

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Кафедра фармакологии БГМУ

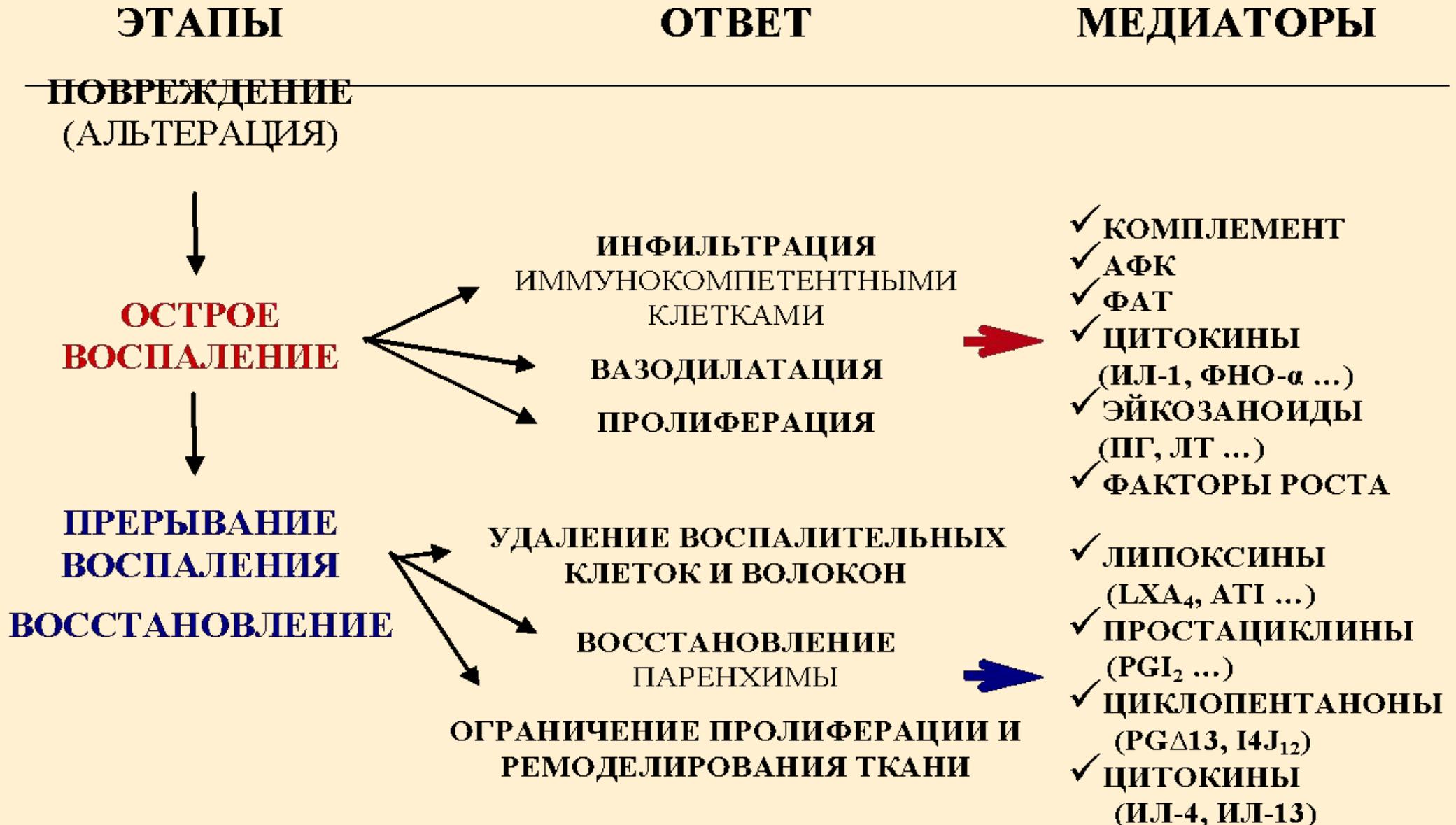
доцент Н.А. Бизунок

ВОСПАЛЕНИЕ – защитная реакция тканей на повреждение, состоящая в индукции каскада локальных биохимических реакций и клеточных взаимодействий, направленных на нейтрализацию повреждающего агента и нормализацию гомеостаза.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

предназначаются для подавления клинических проявлений воспаления и патогенетических механизмов его развития

ПАТОГЕНЕЗ ВОСПАЛЕНИЯ



КЛАССИФИКАЦИЯ ПВС

- 1. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)**
- 2. ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (ГКС)**
- 3. МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**
 - 1. БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**
 - 2. ИММУНОСУПРЕССАНТЫ**
 - 3. АНТИЦИТОКИНОВЫЕ СРЕДСТВА**
 - ИНГИБИТОРЫ ЭКСПРЕССИИ ИЛ-2 – ЦИКЛОСПОРИН, ТАКРОЛИМУС
 - АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ИЛ-2 -- БАЗИЛИКСИМАБ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПВС

ФОСФОЛИПИД-СВЯЗАННЫЙ АРАХИДОНАТ

ИНГИБИТОРЫ ФЛА2 (ГКС) ↓

СВОБОДНЫЙ АРАХИДОНАТ

ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

ЛИПООКСИГЕНАЗЫ

↓ ИНГИБИТОРЫ ЛОГ

ЦОГ-1

ЦОГ-2

↓ ДОЗЫ
АСК

НПВС

КОКСИБЫ

ЛЕЙКОТРИЕНЫ

↓ РЕЦЕПТОРНЫЕ
АНТАГОНИСТЫ

ЛТВ4

↓ КОЛХИЦИН

ЛТС4/D4/E4

ВОСПАЛЕНИЕ

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Гомеостаз

- Защита слизистых
- Агрегация Тг
- Почечный кровоток

Патология

- Воспаление
- Боль
- Лихорадка
- Б-нь Альцгеймера
- Онкопатология

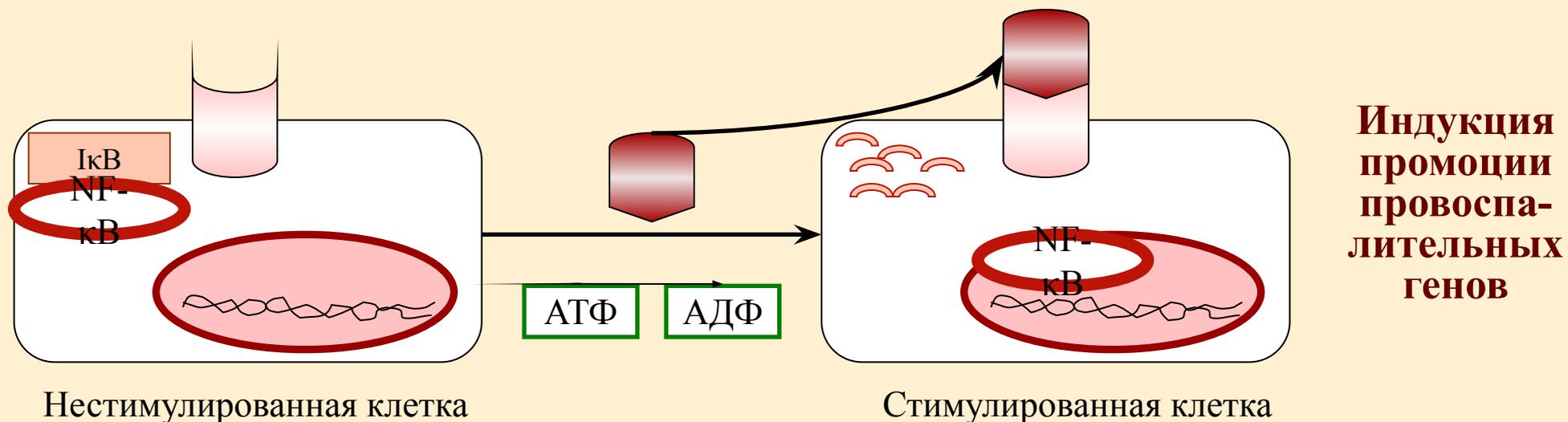
Адаптация

- Почки: с-з ренина
- Репарация
- Репродукция
- Минеральный обмен
- Защита сосудистой стенки

ЭКСУДАЦИЯ
И СЕКРЕЦИЯ
В БРОНХАХ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

- **АКЦЕНТ** – генетическая фармакология.
 - **ПОДХОД** – управление транскрипцией провоспалительных генов.
- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ NFκB**

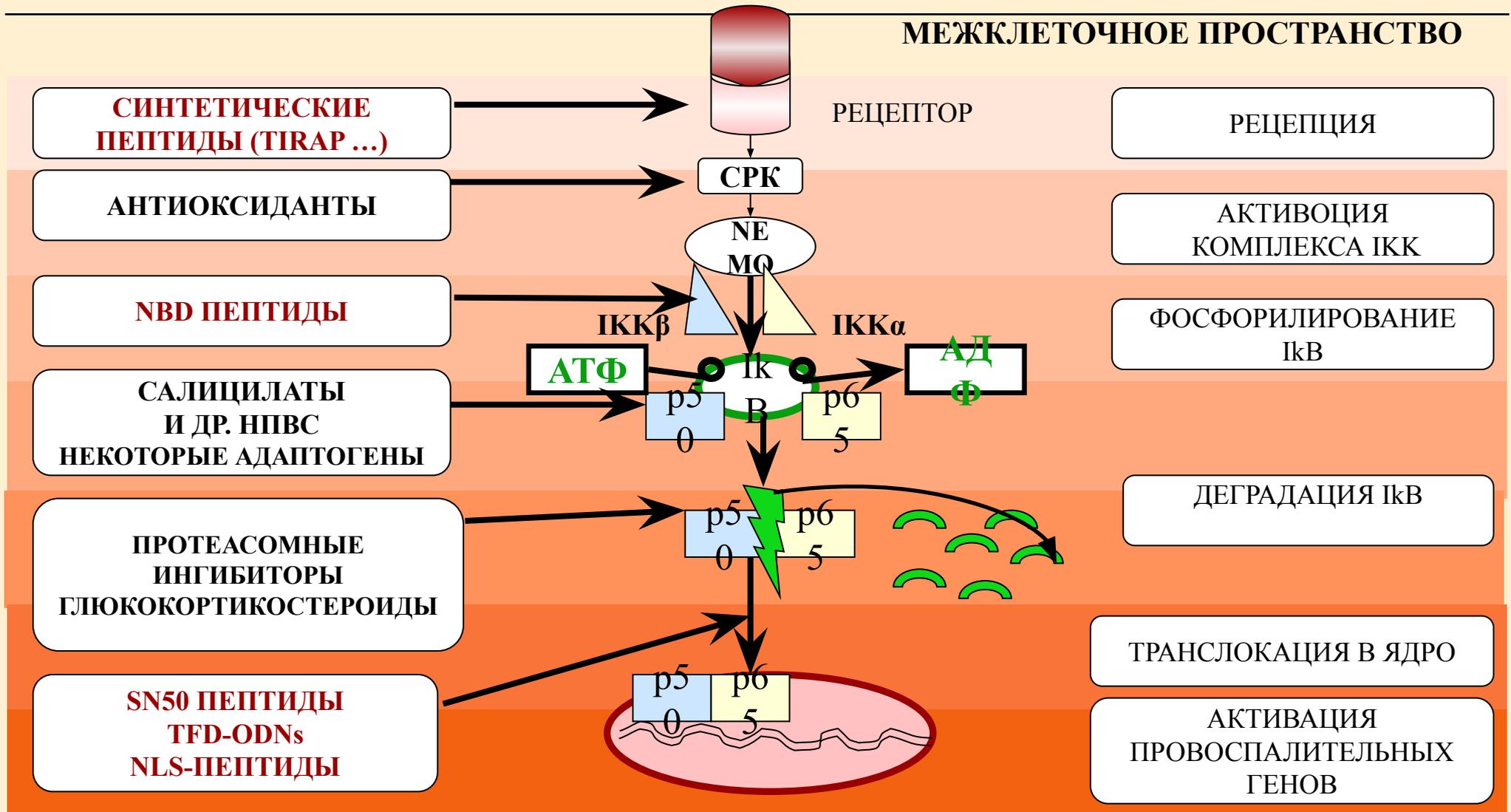


Ядерный фактор NFκB играет центральную роль в координации экспрессии провоспалительных медиаторов (цитокинов, монокинов) и молекул лейкоцитарной адгезии. Множество генов, заинтересованных в воспалении, содержат κB-сайт в составе своих промоторов, индуцируемых NFκB.

- **ИДЕЯ** – вмешаться в процесс NFκB-зависимой промоции воспаления.

УРОВНИ РЕГУЛЯЦИИ И МОДУЛЯТОРЫ

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ МЕДИАТОР



НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ:

1. Блокада циклооксигеназ (ЦОГ-1, ЦОГ-2) → торможение синтеза простагландинов (ПГ) – ключевых медиаторов воспаления.

Провоспалительная роль ПГ :

- ❖ сенсibilизация ноцицепторов;
- ❖ вазодилатация;
- ❖ клеточная миграция;
- ❖ освобождение кининов, моноаминов, цитокинов.

Регуляторная роль ПГ :

- ❖ центральная терморегуляция;
- ❖ защита слизистой желудка;
- ❖ почечный кровоток;
- ❖ адгезия и агрегация тромбоцитов;
- ❖ синаптическая передача;
- ❖ митогенез.



2. Модуляция метаболизма и биологических эффектов кининов.

3. Модуляция NFκB-зависимой индукции воспаления.

4. Ингибирование эффектов биогенных аминов (гистамина, серотонина).

5. Мембраностабилизирующее действие.

6. Блокада свободнорадикальных реакций

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС

1. ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

1) Производные кислот

- салицилаты [кислота ацетилсалициловая, салициламид]
- фенаматы [мефенамовая кислота, нифлумовая кислота]
- ариацетаты [диклофенак натрия, фентиазак]
- гетероарилацетаты [кеторолак, толметин]
- индол/инденацетаты [индометацин, сулиндак]
- арилпропионаты [ибупрофен, напроксен]
- пиразолидиндионы [фенилбутазон, азапропазон]
- оксикамы [пироксикам, мелоксикам]

2) Некислотные производные

- пиразолоны [метамизол, пропифеназон]
- парааминофенолы [фенацетин, ацетаминофенол (парацетамол)]
- разной химической структуры [триамид, набуметон, нимесулид, коксибы]

3) Комбинированные препараты [артротек (диклофенак+мизопростол); амбене (фенилбутазон+дексаметазон); аспифат (аспирин+сукральфат)]

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

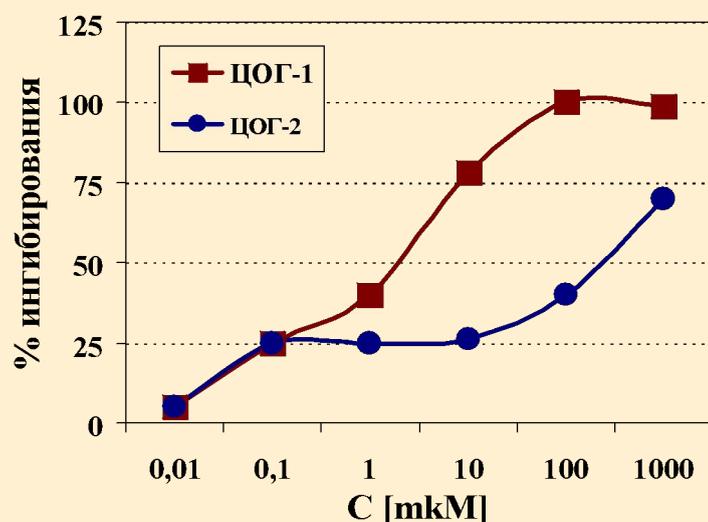
2. ПО СЕЛЕКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЦОГ

- **ВЫРАЖЕННАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ЦОГ-1** (ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак)
- **ПРИМЕРНО РАВНОЦЕННОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ЦОГ-1 и ЦОГ-2** (диклофенак, ибупрофен, напроксен, лорноксикам)
- **УМЕРЕННАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ЦОГ-2** (этодолак, мелоксикам, нимесулид, набуметон)
- **ВЫРАЖЕННАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ЦОГ-2 - (коксибы):**
 - целекоксиб
 - вальдекоксиб
 - эторикоксиб
 - люмиракоксиб
 - рофекоксиб (vioxx) – в 2006 г. отозван производителем

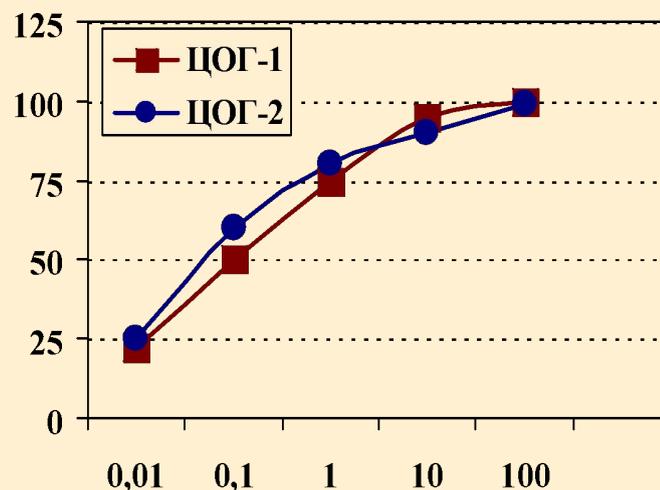
NB! Фармакологическая селективность относительна, и не исключает проявления эффектов, выходящих за рамки избирательного действия, особенно при применении лекарства в высоких дозах.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

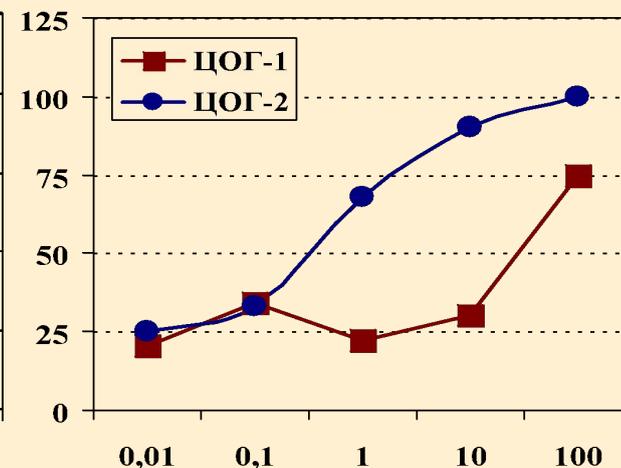
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ЦОГ



НАПРОКСЕН КС=36



ДИКЛОФЕНАК КС=0,3



НИМЕСУЛИД КС=0,013

Для классификации лекарственных средств по селективности к изоформам ЦОГ определяют дозу (концентрацию), необходимую для ингибирования фермента на 50% (IC_{50}) и рассчитывают коэффициент селективности:

$$КС = IC_{50} \text{ для ЦОГ-2} / IC_{50} \text{ для ЦОГ-1}$$

НИЗКОЕ соотношение – ЦОГ-2 селективный

ВЫСОКОЕ соотношение – ЦОГ-1 селективный

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-2 (КОКСИБОВ)

ЦЕЛЬ СОЗДАНИЯ – подавление воспаления и боли без нарушения регуляторных функций простаноидов.

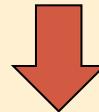
ПРОБЛЕМА – ЦОГ-2-зависимые простаноиды обладает рядом адаптивных функций, подавление которых усиливает риск нарушения гомеостаза.

ПРАКТИКА – повышенный риск сосудистых осложнений при назначении коксибов с анальгетической и противовоспалительной целью (рофекоксиб, целекоксиб, вальдекоксиб).

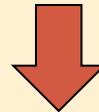
ТАКТИКА – кратковременное назначение минимальных эффективных доз по строгим показаниям и под медицинским наблюдением.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ЦОГ-2

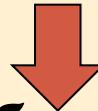
Ингибирование синтеза простаглицлина в сосудах и
отсутствие действия на синтез тромбоксана в
тромбоцитах



Дисбаланс простаглицлинов



Протромботическое состояние



**Повышенный риск тромбо-эмболических сердечно-
сосудистых событий**

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО АГЕНТСТВА ПО ЛЕКАРСТВАМ (ЕМЕА) ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-2

Противопоказания:

- ИБС
- заболевания мозговых сосудов (инсульт)
- заболевания периферических артерий

Предосторожности:

- наличие факторов риска заболеваний сердца – гипертензия, гиперлипидемия, диабет, курение
- при наличии факторов риска ингибиторы ЦОГ-2 используются при отсутствии альтернативы в наименьшей дозе на протяжении наименьшего периода времени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

- **БИОДОСТУПНОСТЬ** – 80-60%, для коксибов до 99%.
- **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ**
Производные кислот - водные отсеки ($VD = 0,1-0,4$ л/кг), проникают в синовиальную жидкость (индолацетаты, оксикамы).
Коксибы – липофильны (VD как правило >5 л/кг), способны депонироваться, проникают через ГЭБ
- **СВЯЗЬ С БЕЛКАМИ** – 80-99%, вытесняют другие ЛС
 $T_{1/2}$ производных кислот от 0,5 ч. для АСК до 100 ч. для фенилбутазона
 $T_{1/2}$ коксибов 12-40 ч.
- **БИОТРАНСФОРМАЦИЯ**
печень – цитохром P_{450} - 90-97% ; возможны ЭГЦ (индометацин, сулиндак, мелоксикам), активные метаболиты (ацетаминофенол, метамизол и др.)
- **ЭКСКРЕЦИЯ**
ПОЧКИ – большинство производных кислот – 90% канальцевая секреция
КИШЕЧНИК – некоторые коксибы (целекоксиб), некилотные НПВС, оксикамы (50%)

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

□ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

1. Противовоспалительный — подавляют воспаление любого генеза.
2. Анальгезирующий
3. Жаропонижающий
4. Антиагрегантный

ЭФФЕКТИВНОСТЬ — все НПВС (производные кислот)
равноэффективны по противовоспалительному действию

РАЗЛИЧИЯ:

- **активность**
- **переносимость**
- **предпочтительное локальное действие**

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

□ ПРИМЕНЕНИЕ

1. С анальгетической и противовоспалительной целью:
 - ревматические заболевания и другие заболевания опорно-двигательного аппарата воспалительной природы;
 - заболевания ПНС (невралгии, невриты, радикулиты);
 - болевой синдром;
 - первичная дисменорея (болевой синдром связан с повышением тонуса матки вследствие дисбаланса простагландинов).
2. Лихорадка
3. Профилактика артериальных тромбозов (АСК)

□ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

1. Индивидуальная непереносимость
2. Эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта
3. Беременность (за исключением АСК как антиагреганта)
4. Тяжелые нарушения функции печени и почек
5. Лейко- и тромбоцитопении

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

□ Связанные с основным действием – подавлением синтеза простагландинов

1. Гастротоксичность.

NB! Связана с системным действием на синтез простагландинов, а не с местным раздражающим действием на слизистую ЖКТ, поэтому замена лекарственной формы не эффективна.

ИНДЕКС БЕЗОПАСНОСТИ НПВС

ИБ=УЛЬЦЕРОГЕННАЯ ДОЗА/ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДОЗА (эксперимент).

Чем > ИБ, тем безопаснее НПВС с точки зрения гастроинтестинальной токсичности.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ РИСК ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖКТ

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ НПВС

Ибупрофен	1,0
Диклофенак	0,4
АСК	0,2
Индометацин	0,1

СЕЛЕКТИВНЫЕ НПВС

Целекоксиб	100,0
Рофекоксиб	50,0

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

2. **Нефротоксичность (не зависит от селективности):**
 - ухудшение почечного кровотока
 - прямое повреждающее действие на паренхиму почек
3. **Нарушение свертывания крови.**
 - риск тромботических сердечно-сосудистых событий (селективные ИЦОГ2)
 - торможение агрегации тромбоцитов (неселективные НПВС)
4. **Бронхоспазм (синдром Видаля).**
5. **Пролонгация беременности и задержка родов.**
- **Побочные эффекты, не связанные с подавлением синтеза простагландинов**
6. **Гематотоксичность.** Эритро- и лейкопения, до апластической анемии и агранулоцитоза (метамизол).
7. **Гепатотоксичность.** Салицилаты – синдром Рейе (острая печеночная энцефалопатия у детей).
8. **Аллергические реакции** (кожные сыпи, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона).

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

$pK=3,5$

ФАРМАКОКИНЕТИКА

БЫСТРО ВСАСЫВАЕТСЯ ИЗ ЖКТ (F=68%)

ПИК В КРОВИ Ч/З 1-2 Ч

ГИДРОЛИЗ ДО АЦЕТАТА и САЛИЦИЛАТОВ ТКАНЕВЫМИ ЭСТЕРАЗАМИ

$VD= 0,15$ л/кг

ВЫВЕДЕНИЕ

НИЗКИЕ ДОЗЫ – КИНЕТИКА 1 ПОРЯДКА ($T_{1/2} = 0,5-5$ ч.)

ВЫСОКИЕ ДОЗЫ (СД>4,0) – КИНЕТИКА 0 ПОРЯДКА ($T_{1/2}$ до 15 ч.)

ФАРМАКОДИНАМИКА

НЕСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ЦОГ, НИЗКИЕ ДОЗЫ - СЕЛЕКТИВНЫЙ ИЦОГ-1

ПОКАЗАНИЯ – КЛАССПЕЦИФИЧЕСКИЕ

ДОЗЫ

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ЖАРОПОНИЖАЮЩАЯ – 0,5 каждые 4 часа (3,0/сутки)

СРЕДНЯЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ – (4,0/сутки)

ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ НПВС

Индометацин] выраженная противовоспалительная активность
] выраженная нефротоксичность

Ибупрофен] наилучший профиль эффективности и безопасности среди
Напроксен неселективных НПВС
Диклофенак

Метамизол] слабый противовоспалительный эффект
] выраженный анальгезирующий эффект с центральным компонентом
] спазмолитический эффект
] выраженная гематотоксичность

Парацетамол] слабый противовоспалительный эффект
] выраженный жаропонижающий и анальгезирующий эффект с центральным компонентом
] гепатотоксичность, нефротоксичность

Кеторолак] выраженный анальгезирующий эффект

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (ГКС), КАК ПВС

ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ

1. Торможение миграции иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления
2. Прямая вазоконстрикция (снижение эксудации) – высокие дозы ГКС
3. Торможение антителообразования
4. Подавление фагоцитоза
5. Подавление дегрануляции и продукции цитокинов и ферментов – ИЛ-1, ИЛ-2; ФНО, ФАП, коллагеназы, эластазы
6. Подавление продукции простагландинов и лейкотриенов (ингибирование ФЛА₂, подавление экспрессии ЦОГ-2 и ЛОГ)
7. Индукция синтеза липоксинов (LXA4, ATI ...) – эндогенных ингибиторов воспаления
8. Ингибирование NFκB-зависимой промоции провоспалительных генов
9. Торможение дифференцировки и пролиферации → замедление ремоделирования тканей (системные коллагенозы)
10. Прямое антиоксидантное действие → нейтрализация АФК, торможение свободнорадикальной индукции воспаления

ВИДЫ ГКС ТЕРАПИИ:

- **ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ**
- **СУПРЕССОРНАЯ**
- **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ** -- воспаление и аллергия

Разновидности фармакодинамической терапии:

1. **ИНТЕНСИВНАЯ**
2. **ЛИМИТИРУЮЩАЯ**
3. **ДОЛГОВРЕМЕННАЯ**

ИНТЕНСИВНАЯ — тяжелые, угрожающие жизни состояния. ГКС без минералокортикоидной активности — метилпреднизолон, дексаметазон — в/в в высоких дозах (1—2 дня), отменяют одномоментно.

ЛИМИТИРУЮЩАЯ — подострые и хронические воспалительные процессы. Длится месяцами, дозы ГКС умеренно превышают физиологические с учетом циркадного ритма. Отменяют постепенно.

При слишком быстром уходе от препарата возможны:

- 1) **обострение основного заболевания**
- 2) **синдром отмены**

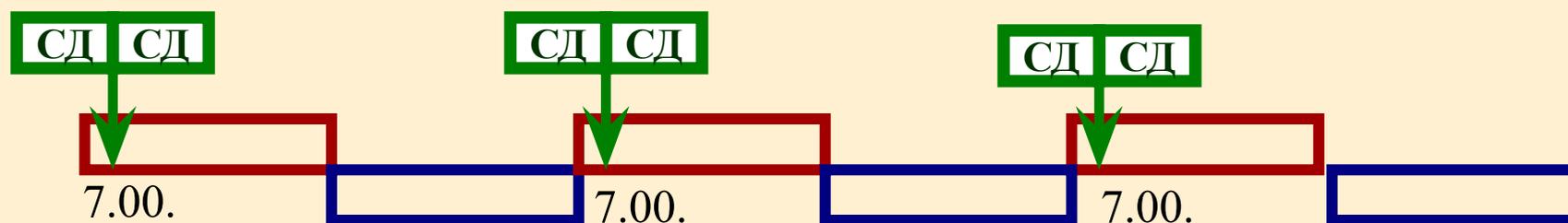
NB! В стрессовой ситуации дозу ГКС увеличить.

NB! Функция надпочечников после отмены ГКС восстанавливается в течение года.

Для уменьшения угнетающей способности ГКС на гипоталамо-
гапофизарно-надпочечниковую систему используют схемы
прерывистого назначения.

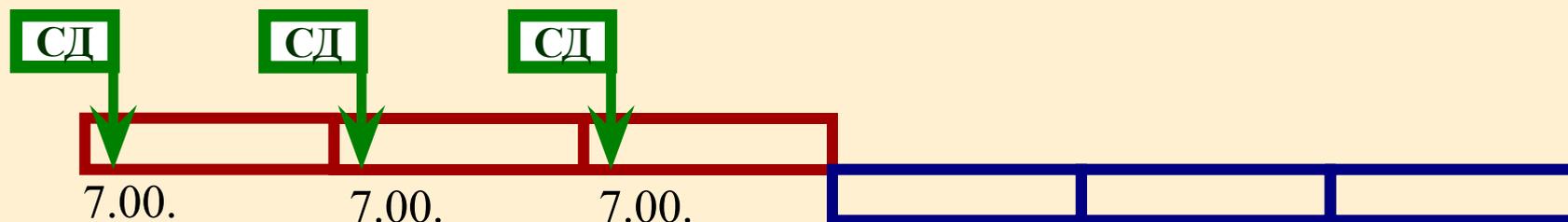
□ АЛЬТЕРНИРУЮЩАЯ

(больной утром получает 2 суточные дозы, на следующий день препарат не
назначают)



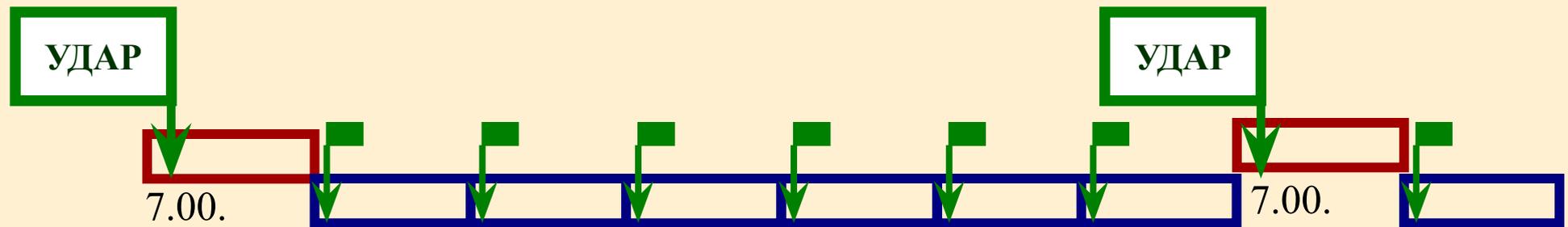
□ ИНТЕРМИТИРУЮЩАЯ

(больной 3—4 дня подряд получает препарат, следующие 3-4 дня – нет).



□ ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ

(больному 1 раз в неделю вводят большую дозу — не менее 1 г, а в последующие дни назначают очень низкие дозы)



ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ — лечение заболеваний с хроническим течением. Продолжительность — годы, дозы ГКС незначительно превышают физиологические.

NB! Назначают с учетом циркадного ритма освобождения кортикостероидов. Темпы отмены ГКС очень медленные.

ПОСЛЕДСТВИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ГКС

1. Экзогенный синдром Иценко-Кушинга.
2. Торможение синтеза АКТГ вплоть до полной надпочечниковой недостаточности.
3. Снижение резистентности к инфекциям.
4. «Немые» язвы ЖКТ.
5. Замедление регенерации.
6. Склонность к тромбозам.
7. Глаукома и субкапсулярная катаракта (н/о).
8. Клиническая картина гиповитаминозов (D, A, E, Bc).
9. Тератогенный эффект.
10. Задержка роста у детей (н/о).
11. Стероидный диабет (н/о).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И КОЛЛАГЕНОЗОВ



- НПВС
- ГКС
- ЦИТОСТАТИКИ и ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (метотрексат, азатиоприн и др.)

Метотрексат

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ – антагонист фолиевой кислоты → нарушение синтеза тимидилата, серина, метионина → торможение синтеза ДНК, РНК, белков → торможение дифференцировки и пролиферации → замедление ремоделирования соединительной ткани + иммуносупрессия.

Тактика – низкодозовая пульс-терапия.

NB! Токсичны.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И КОЛЛАГЕНОЗОВ



4. ПРЕПАРАТЫ ЗОЛОТА (ауротиомалат, ауротиоглюкоза, ауранофин)

Замедляют прогрессирование деструкции кости и хряща.

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ изменение морфологии и функции макрофагов и Т-лимфоцитов +

- ингибирование лизосомальных ферментов и либерации гистамина
- подавление активации комплемента и фагоцитоза
- угнетение высвобождения ПГЕ₂, ЛТВ₄, ЛТС₄

NB! Токсичны.

Побочные эффекты:

- Поражение кожи и слизистых ЖКТ, ОД (15%)
- Нефротоксичность (5-10%)
- Тромбоцитопения (1%)

5. ПЕНИЦИЛЛАМИН

Замедляет прогрессирование деструкции кости и хряща.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ – нарушение синтеза ДНК, коллагена, мукополисахаридов; иммуносупрессия

6. ДЕРИВАТЫ 4-АМИНОХИНОЛОНА (гидроксихлорохин)

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- подавление активности Т-лимфоцитов;
- подавление хемотаксиса лейкоцитов;
- стабилизация лизосомальных мембран;
- ингибирование синтеза ДНК и РНК

7. ГИАЛУРОНАТ И СТИМУЛЯТОРЫ ЕГО ПРОДУКЦИИ

8. ГЛЮКОЗАМИНЫ И ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТЫ

9. СУЛЬФАСАЛАЗИН

10. ЛЕВАМИЗОЛ (как иммуномодулятор)

11. АНТИЦИТОКИНОВЫЕ СРЕДСТВА

Циклоспорин – полипептид **Такролимус** – синтетический аналог

Механизм действия – обратимо подавляют продукцию ИЛ-2 и ФР Т-л

Высокая нефро- и гепатотоксичность

Базиликсимаб -- химерные мышино/человеческие моноклональные АТ (IgG1k, рекомбинантная ДНК-технология).

Механизм действия – Обратимо блокирует α -субъединицу ИЛ-2 рецепторного комплекса (IL-2R α (CD25 антиген)) активированных Т-л и нарушает взаимодействие с АГ. Не вызывает высвобождения цитокинов и миелосупрессии.

Переносится хорошо, побочные эффекты со стороны ЖКТ, ССС, ОД, НС.

Области применения – системные заболевания соединительной ткани, профилактика отторжения трансплантата

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПОДАГРЫ

ПОДАГРА – наследственное метаболическое заболевание, характеризующееся повторными эпизодами острого артрита вследствие отложения урата натрия в суставах и хрящах. Возможен уратолитиаз.

Причина – высокий сывороточный уровень мочевины.

ПОДХОДЫ

1. Выведение мочевой кислоты
2. Подавление фагоцитоза
3. Ингибирование синтеза мочевой кислоты
4. Подавление воспаления и боли



ПАТОГЕНЕЗ

1. Отложение уратов в суставах
2. Инфильтрация синовиальной оболочки гранулоцитами, фагоцитоз уратов
3. Падение рН в синовиальной жидкости
4. Дальнейшее отложение уратов

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПОДАГРЫ

1. КОЛХИЦИН

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

Колхицин + внутриклеточный тубулин → торможение полимеризации в микротубулы → подавление внутриклеточного транспорта и миграции лейкоцитов → подавление фагоцитоза и выброса медиаторов воспаления

2. НПВС

ВВ! Ацетилсалициловая кислота в низких дозах задерживает мочевую кислоту, угнетая секрецию в почках – противопоказана больным подагрой.

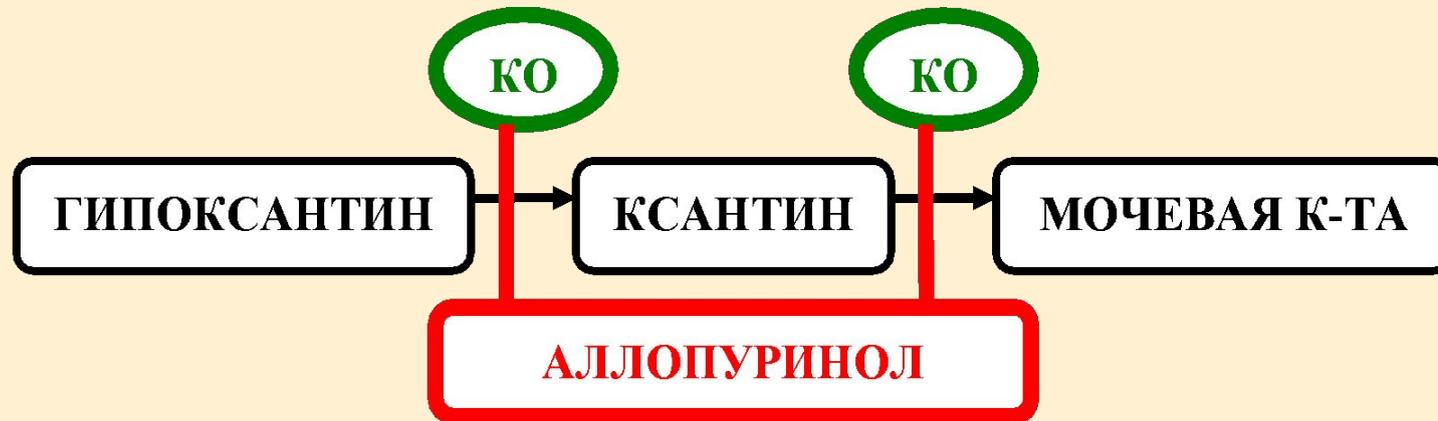
3. УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (пробенецид, сульфинпиразон)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ингибируют реабсорбцию мочевой кислоты из проксимальных канальцев почек, увеличивают выведение с мочой.

ВВ! Поддерживать объем мочи (не менее 3 л/сут) и pH > 6,0.

4. АЛЛОПУРИНОЛ

МЕХНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: Пуриновые нуклеотиды превращаются в ксантин или гипоксантин и окисляются до мочевой кислоты с участием ксантиноксидазы (КО). Аллопуринол ингибирует КО.



□ Тактика:

- Купирование острого приступа – колхицин, НПВС.
- Профилактика обострений и уратолитиаза – колхицин, аллопуринол, урикозурические средства.

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Основные понятия

- **АЛЛЕРГЕН (АГ)** – вещество (антиген и гаптен), вызывающее аллергическую реакцию при повторном воздействии.
- **СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ** – образование специфических АТ-реагинов или специфического клона Т-лимфоцитов в ответ на введение антигена.
- **АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ** – симптомокомплекс, в основе которого лежит иммунологический конфликт: образование комплекса АТ/АГ на поверхности клеток мишеней или активация Т лимфоцитов.

Типы аллергических реакций (по Кумбсу и Желла)

- **I тип** (ГНТ, реактивный, анафилактический, atopический).
 - Обусловлен реакцией АТ-реагинов класса (IgE, IgG4, IgA), фиксированных на тучных клетках и базофилах, с АГ, попадающим в организм, что приводит к освобождению медиаторов аллергии и воспаления (гистамина, серотонина, ацетилхолина, МРС) в межклеточную среду и кровоток. Реакция наступает ч/з минуты-часы после контакта с АГ.
- **II тип** (ГНТ, цитотоксический).
 - АТ (классов IgG и IgM) + АГ или гаптен, связанный с поверхностью клетки → активация комплемента → разрушение клеток (комплементарное, фагоцитарное, АТ-клеточная цитотоксичность).

- ***III тип*** (ГНТ, тип Артюса, иммунокомплексный тип).
 - Образуются ЦИК, активирующие С3 компонента.
 - Повреждение в местах преципитации ЦИК (гломерулонефриты, альвеолиты, дерматиты).
 - Ведущий тип в развитии аутоиммунных болезней (СКВ, ревматоидный артрит), аллергических альвеолитов, сывороточной болезни, часто лекарственной и пищевой аллергии.
- ***IV тип*** (ГЗТ, клеточная гиперчувствительность).
 - Сенсibilизированные Т-лимфоциты + АГ → секреция лимфокинов → хемотаксис МФ и нейтрофилов → гиперергическое воспаление.
 - Время развития – 24-48 ч.
 - Ведущий тип в развитии ряда инфекций (корь, паротит, туберкулез...), некоторых форм астмы, ринита, реакции отторжения и др.

Патогенез ГНТ (I-тип)

- 1. Иммунологическая стадия** Первое введение аллергена (АГ) – сенсibilизация; повторное – реакция АГ+АТ.
- 2. Патохимическая стадия** – альтерация комплексом АГ+АТ тучных клеток. Результат – выброс медиаторов аллергии: гистамина, серотонина, брадикинина, ацетилхолина, гепарина, МРС анафилаксии («шоковых ядов»).
- 3. Патореактивная стадия** – результат действия «шоковых ядов» на ткани-эффекторы. Расстройства кровообращения, спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, изменения реологических свойств крови, цитолиз и др.

Принципы фармакотерапии

1. **Исключение контакта с аллергеном**
2. **Подавление проявлений**
3. **Иммуносупрессия**
4. **Специфическая гипосенсибилизация**
5. **Специфическая иммунотерапия (СИТ)**

Тип	Средства
I	<input type="checkbox"/> Антимедиаторные ср-ва <input type="checkbox"/> ГКС
II	<input type="checkbox"/> Стимуляторы хемотаксиса <input type="checkbox"/> Стимуляторы лейкопоэза
III	<input type="checkbox"/> Ингибиторы комплемента <input type="checkbox"/> Стимуляторы фагоцитоза
IV	<input type="checkbox"/> Иммунодепрессанты <input type="checkbox"/> ГКС <input type="checkbox"/> Иммуномодуляторы

+ Гипосенсибилизирующие АГ

Антигистаминные средства

Мепирамин – 1944, Дифенгидрамин -1950, 1980-е – H_1 -блокаторы гистамина II поколения.

Классификация

1. **H_1 -БГ I поколения** – дифенгидрамин*, прометазин*, клемастин, хифенадин - обладают выраженными седативными свойствами.
2. **H_1 -БГ II поколения** – лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, цетиризин – практически не обладают седативной активностью.

ФАРМАКОДИНАМИКА – конкурентно блокируют H_1 -ГР, устраняя периферические эффекты **гистамина**:

- реакцию гладких мышц (сужение крупных и расширение мелких сосудов, бронхоспазм);
- повышение проницаемости капилляров, развитие отека и волдырей;
- гиперемию и зуд (раздражение нервных окончаний).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Хорошо всасываются из ЖКТ
- Длительность действия:
 - 4-6 ч – дифенгидрамин, хлорфенамин, прометазин, циклизин, ципрогептадин, акривастин (II), левокабастин (II).
 - 12-24 ч – доксепин (ТЦА), клемастин, цетиризин (II), азеластин (II), лоратадин (II), фексофенадин (II).
- Метаболизируются в печени, индукторы микросомальных ферментов. I-е поколение выводится в виде метаболитов, II-е в неизмененном виде: лоратадин, цетиризин – почки, фексофенадин – печень.

Особенности I поколения – на синтез гистамина не влияют, могут тормозить выброс из тучных клеток, более эффективны для профилактики, при форсированном в/в введении ↓ АД.

Побочные эффекты H1-ГБ I поколения

- **Обусловленные проходимостью через ГЭБ:**
 - Седация (блокада центральных H₁-ГР, 5-НТ-Р, М-ХР). Потенцируют алкоголь, др. психотропные средства.
 - Анксиолитическое действие (гидроксизин).
 - Противокашлевое (дифенгидрамин).
- **Обусловленные низкой селективностью:**
 - Блокадой
 - периферич. М-ХР – сухость слизистых; расстройство мочеиспускания, ЖКТ, ухудшение зрения;
 - центральных М-ХР – угнетение вестибулярных реакций, противорвотное действие (дифенгидрамин, прометазин).
 - Альфа-АР – периферическая вазодилатация, падение АД (фенотиазины)
 - 5-НТ-Р – стимуляция аппетита, модификация тонуса мозговых сосудов – ципрогептадин.
 - Местноанестезирующее действие (дифенгидрамин – альтернативный местный анестетик, прометазин).

Преимущества H_1 -ГБ II поколения

- Высокая селективность в отношении H_1 -ГР;
- Быстрое развитие эффекта;
- Пролонгированное действие (24 ч и более);
- Низкая проходимость через ГЭБ в терапевтических дозах;
- Стабильная биодоступность (не зависит от приема пищи)
- Толерантность не характерна или развивается медленно.

Побочные эффекты H₁-ГБ II поколения

В терапевтических дозах хорошо переносятся.

- При нарушении печеночного метаболизма (цит. Р-450) могут накапливаться исходные вещества, обладающие проаритмическим действием (желудочковая пируэтная тахикардия, ЭКГ — удлинение интервала Q-T) – *терфенадин, астемизол*. лоратадин.
- Действие на ЦНС редкое и слабое.

Преимущества лекформ для местного применения:

- отсутствие системных побочных эффектов:
- быстрое достижение высоких местных концентраций.

Побочное действие – раздражение слизистых

Противопоказания

- Н₁-ГБ с холинолитическим эффектом при закрытоугольной глаукоме, аденоме предстательной железы, стенозе шейки мочевого пузыря, затруднении мочеиспускания.
- Хлоропирамин (супрастин) при язвенной болезни и воспалительных заболеваниях ЖКТ (раздражающее д-е).
- Препараты, обладающие седативным эффектом, должны с осторожностью назначаться лицам профессий (водители, пилоты, диспетчеры и др.), требующих концентрации внимания и быстрой реакции.
- Период беременности и лактации.

Глюкокортикостероиды

□ Для системного применения

1. Короткого действия: гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон;
2. Средней продолжительности действия: триамцинолон;
3. Длительного действия: дексаметазон, бетаметазон;

□ Для местного применения: триамцинолон, флуоцинолон, мометазон.

- Медленное развитие эффекта (12 ч), максимум – ч/з несколько дней. Назначают 1–2 раза в день. По эффективности превосходят антигистаминные и местные кромогликаты. Аэрозольные формы ГКС хорошо переносятся, редко вызывают атрофию слизистых, возможна сухость и носовые кровотечения.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

1. Кетотифен (Задитен)

□ *Фармакодинамика*

Активирует гистаминазу печени, ускоряет разрушение гистамина, продолжительно блокирует H_1 -ГР, тормозит синтез и высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток.

□ *Фармакокинетика*

Хорошо всасывается в кишечнике, $C_{тер}$ в крови ч/з 2 ч, сохраняется до 12 ч. Прием пищи ухудшает всасывание (назначают внутрь до еды). Метаболизируется в печени, выводится с мочой и желчью.

□ *Показания и режим дозирования*

Предупреждение приступов атопической БА, сезонный ринит, конъюнктивит, экзема, пищевая аллергия. Стабильный эффект ч/з несколько недель приема.

□ *Противопоказания*

Беременность, лактация.

□ *Побочные эффекты*

- Сонливость, головокружение;
- Сухость во рту;
- Тромбоцитопения;
- Стимуляция аппетита.

2. Производные кромоглициевой кислоты – *кромогликат натрия, недокромил*

□ *Фармакодинамика*

- Подавляют дегрануляцию мастоцитов.
- Тормозят функции фагоцитов и тромбоцитов.
- Уменьшают чувствительность афферентных нервов.

□ *Фармакокинетика*

Плохо всасываются из ЖКТ, но легко абсорбируются из легких, вводят ингаляционно, $T_{1/2}$ – 1,5-2 ч, выводятся в неизмененном виде в основном почками.

□ *Особенности*

- Оказывают профилактическое действие, не обладают прямой бронхолитической активностью;
- Эффект проявляется через 5-10–14 дней применения;
- Целесообразна длительная фармакотерапия (3–4 месяца и более).
- Уменьшают потребность в симпатомиметиках и ГКС при БА, **толерантность не характерна.**

Ингибиторы лейкотриенов

- Лейкотриены: ЛТА4, ЛТВ4, LTC4, LTD4, LTE4. Смесь LTC4, LTD4 и LTE4 – МРС анафилаксии, вызывающая отек слизистой и спазм бронхов, изменение секреции слизи, инфильтрацию слизистой и подслизистого слоя.
- ***Классификация антилейкотриенов***
 - Прямые ингибиторы 5-ЛОГ (Зиулетон);
 - Антагонисты рецепторов (C4, D4, E4) лейкотриенов (Зафирлукаст, Монтелукаст, Пранлукаст);
 - Антагонисты рецептора B4 (U-75 и др.).
- ***Фармакокинетика***

Быстро и хорошо всасываются в ЖКТ. Прием пищи снижает биодоступность до 40%. $T_{1/2}$ около 10 ч. Биотрансформация в печени. Проникают в молоко.

□ *Показания и режим дозирования*

Используются для профилактики приступов БА.

- **Зиулетон** – 4,
- **Зафирлукаст** – 2,
- **Монтелукаст** (высокая селективность, большая продолжительность действия, хорошая переносимость) -- 1 раз в сутки.

□ *Противопоказания* – индивидуальная непереносимость.

□ *Побочные эффекты* – головная боль, диспепсия, аллергические реакции.

Неотложная помощь при острых аллергических реакциях

Анафилактический шок (АШ) – острая генерализованная неспецифическая реакция на АГ-ны, индуцирующие образование и выброс «шоковых медиаторов», с развитием характерной клинической симптоматики.

Варианты: гемодинамический, анафилактический, церебральный, абдоминальный, кардиогенный.

Анафилактогенные ЛС – любое ЛС может вызвать АШ, наибольший риск – препараты крови, вакцины, антибиотики, НПВС, препараты железа, гепарина, миорелаксантов, АШ возможен при местном применении ЛС – местные анестетики, антигистаминные средства и др.

Лечебные мероприятия при АШ

Восстановить проходимость дыхательных путей; подавать кислород через маску, уложить больного, поднять ноги.

Прекратить поступление аллергена. Обколоть место введения аллергена 0,3-1,0 мл. 0,1% р-ра эпинефрина.

Введение симпатомиметиков в/м или в корень языка эпинефрин (р-р для инъекций 1:1000 (0,1%))

- **ВЗРОСЛЫМ** и **ПОДРОСТКАМ**, 500 мкг (0,5 мл);
- **МЛАДЕНЦАМ** до 6 месяцев 50 мкг (0,05 мл);
- **ДЕТЯМ** от 6 месяцев до 6 лет 120 мкг (0,12 мл), 6-12 лет 250 мкг (0,25 мл).

В общей дозе до 2 мл ч/з каждые 10-15 мин до достижения терапевтического эффекта.

При недостаточности кровообращения внутривенно медленно, раствор эpineфрина для инъекций 1:10 000 (0,01%) со скоростью 1 мл/мин, **ВЗРОСЛЫМ** 500 мкг (5 мл); **ДЕТЯМ** 10 мкг/кг (0,1 мл/кг) в течение нескольких минут.

Глюкокортикостероиды, например, гидрокортизон внутривенно струйно медленно, затем капельно на физратворе **ВЗРОСЛЫМ** 100-300 мг; **ДЕТЯМ** до 1 года – 25 мг; 1-5 лет – 50 мг; 6-12 лет – 100 мг. Суточная доза ГКС до 160-1200 мг (по преднизолону).

Внутривенное введение жидкостей: начать инфузию с натрия хлорида изотонического (0,5-1,0 литр в течение первого часа).

При бронхоспазме сальбутамол 2,5-5,0 мг через небулайзер или аминофиллин 5 мг/кг внутривенно в течение 20 мин.

Антигистаминные средства если АД не ниже 90/60 мм.рт.ст., **медленно.**

Симптоматическая терапия – кардиостимуляция, аналептики.