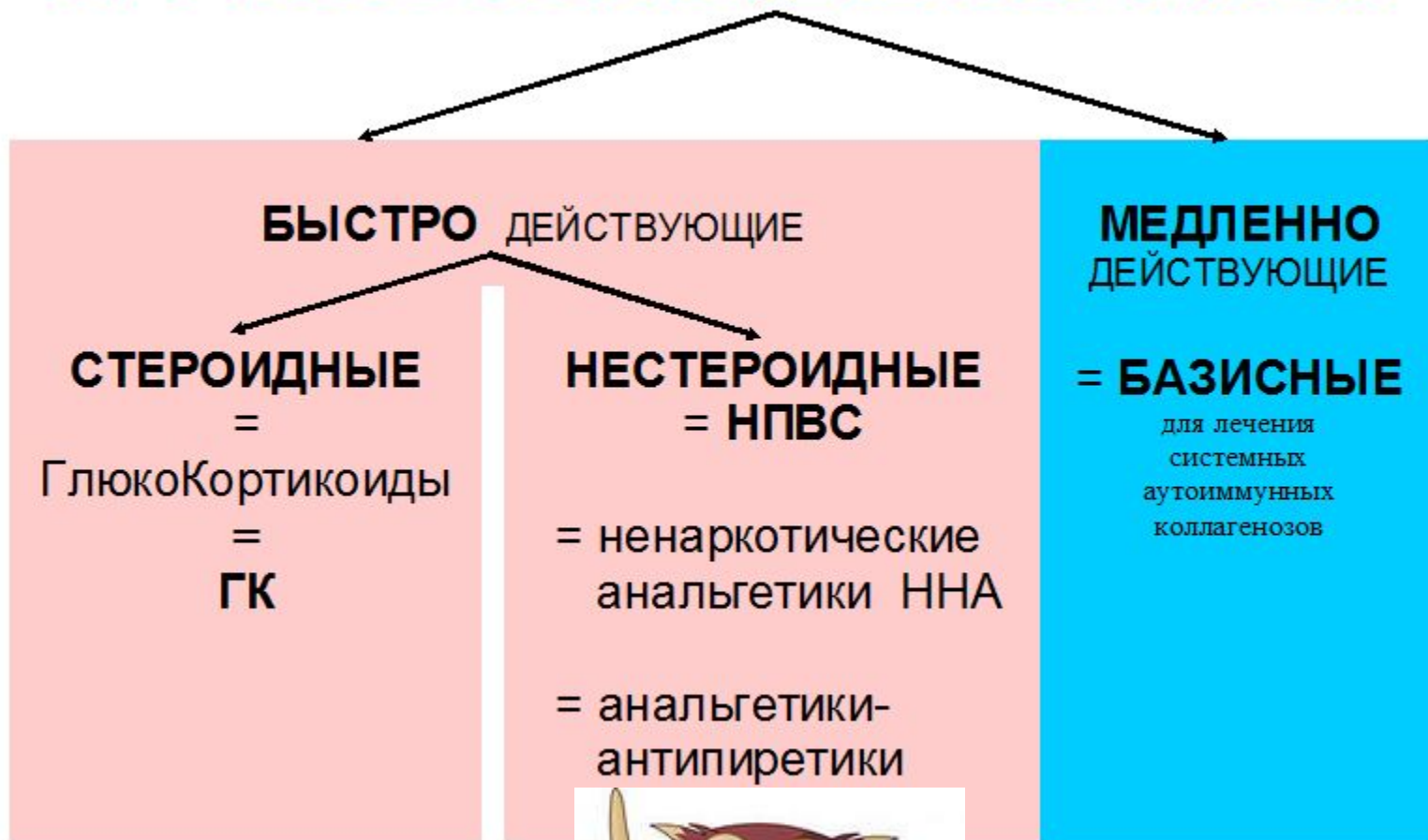
ПОБОЧНЫЕ эффекты ГК

- Нарушение всех видов обмена:
 - Активация щитовидной железы → **стимуляция основного обмена**
 - Повышение сахара крови → **стероидный диабет**
 - Задержка Na^+ → **отеки**
 - Потеря Ca^{2+} → **остеопороз**
 - Гипо- K^+ -емия → **тахикардия**
 - нарушение жирового обмена → ожирение, синдром **Иценко-Кушинга**
- Возбуждение ЦНС и САС → **эйфория**, стимуляция работоспособности
(в спорте как **допинг**) и памяти, бессонница, беспокойство, психоз.
- Угнетение синтеза мукополисахаридов в желудке = **язвенное действие стероидных язвы**
- **Повышение АД** и ОПСС
- **Иммунодепрессия** → генерализация инфекционного процесса
- Угнетение 3-й фазы воспаления — пролиферативно-репаративных процессов
→ **замедление регенерации** (заживления) ран
- **Тромбозы.**
- Нарушение трофики роговицы и хрусталика → кератит, катаракта



Эти побочные эффекты и определяют **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** для ГК

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА



ФЛ фосфолипиды клеточных мембран
ГК **фосфолипаза-А₂** активируется под влиянием любых патогенных факторов — микробы, вирусы, аллергены, токсины, ферменты, гормоны, физические и химические агенты и пр.

Арахидоновая циклическая омега-6-поли **Н**енасыщенная **В**ысшая **Ж**ирная **К**ислота

Метаболиты арахидоновой кислоты называют **эйкозаноиды** (греч. eikos — цифра 20, по количеству атомов углерода в структуре ее молекулы)

НПВС

ЦОГ

циклооксигеназа
= ПГ синтаза

блокада **ЦОГ₁** → **побочные эффекты** — язвенность! ↓ агрегации Тг.

блокада **ЦОГ₂** → **противовоспалительное** действие

блокада **ЦОГ₃** → жаропонижающее действие (парацетамол и др.)

ФАТ

фактор, активизирующий тромбоциты



Это медиатор воспаления и аллергии

ПГ

циклические эндопероксиды — **ПГG₂** **ПГH₂**

Простагландины

E₁ E₂ F_{2α} D₂

Простациклин

ПГ I₂

Тромбоксаны

A₂ B₂

5-Липоксигеназа

Лейкотриены

A₄ B₄ C₄ D₄ E₄

Это медиаторы аллергии немедленного типа

вазодилатация,
?проницаемости
сосудов

Экссудация
плазмы

Хемотаксис
и активация
leuc.
агрегация Тг.

Спазмы
гладкомышечных
органов —
бронхов, ЖКТ

Образование
пирогенов — ПГ E₁
альгенов
и свободных
радикалов ПОЛ

Активация др. про-
воспалительных
медиаторов —
гистамина, серотонина,
брадикинина

Участие
в
иммунных
ответах

Специфические
функции —
E₂ F_{2α} стимуляция
миоэпителии,
E₁ — гастропротекция
и др.

rubor

краснота,
гиперемия

tumor

припухлость, отек

воспаление

functio laesa

нарушение функции

color

жар, лихорадка

dolor

боль

Механизм действия НПВС — нарушение метаболизма арахидоновой кислоты и синтеза ПГ путем ингибирования ЦОГ



Быстродействующие **НЕСТЕРОИДНЫЕ** Противовоспалительные Средства = **НПВС**

= **НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ** = **АНАЛЬГЕТИКИ – АНТИПИРЕТИКИ**

оказывают умеренное противоболевое действие

устраняют боль и лихорадку воспалительного генеза

Только синтетические соединения, не имеют аналогов в природе.

Классификация — по химическому строению и по селективности (избирательности) ингибирования циклооксигеназ:

Неселективные ингибиторы ЦОГ₁ и ЦОГ₂

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 и др.
пр. кислоты салициловой = салицилаты	пр. параамино- фенола	пр. кислоты пропионовой	пр. кислоты гетероарил- уксусной	пр. фенил- уксусной кислоты	пр. индол- уксусной кислоты	пиразо- лидины	пр. антралиновой кислоты	пр. изони- котинового кислоты	Оксикамы
К-та ацетил- салициловая (Аспирин) Натрия салицилат Салициламид	Фенацетин Парацетамол (Панадол, Калпол, Тайленол, Эффералган и др.)	Ибупрофен (Бруфен) Кетопрофен (Кетонал, Фастум гель, Дексалгин) Напроксен Сургам Тиапрофено- вая кислота	Кеторолак (Кеторол, Кетанов, Кеталгин и др.) Ацеклофенак	Диклофенак -натрий (Ортофен, Вольтарен и др.) Ацеклофенак	Индометацин (Метиндол) Сулиндак (Клинорил)	Фенилбутазон (Бутадион) пр. пиразолона Метамизол натрия (Анальгин) Аминофеназон (Амидопирин)	Натрия мефенамат К-та мефена- мовая Арлеф /к-та флуфенамовая Каотам /к-та толфенамовая Доналгин /к-та нифлумовая	Амизон	Пироксикам (Роксикам) Лорноксикам (Ксефокам) Теноксикам

Селективные ингибиторы ЦОГ₂

1	2	3
Оксикамы	Коксибы	пр. сульфон- анилидов
Мелоксикам (Мовалис)	Целекоксиб Рофекоксиб Вальдекоксиб	Нимесулид (Нимид, Нимесил)



Неселективные ингибиторы ЦОГ₁ и ЦОГ₂

1	2	3	4	5	...
пр. КИСЛОТЫ салициловой = салицилаты	пр. параамино- фенола	пр. пропионовой кислоты	пр. гетероарил- уксусной кислоты	пр. фенил- уксусной кислоты	
Кислота ацетил- салициловая (Аспирин) Натрия салицилат Салициламид	Фенацетин Парацетамол (Панадол, Калпол, Тайленол, Эффералган) <small>и др.</small>	Ибупрофен (Бруфен) Кетопрофен (Кетонал, Фастум гель, Дексалгин) <small>и др.</small> Напроксен Сургам Тиапрофеновая кислота	Кеторолак (Кеторол, Кетанов , Кеталгин) <small>и др.</small>	Диклофенак- натрий (Ортофен, Вольтарен) <small>и др.</small> Ацеклофенак	



Неселективные ингибиторы ЦОГ₁ и ЦОГ₂

...	6	7	8	9	10	и др.
пр. индолуксусной кислоты	Пиразолидины	пр. антраниловой кислоты	пр. кислоты изоникотиновой	Оксикамы		
Индометацин (Метиндол) Сулиндак (Клинорил)	Фенилбутазон (Бутадион) пр. пиразолона Метамизол натрия (Анальгин) Аминофеназон (Амидопирин)	Натрия мефенамат (Кислота мефенамовая) Кислота флуфенамовая (Арлеф) Кислота толфенамовая (Каотам) Кислота нифлумовая (Доналгин)	Амизон	Пироксикам (Роксикам) Лорноксикам (Ксефокам) Теноксикам и др.		



Селективные ингибиторы ЦОГ₂

1	2	3
Оксикамы	Коксибы	пр. сульфонанилидов
Мелоксикам (Мовалис)	Целекоксиб (Целебрекс) Рофекоксиб (Денебол) Вальдекоксиб Парекоксиб	Нимесулид (Нимид, Нимесил)

Перспективное направление
создания новых НПВС

У селективных ингибиторов ЦОГ₂ **min побочные эффекты**, типичные для НПВС

Не влияют на агрегацию тромбоцитов
т.к. ЦОГ₂ в тромбоцитах не образуется.

Рофекоксиб, Вальдекоксиб – **очень кардиотоксичны!**
сняты с производства.

Комбинированные НПВС

Артротек = Диклофенак-натрий + Мизопростол

Доларен = Диклофенак-натрий + Парацетамол

Баралгин = Спазмалгон = Метамизол (Анальгин) + Питофенон + Фенпиверин

Реопирин = Фенилбутазон (Бутадион) + Аминофеназон (Амидопирин)

и др.



Эффекты НПВС

Противовоспалительный — угнетение ЦОГ₂ и синтез циклических эндопероксидов и ПГ
Целекоксиб, Диклофенак-натрий, Бутадион, Индометацин и др.

Анальгезирующий (обезболивающий, противоболевой) —

Снижают синтез альгогенных медиаторов,

Снижают чувствительность ноцицепторов и восприятие боли в очаге воспаления,

Повышают порог болевой чувствительности, угнетают подкорковые центры боли таламуса

Метамизол натрия (Анальгин), Напроксен, Лорноксикам и др.



Жаропонижающий проявляется **только на фоне гипертермии!**

Блокада ЦОГ₃ и снижение пирогенного действия ПГ E₁ на центр терморегуляции в гипоталамусе.

Повышение теплоотдачи из-за расширения сосудов кожи и усиленного потоотделения.

Кислота ацетилсалициловая (Аспирин) по **0,5 - 2-3 раза** в день после еды, если t⁰>38°C.

Парацетамол, Ибупрофен в педиатрии вместо Аспирина!



Антиагрегантный

Синтез **простаглицина** в эндотелии > синтеза **тромбоксана A₂** в мембранах Тг, и блокада ЦОГ₁ в Тг.

Кислота ацетилсалициловая (Аспирин) по **0,1- 1 раз** в день (на ночь) после еды **длительно**
(до 3-6 месяцев) для профилактики ретромбозов после ИМ, инсультов, ТЭЛА, тромбофлебитов.

НПВС не выключают сознание, также обладают седативным, спазмолитическим (**Баралгин(Спазмалгон)**),
противоаллергическим, иммуностимулирующим и противовирусным (**Амизон**) действием.

В отличие от наркотических анальгетиков —

нет угнетения ДЦ, нет привыкания и лекарственной зависимости, нет специфических антагонистов.

ПОКАЗАНИЯ для применения НПВС

Боли воспалительного генеза — зубная, мышечная, суставная, головная, миалгия, при бурситах и тендовагинитах, неврологические заболевания (невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго и др.), остеохондроз, остеоартрит и др., альгодисменорея

Ревматизм, ревматоидный артрит, подагра

Лихорадка свыше 38°C.

Профилактика ретромбозов — как **антиагреганты** (ИМ, варикоз, тромбофлебит и др.)

Кислота ацетилсалициловая = Аспирин 0,1x1 раз в день (или 0,325 x 1 раз в 3 дня) после еды! в течение 3-6-12 мес.

Антипохмельные средства — Упсарин Урса, Алко-Зельтцер, Алко-Прим и др.

содержат **Кислоту ацетилсалициловую**



ПОБОЧНЫЕ эффекты НПВС

Ульцерогенное действие — применять только после еды, обильно запивая молоком, киселем.

Диспепсия, НПВС-гастродуоденопатия — салицилаты, Бутадион, Индометацин, пр. антраниловой кислоты, Диклофенак-натрия, Напроксен, оксикамы.

Аллергия — ангионевротический отек, кожные высыпания, бронхоспазм — Бутадион.

Бронхоспазм — '*аспириновая астма*'.

Отеки из-за задержки Na^+ — Бутадион.

Агранулоцитоз — Бутадион и Реопирин можно принимать не более 2 недель.

поэтому **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ для НПВС**

Язвенная болезнь

Лейкопении

Коагулопатии

Беременность

Дети до 5-12 лет **Кислота ацетилсалициловая** запрещена из-за развития **Синдрома Рея** (высоко летальная энцефало-гепатопатия). В педиатрии разрешены **Ибупрофен** и **Парацетамол**.



ВЯЖУЩИЕ и ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ средства, действующие на афферентные нервные окончания, являются **противовоспалительными** (антифлогистическими) средствами **местного действия**

ВЯЖУЩИЕ средства вызывают **осаждение белков** (коагуляцию) с образованием плотных **альбуминов**, что вызывает местное сужение сосудов кожи и слизистых, уменьшает воспалительную реакцию и кровоточивость. С алкалоидами и солями тяжелых металлов образуют нерастворимые соли.

Органического (растительного) происхождения	Неорганического происхождения (соли металлов)
Танин <small>галлодубильная кислота</small> Танальбин кора Дуба трава Зверобоя цветы Ромашки аптечной лист Шалфея плоды Черники трава и корень Чистотела	Висмута нитрат основной, трикалия дицитрат Де-нол Викалин Викаир Ксероформ Квасцы алюминиевые Дерматол Меди сульфат Свинца ацетат Серебра нитрат Цинка окись Жидкость Бурова Цинка сульфат

Показания к применению:

1. Воспалительные заболевания полости рта, носа зева, гортани (полоскания), влаглища (спрыцевания, орошения).
2. Ожоги, язвы, трещины (примочки, присыпка, смазывания, орошения).
3. Промывание желудка при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов и токсинами.
4. Диспепсия.



ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ средства образуют **защитную пленку из коллоида**, которая защищает чувствительные нервные окончания от раздражающих веществ, замедляет всасывание лекарств и токсинов через слизистые оболочки, оказывает слабое противовоспалительное и закрепляющее (при неБк-диарее) действие.

Слизь крахмальная

Отвар семян льна

Альмагель, Альмагель-А

с.м. темы по ЖКТ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

БЫСТРО действующие

СТЕРОИДНЫЕ

=

ГлюкоКортикоиды

=

ГК

НЕСТЕРОИДНЫЕ

= **НПВС**

= ненаркотические
анальгетики ННА

= анальгетики-
антипиретики

МЕДЛЕННО
действующие

= **БАЗИСНЫЕ**

для лечения
системных
аутоиммунных
коллагенозов



МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИЕ

= БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Применяются при неэффективности ГК и НПВС в молодом возрасте, при инвалидности и т.д. для лечения **системных аутоиммунных коллагенозов** — ревматоидный артрит (ювенильный РА), СКВ.

Эти препараты **подавляют аутоаллергию** и **прогрессирование** заболевания, но действуют **медленно** — тах и длительный эффект развивается **через 2-4 месяца** от начала курса лечения.

Препараты золота	пр. 4-аминохинолина	Иммуно-депрессанты	Цитостатики	Комплексоны	Салазопрепараты т.е. комбинированные сульфаниламид + салицилат
Кризанол 1 мл 5% раствора сод. 17 мг чистого золота	Хингамин (Хлорохин, Делагил, Резохин)	Циклоспорин (Сандиммун)	Метотрексат Циклофосфан	Пеницилламин (Купренил)	Сульфасалазин сульфапиридин + салициловая кислота
Ауронофин	Гидроксихлорохин (Плаквенил) <i>см. Противомалярийные средства</i>	Азатиоприн (Имуран)	Миелосан Меркаптопурин <i>см. противоопухолевые средства</i>		<i>см. болезнь Крона, неспецифический язвенный колит</i>



Препараты **высоко токсичны** — серьезные побочные эффекты: нефропатии, поражения почек, печени, кроветворения, аллергия, дерматиты («золотой» дерматит), стоматиты, ретинопатия, аллопеция, импотенция и др.



ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ (ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ) СРЕДСТВА



Аллергия др.-греч. **ἄλλος** - другой, иной, чужой **ἔργον** - воздействие — **сверхчувствительность** иммунной системы при **повторных воздействиях аллергена** на **ранее сенсibilизированный этим аллергеном организм**.
Термин был введён венским педиатром Клеменсом Фон Пирке в 1906 г.

Лечение аллергии: 1. Выяснить природу **аллергена** и **устранить** с ним контакт.

При необходимости – специфическая/неспецифическая **гипосенсибилизация** (схема малых доз, иммунодепрессанты) — *см. курс аллергологии*

2. Фармакологическая коррекция **противоаллергическими** средствами, влияющими на механизмы и медиаторы аллергии.

Основное направление — через **гистаминовые** и **лейкотриеновые** механизмы:

H₁-гистаминовые и **лейкотриеновые рецепторы** расположены в мелких сосудах, гладких мышцах, бронхах, кишечнике, матке, слизистой носа, гортани, в коже — при их возбуждении ↑ **проницаемость сосудов**, сгущение крови, ↓ АД, бронхо- и ларингоспазм, зуд и сыпь на коже, **набухание слизистых носа и гортани, отек** — **аллергические реакции различной степени** (крапивница... анафилактический шок).

Угнетающие аллергические реакции НЕМЕДЛЕННОГО типа, которые возникают **сразу** после **повторного контакта с аллергеном** – т.е. эти препараты **снижают взаимодействия Антигена с Антителом**

ГК – универсальные, сильные, быстродействующие **противовоспалительные** и **противоаллергические средства**

природные — **Гидрокортизона ацетат**
Кортизона ацетат

синтетические — **Преднизолон** и все др.

см. Гормоны коры надпочечников. ГлюкоКортикоиды

Для **системного действия** ГК применяются **парентерально** (в/в, в/м) и **внутри** — **Преднизолон, Дексаметазон** и др.

Местно применяются **“топические стероиды”** — почти нет системного действия, 20% всасывается, а **до 80% дозы** действует местно —

гормональные мази — **Флуцинар, Синалар, Синаflan, Лоринден, Фторокорт, Локакортен, Предникарт, Оксикорт, Корнитор, Ультралан, Будезонид** и др.

Ингаляции — **аэрозоли**, порошковые **ингаляторы** при БА. **назальные спреи, капли** глазные и для носа, **мазь глазная, мазь для носа** —

Беклометазона дипропионат (**Бекотид, Беконазе, Насобек, Бекодиск, Беклофорте, Альдецин**)

Триамцинолона ацетанид (**Назакорт**).

Будесонид (**Будекорт, Пульмакс**).

Мометазон (Асманекс).

Флутиказона пропионат (**Фликсотид, Фликсоназе**) и др.

Комбинированные для ингаляций (см. *Бронхиальная астма*):

Серетид дискус, мультидиск = **ГК Флутиказон**а пропионат + **β₂-АМ Сальметерол**

Форакорт = **ГК Будесонид** + **β₂-АМ Формотерол**

и др.



Сочетание **иммунодепрессивного** и **противовоспалительного** действия ГК определяет высокую эффективность при **аллергических состояниях** —

Бронхиальная астма, вазомоторный ринит, аллергические конъюнктивиты, поллинозы и др. аллергозы



Механизм противоаллергического и иммунодепрессивного действия ГК:

- **Снижают синтез и высвобождение медиаторов** воспаления и аллергии — ПГ, тромбоксаны, лейкотриены, гистамин, серотонин, брадикинин, интерлейкины, ФАТ (фактор, активирующий тромбоциты), ФУММ (фактор, угнетающий миграцию макрофагов, MIF migration inhibitor factor), интерфероны и др. цитокины, цитотоксины, ЭРФ, GM-CSF и пр.)
— путем блокады (ингибирования) ферментов **ФЛ-А₂** и **ЦОГ** - см. механизм действия ГК
- **Снижают активность тканевых макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов.**
- **Стабилизируют мембраны тучных клеток** —
угнетают их дегрануляцию и ↓ выход **гистамина**.
- **Снижают активность Н₁-рецепторов.**
- **Устраняют общие проявления аллергии и аутоиммунных реакций:**
— уменьшают **альтерацию** (повреждение тканей) и **экссудацию** (нормализуют микроциркуляцию),
— **устраняют бронхоспазм** и **вызывают бронходилатацию:**
повышают чувствительность **β₂-адренорецепторов** бронхов,
оказывают прямое влияние на миофибриллы и гладкие мышцы бронхов
т.к. ↑ц-АМФ и ↓ц-ГМФ.



Противогистаминные = Антигистаминные лекарственные средства

Блокаторы H₁-рецепторов т.е. конкурентные антагонисты гистамина

I поколение

неселективные блокаторы H₁H₂H₃-рецепторов с выраженным **седативным** и **снотворным** эффектом.

Кроме лечения аллергии, применяют для премедикации, при вестибулярной тошноте и рвоте.

пр. этаноламина: **Дифенгидрамина гидрохлорид (Димедрол)**

Клемастин (Тавегил), Доксиламин и др.

пр. фенотиазина: **Прометазина гидрохлорид (Дипразин, Пипольфен)**

пр. этилендиамина: **Хлоропирамин (Супрастин)** и др.

пр. тетрагидрокарболина: **Мебгидролин (Диазолин)**

пр. хинуклидина: **Хифенадин (Фенкарол)**

пр. фениндена: **Диметинден (Фенистил)**

пр. алкиламина: **Фенирамин**



II поколения

селективные блокаторы H-рецепторов с отсутствующим седативным и снотворным эффектом:

пр. пиперидина: **Терфенадин** с 1997 **запрещен** из-за развития внезапных асистолий и аритмогенности.

пр. азатидина: **Лоратадин** (Кларитин, Лорано, Лоридин, Лоризан, Ринорал, Лорфаст, Агистам, Алерик, Кланридол, Кларготил, Кларифер, Эвейк, Эролин и др.)

III поколение

активные метаболиты препаратов II поколения с **тах избирательностью** и **средством к H₁-рецепторам**,

не влияют на внимание и координацию, разрешены водителям, пилотам, авиадиспетчерам и др.

метаболит Терфенадина **Фексофенадин** (Алфаст, Алтива, Телфаст)

метаболит Лоратадина **Дезлоратадин** (Эдем, Эриус, Лоратек, Лордестин, Алергостоп, Алергонорм, Алергомакс и др.)

метаболиты Пиперазина **Цетиризин**а дигидрохлорид (**Цетрин**),
Левоцетиризин (Цетрилев, Ксизал)

Стабилизаторы мембран тучных клеток

угнетают их дегрануляцию и **↓ выход гистамина**

т.к. ингибируют ФДЭ, ↑ц-АМФ, ↓Ca²⁺

Применяются при лечении аллергической БА, дыхательных аллергозов.

Кромонь

Динатрия **кромогликат** (**Кромолин-натрий**, **Интал**, **Аллергокром**, **Кропоз** и др.).

Недокромил-натрий (**Тайлед** и др.)

Кромоглициевая кислота (**Лекролин** гл. капли)

Кромогексал

капли глазные и назальный спрей

пр. пиперидинилидена:

Кетотифен (Задитен)

Антилейкотриеновые лекарственные средства = Антагонисты лейкотриенов

лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты с помощью фермента 5-липоксигеназы в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, макрофагах, тучных клетках, базофилах

- **Блокаторы 5-липоксигеназы** ↓ биосинтез лейкотриенов —

Зилеутон **противовоспалительное** действие и **бронходилатация** при БА, также применяют при ревматоидном артрите и язвенном колите.

- **Блокаторы лейкотриеновых рецепторов** LT_{D_4} , LT_{E_4}

↓ проницаемость сосудов, расширение бронхоиол, ↓ мокроты, ↓ отека слизистой бронхов.

Длительное противовоспалительное действие —

для профилактики и длительного **лечения БА** — непригодны при приступе и статусе!

Зафирлукаст (Аколат)

ингибирует микросомальные ферменты печени → влияет на метаболизм др. лекарств.

Монтелукаст (Сингуляр)

селективный блокатор LT_{D_4} в бронхиолах, **не ингибирует!** микросомальные ферменты печени.



Устраняющие общие проявления аллергии

т.е. против резкого ↓ АД, бронхоспазма и повреждения тканей

АдреноМиметики:

α - β **Адреналина гидрохлорид**

β_2 **Сальбутамол**

α_1 **Мезатон**

М-ХБ:

Атропина сульфат

Ипратропия бромид

Метацин

Миотропные спазмолитики:

Папаверина гидрохлорид

Дротаверин (Но-шпа)

Бендазол (Дибазол)

Аминофиллин (Эуфиллин)

Теofilлин (Неофиллин, Теопак)

Теобромин

Уменьшающие повреждение тканей:

ГК и НПВС *см. Противовоспалительные средства*

Кальция хлорид *строго в/в! струйно.*

↑Adr., ↓проницаемость сосудов.

Угнетающие аллергические реакции **замедленного** типа,

которые возникают **через 2-3 суток** и **позже** после повторного контакта с аллергеном —

пищевая и лекарственная аллергия, туберкулиновая реакция, контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, аутоиммунные поражения при инфекциях (бактериальные, микозные, простейшие, гельминтные и др.), укусы насекомых.

Подавляющие иммуногенез = Иммунодепрессанты

эти препараты угнетают преимущественно клеточный иммунитет —

T-B-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, интерлейкины и др. цитокины. *механизм действия - см. Иммунодепрессанты*

Уменьшающие повреждение тканей

т.к. эта фаза аллергического процесса характеризуется развитием **очагов асептического воспаления**, то эффективны **противовоспалительные средства** —

ГК —

Преднизолон

Гидрокортизона ацетат
Метилпреднизолон
Триамцинолон
и др.

и **НПВС** —

К-та ацетилсалициловая
Диклофенак-натрий

Пироксикам
Амизон
и др.

ГК

Иммуно-депрессанты

угнетают дифференцировку и активацию T-лимфоцитов, ↓ интерлейкины (ИЛ-2) и ↓ интерфероны

Цитостатики

подавляют пролиферативную фазу иммунного ответа из-за угнетения деления иммуноцитов

Антилимфоцитарные сыворотки

Антилимфоцитарный глобулин (АЛГ)

Антитимоцитарный глобулин (АТГ)

Моноклональные Ат (Муромонаб CD₃, ОКТ-3, Симулекс, Зенапакс и др.)

Гидрокортизон_а ацетат

Преднизолон

Метилпреднизолон

Триамцинолон

Деперзолон

и др.

Антибиотики:

Циклоспорин
(Сандиммун)

пептидный Аб.
Кроветворение угнетает мало, но нефро- и гепатотоксичен.

Такролимус
(FK506, Програф)

макролид, в 100 раз активнее Циклоспорина, очень токсичен.

см. ниже
Иммунотропные средства

Алкилирующие = антимитотические:

Циклофосфан
Миелосан

Антиметаболиты:
Антифолат -Вс

Метотрексат
Антипурины
Меркаптопурин
Азатиоприн
(Имуран)

см. Противобластные средства



Иммунофармакология

изучает взаимодействие лекарственных средств с иммунной системой организма

Противолейкозный иммуносупрессант **Меркаптопурин** открыл эру современной иммунофармакологии (пересадка кожи, аутоиммунный гемолиз, СКВ) — в **1962** г. был синтезирован его аналог **Азатиоприн**.

Термин введен в **1968** г. на III Международном Конгрессе фармакологов



Иммунотропные (иммуно**модулирующие**) лекарственные средства т.е. **влияющие на функции иммунной системы**, применяются для фармакологической **иммунотерапии** (иммуно**коррекции**)

ИммуноСТИМУЛЯТОРЫ
стимулируют
(нормализуют, восстанавливают)
клеточный и/или гуморальный
ИММУНИТЕТ

используются в комплексной терапии при первичных и вторичных **иммунодефицитных состояниях** — хр. инфекционно-воспалительные заболевания, опухоли, лучевая болезнь, лучевая и химиотерапия, хр. рецидивирующие язвы, ожоговая болезнь, побочное действие лекарств, токсинов, ядов и т.д.

Иммуно**депрессанты**, или
Иммуно**супрессанты**
угнетают иммунитет,
подавляют аутоиммунные реакции

применяются для лечения **аутоиммунных коллагенозов**,
для предотвращения реакции отторжения трансплантата при пересадке органов.

ИммуноСТИМУЛИРУЮЩИЕ лекарственные средства —

активируют все компоненты **неспецифического** и **специфического** иммунного ответа —

процессы пролиферации, дифференцировки и активации иммунокомпетентных клеток — **T- и B-лимфоциты** и их субпопуляции (**T-киллеры**), **макрофаги-моноциты**, ↑ активности **нейтрофилов** (миграция, бактерицидность, фагоцитоз), ↑ синтез эндогенных **интерферонов, интерлейкинов, CSF (GM- G-)** и **Фактора некроза опухоли**, ↑ синтез специфических **Ат, Ig** и др.

Природные

Гормональные препараты тимуса (полипептиды): Тималин, Т-активин, Тимозин, Вилозен

Иммуноглобулины: Ig человеческий нормальный (Иммуновенин, Вигам и др.)
антистафилококковый, антицитомегаловирусный (**Цитотект**)

Интерфероны - цитокины с противовирусным и противоопухолевым эффектом: **α-Интерфероны, β-интерфероны**

γ-Интерфероны активируют макрофаги, T-киллеры, все виды цитотоксичности, клеточный и аутоиммунитет, ↑ фактор некроза опухоли и ИЛ-2

Препараты естественного интерферона из донорской крови человека: **Интерферон, Интерлок**

Интерлейкины: Интерлейкины-1,-2,-3 и др.

Органопрепараты (биостимуляторы): Спленин из селезенки, **Миелопид** из красного костного мозга, **экстракт плаценты**

Бактериального происхождения: экстракты Биостим, лизаты Бронхомунал, Имудон

липополисахариды клеточной стенки бактерий **Пирогенал, Продигиозан**

полисахариды грибов **Бестатин**, полисахариды дрожжей **Зимозан**

комбинация рибосом и фракций клеточной стенки бактерий (рибосомальный иммуномодулятор) **Рибонумил**

пробиотики **Линекс, Бластен** и др.



вакцины **БЦЖ BCG** — **бацилла Кальметта – Герена** непатогенная живая микобактерия, продуцирует туберкулин. Для вакцинации против тbc, в онкологии.
и др.

Эндогенные анаболические стероиды: Андрогены (Тестостерон)

Растительные адаптоены: Эхинацея пурпурная (**Иммунал**), **Элеутерококк, Лимонник** китайский,

Жень-шень, Родиола розовая и др., а также **алоэ, чеснок, лук** репчатый, **перец** черный



Синтетические

Аналог препаратов тимуса (синтетический тимомиметик): **Иммунофан**

Аналог клеточной стенки бактерий **Ликопид**

Полинуклеотиды: **Натрия нуклеинат**

Пр. имидазола (тиазолы): **Левамизол (Декарис)** противоглистное средство, **Бендазол (Дибазол)**

Пр. пиримидина и пурина: **Метилурацил**, **Пентоксил** нестероидные анаболические средства для заживления ран

Индукторы эндогенного интерферона (интерфероногены): **Циклоферон, Амиксин, Неовир, Полудан, Продигиозан** и др.

Витамины: **Аскорбиновая кислота** (Вит.С), **Токоферол ацетат** (Вит.Е), **Ретинола ацетат** (Вит.А)

Анаболические стероиды: **Ретаболил, Феноболил** и др.

Рекомбинантные, полученные путем генной инженерии:

Рекомбинантный α_2 -интерферон (**Реаферон, Интрон-А**)

Рекомбинантный β_1 -интерферон (**Бетаферон**)

Рекомбинантный γ -интерферон (**Гаммаферон, Иммуноферон**).

Рекомбинантные интерлейкины **Интерлейкин-1 β** (Беталейкин ил-1), **Интерлейкин-2 β** (Пролейкин ил-2)

Рекомбинантные факторы роста:

человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (**GM-CSF**):

Молграмостим (Лейкомакс, Неостим), Сарграмостим

человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (**G-CSF**):

Филграстим (Нейпоген, Лейкостим, Лейцита, Граноген, Миеластра, Нейпомакс, Нейтростим и др.).

Ленограстим (Граноцит).

Пэгфилграстим (Неуластим).



Иммуносупрессивные лекарственные средства —

подавляют распознавание Аг и передачу информации Т-В-лимфоциты-макрофаги, подавляют пролиферативную фазу иммунного ответа из-за угнетения митоза (деления), созревания и дифференцировки иммуноцитов, ↓ синтез Ig, угнетают активность Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, тканевых макрофагов, ↓ синтез интерлейкинов и интерферонов, ↓ синтез ФУММ и др. медиаторов.

ГК	Цитостатики "большие" иммуносупрессанты	Специфические АнтиГены и АнтиТела	"малые" иммуносупрессанты разных групп в комплексной терапии
<p>Преднизолон Триаминолон Дексаметизон</p> <p>и др.</p> 	<p>Алкилирующие = антимитотические: Циклофосфан Миелосан, Хлорбутин и др.</p> <p>Антиметаболиты: Антифолат Метотрексат Антипурины Меркаптопурин <small>открыл эру современной иммунофармакологии!</small> Азатиоприн (Имуран) <small>синтезирован в 1962 как аналог меркаптопурина</small></p> <p>Противоопухолевые Антибиотики: Циклоспорин А (Сандиммун) <small>пептидный Аб. Кроветворение угнетает мало, но нефро- и гепатотоксичен.</small> Такролимус (FK-506, Програф) <small>макролид, в 100 раз активнее Циклоспорина, очень токсичен.</small> Дактиномицин</p> <p>Акалоиды барвинка розового: Винкристин Винбластин</p>	<p>Антилимфоцитарные сыворотки</p> <p>Антилимфоцитарный глобулин (АЛГ)</p> <p>Антитимоцитарный глобулин (АТГ)</p> <p>Моноклональные Ат (Муромонаб CD₃, ОКТ-3, Симулекс, Зенапакс и др.)</p>  <p>Специальные методы</p> <p>Рентгеновское облучение.</p> <p>Хирургическое удаление лимфоидной ткани.</p>	<p>НПВС: К-та ацетилсалициловая Парацетамол Диклофенак-натрий Напроксен Пироксикам Бутадион Индометацин Амизон и др.</p> <p>Препараты золота: Кризанол Ауроранофин</p> <p>Ингибиторы фибринолиза: Кислота аминокaproновая</p> <p>пр. 4-аминохинолина: Хлорохин (Делагил) <small>леч. малярии, амёбиаза, коллагенозов</small></p> <p>Ферментные препараты: Рибонуклеаза Дезоксирибонуклеаза L-аспарагиназа</p> <p>Антикоагулянт Гепарин</p>



Преднизолон

**Кислота ацетилсалициловая
(Аспирин)**

Парацетамол

Диклофенак-натрий

Целекоксиб

Хингамин

Дифенгидрамин (Димедрол)

Лоратадин (Кларитин)

Адреналина гидрохлорид

Мезатон

Атропина сульфат

Сальбутамол

Кальция хлорид

Интерферон

Метилурацил

Кислота аскорбиновая (Вит.С)

Ретинола ацетат (Вит.А)



1. Назначьте препарат, который относится к группе **нестероидных противовоспалительных** средств, влияет преимущественно на **ЦОГ-2** и не имеет раздражающего влияния на слизистую оболочку пищеварительного тракта:

- A. Индометацин
- B. **Целекоксиб**
- C. Диклофенак-натрий
- D. Кислота ацетилсалициловая
- E. Ибупрофен

2. В инфекционное отделение поступил **ребенок** 8 лет с острым респираторным вирусным заболеванием и температурой тела 38,5 С. Какой препарат необходимо назначить в качестве **жаропонижающего** ?

- A. **Парацетамол**
- B. Амброксол
- C. Сальбутамол
- D. Адреналина гидрохлорид
- E. Ретаболил

3. Определить **антигистаминный** препарат **II поколения**, производное **азатидина**, применяют **1 раз в сутки**. Не имеет М-холиноблокирующего и адреноблокирующего эффекта. Оказывает антиаллергическое, антиэкссудативное, противозудное действие.

- A. Ретинола ацетат
- B. Димедрол
- C. Диазолин
- D. Тавегил
- E. **Лоратадин**

4. Какой препарат нужно назначить больному **для ускорения регенерации** инфицированных ран?

- A. Оксолиновую мазь
- B. Индометациновую мазь
- C. Желтую ртутную мазь
- D. Гидрокортизоновую мазь
- E. **Метилурациловую** мазь

Благодарю за внимание !



Будьте здоровы !