

КЗ «ОДЕСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ БАЗОВИЙ МЕДИЧНИЙ ФАХОВИЙ КОЛЕДЖ»
ЦИКЛОВА КОМІСІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДИСЦИПЛІН

«ФАРМАКОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА
РЕЦЕПТУРА»

**Протизапальні та
протиалергійні засоби.
Імуноотропні препарати.**

Протизапальні препарати

Запалення — патологічний процес, що виникає у відповідь на дію пошкоджувальних факторів, які стимулюють утворення, виділення медіаторів запалення — ейкозаноїдів (простагландини, лейкотрієни, тромбоксани), брадикініну, гістаміну, серотоніну.

Протизапальні препарати поділяють на 2 групи:

- стероїдні протизапальні препарати — ГКС;
- нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)
- ненаркотичні анальгетики.



Давньоримський філософ Авл Корнелій Цельс описав чотири ознаки запалення: лат. **rubor** (почервоніння), **tumor** (набряк), **calor** (жар), **dolor** (біль); пізніше Клавдій Гален дав п'яту ознаку — **functio laesa** (порушення функції) — пентада Цельса-Галена.

Стероїдні протизапальні препарати — гормони кіркової речовини надниркових залоз, ГКС (глюкокортикостероїди). Виявляють виражену протизапальну дію.

ГКС як протизапальні засоби використовують тільки у випадку неефективності іншої протизапальної терапії.

Гідрокортизон. Здійснює протизапальний, протиалергічний та імунодепресивний вплив. Здатний пригнічувати ГГНС (за принципом зворотного зв'язку), що зумовлює недостатність кіркової речовини надниркових залоз, особливо в разі різкої відміни препарату.

Преднізолон. За протизапальною активністю перевищує гідрокортизон у 3-4 рази, меншою мірою впливає на водно-електролітний обмін, дає менше побічних ефектів.

Метилпреднізолон діє аналогічно до преднізолону. Дає триваліший ефект. Не здійснює психотропного впливу, меншою мірою діє на процеси обміну.

Тріамцинолон також активніший від гідрокортизону (у 5 разів). При цьому він практично не впливає на показники водно-електролітного обміну.

Дексаметазон – один з найактивніших ГКС (у 30 разів активніший за гідрокортизон) зі слабо вираженою дією на водно-електролітний обмін, але швидко викликає депресію ГГНС при тривалому застосуванні.

*ГГНС - ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРНИКОВА СИСТЕМА

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП)

Механізм протизапальної дії нестероїдних протизапальних препаратів:

- пригнічення ферменту циклооксигенази і порушення синтезу простагландинів;
- пригнічення активності інших медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну тощо);
- зменшення енергозабезпечення в ділянці запалення;
- пригнічення підкіркових больових центрів.

Похідні індолу	Похідні кислот	Оксиками	Похідні піразолону
Індометацин (метиндол)	Диклофенак-натрій (вольтарен, ортофен, верал, наклофен) Кеторолак (кетанов) Етодолак Ібупрофен (бруфен, нурофен) Кетопрофен (кетонал, фастум гель) Напроксен Кислота ацетилсаліцилова (аспірин)	Піроксикам (тилкотил) Мелоксикам (моваліс, мелокс) Теноксикам (реводина, фелоран, тилкотил)	Анальгін (метамізол) Бутадіон (фенілбутазон)

Механізм протизапальної дії НПЗП пов'язаний із пригніченням ними активності ЦОГ (циклооксигеназа) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти і, як наслідок, зниженням синтезу простагландинів.

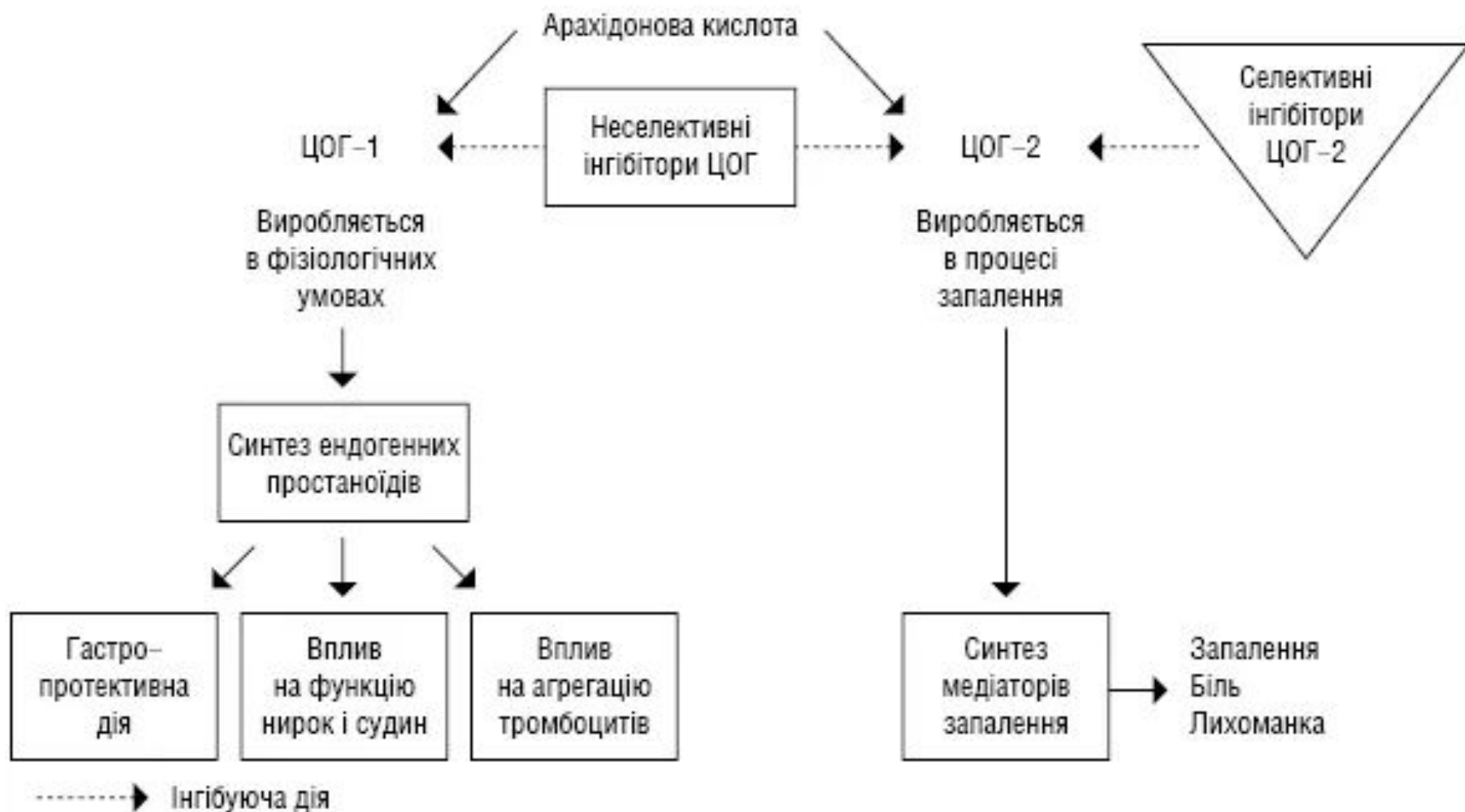
В організмі одночасно існує дві ізоформи ферменту ЦОГ — ЦОГ-1 (конститутивна) і ЦОГ-2 (індукована).

- **ЦОГ-1** відповідає за синтез ПГ, що беруть участь у захисті слизової оболонки ШКТ, регуляції функції тромбоцитів і ниркового кровотоку
- **ЦОГ-2** бере участь у синтезі ПГ при запаленні.

Терапевтичний ефект НПЗП реалізується за рахунок гальмування активності ЦОГ-2, а основні побічні ефекти з'являються при інгібуванні ЦОГ-1.

- **селективні інгібітори ЦОГ-1** (низькі дози кислоти ацетилсаліцилової);
- **неселективні інгібітори ЦОГ** — більшість НПЗП (диклофенак, ібупрофен, піроксикам, індометацин); селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід);
- **високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2** (целекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб).

Механізм дії інгібіторів ЦОГ



Класифікація НПЗП за вираженістю протизапального ефекту

НПЗП із вираженою протизапальною активністю

Саліцилати (кислота ацетилсаліцилова, дифлунісал)

Піразолідини (фенілбутазон)

Похідні індолоцтової кислоти (індометацин, суліндак, етодолак)

Похідні фенілоцтової кислоти (диклофенак)

Оксиками (піроксикам, мелоксикам)

Алканони (набуметон)

Похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен, фенопофен, флурбіпрофен, кетопрофен, кислота тіапрофенова)

Похідні сульфонанлідів (німесулід)

Похідні інших хімічних груп (целекоксиб)

НПЗП зі слабкою протизапальною активністю (ненаркотичні аналгетики)

Похідні антранілової кислоти (мефенамова кислота)

Піразолони (метамізол натрію, пропіфеназон)

Похідні параамінофенолу (парацетамол)

Похідні гетероарилоцтової кислоти (кеторолак)

Найбільш часті та небезпечні побічні ефекти НПЗП

- ерозивно-виразкові гастроінтестинальні ураження на фоні прийому НПЗП (поява виразок на фоні прийому НПЗП, гострі множинні ерозії чи виразки, локалізація виразок в антральному відділі шлунка, мало- чи асимптомний перебіг, часті маніфестації, зникнення після відміни препарату. Існує декілька факторів, що спричиняють підвищення ризику НПЗП-гастропатії. До них належать: вік (старше 60 років), наявність патології ШКТ в анамнезі, прийом високих доз чи одночасний прийом декількох НПЗП, одночасний прийом із глюкокортикоїдами, тривале застосування НПЗП (понад 3 міс), терапія антикоагулянтами та/чи антиагрегантами.

Також для НПЗП характерна низка інших проявів побічної дії:

- затримка натрію та води і, як наслідок, підвищення АТ;
- схильність до кровотеч;
- алергічні реакції (бронхоспазм, анафілактичний шок, набряк Квінке).

При застосуванні НПЗП необхідно враховувати можливість їхньої взаємодії з іншими ЛЗ, особливо з непрямыми антикоагулянтами, антиагрегантами (схильність до кровотеч), діуретиками, антигіпертензивними препаратами (зниження ефективності антигіпертензивних препаратів). У хворих на хронічну серцеву недостатність НПЗП можуть підвищити частоту декомпенсацій внаслідок зменшення терапевтичної дії інгібіторів АПФ та діуретиків.

- ✓ Як патогенетичне лікування НПЗП показані при запаленні м'яких тканин, опорно-рухового апарату, при лікуванні ревматичних, серцево-судинних, нервових захворювань, при травмах, у післяопераційний період та ін.
- ✓ НПЗП широко застосовують для симптоматичної терапії больового синдрому різного генезу, а також для купірування гарячки (пропасниці).
- ✓ Протипоказані НПЗП при індивідуальній непереносимості, пептичній виразці шлунка та/або дванадцятипалої кишки, у період вагітності та годування грудьми, при тяжкому ураженні нирок.
- ✓ Ацетилсаліцилова кислота протипоказана дітям у віці до 12 років (небезпека розвитку синдрому Рея).

Синдром Рея (варіант гострої печінкової енцефалопатії; також ще біла печінкова хвороба) — рідкісний, дуже небезпечний невідкладний стан, що виникає у дітей та підлітків чоловічої статі (частіше у віці 4-15 років) **під час лікування гарячки в клінічному перебігу вірусних захворювань** — частіше грипу та інших ГРВІ, рідше кору, вітряної віспи, тощо, препаратами, що містять **ацетилсаліцилову кислоту**, і характеризується швидко прогресуючою токсичною енцефалопатією та розвитком жирової інфільтрації печінки.

Летальність у дітей при синдромі Рея становить 20-30 %, але вона менш ніж 2% у дітей з легким перебігом захворювання і більше 80 % — при глибокій комі.

Фармакобезпека НПЗП:

- ацетисаліцилову кислоту не можна поєднувати з іншими НПЗП, оскільки це посилить ульцерогенну дію (утворення пептичної виразки шлунка);
- бутадіон несумісний з ГКС;
- внутрішньом'язове введення анальгіну є болючим;
- кеторолак (кетанов) не можна вживати довго (всередину — не довше 5 днів, парентерально — не довше 2 днів) та для знеболення в акушерстві;
- індометацин слід вживати під час їди з молоком. При алергії в анамнезі його краще не застосовувати;
- мазі та гелі, які містять НПЗП потрібно наносити тільки на інтактні ділянки тіла, уникаючи потрапляння на ушкоджені ділянки або ранові поверхні; при нанесенні уникати потрапляння на слизові оболонки. У разі застосування можлива поява контактного дерматиту – свербіж, гіперемія, набряк, висипи.

*ІНТАКТНИЙ - Такий, що не втягнутий у будь-який процес; незайманий; непошкоджений.

Протиалергійні засоби

АЛЕРГІЯ (грец. allos — інший + ergon — дія) — якісно змінена реакція організму на дію речовин антигенної природи, що призводить до різноманітних порушень в організмі: запалення, спазму бронхів, некрозу, шоку та інших змін.

Алергія — це комплекс порушень, що виникають в організмі при гуморальних і клітинних імунологічних реакціях.



Протиалергійні засоби

Алергічні реакції розвиваються трьома основними шляхами:

- гіперчутливість негайного типу (ГНТ) не пізніше ніж через 2 год після повторного контакту з алергеном на фоні попередньої алергізації;
- гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ);
- алергічні реакції пізнього типу (АРПТ).

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК — загальна алергічна реакція негайного типу, викликана антигенами (лікарськими речовинами, вакцинами, сироватками, укусами комах тощо), що виникає через кілька хвилин після введення антигену. Характеризується бурхливим, тяжким перебігом, розвитком декомпенсованого порушення гемодинаміки. Частіше розвивається у відповідь на парентеральне введення ЛП (пеніцилінів, сульфаніламідів, білкових препаратів тощо), а також при проведенні провокаційних проб з пилковими, рідше — з харчовими алергенами.

Анафілактичний шок — невідкладна допомога:

- у дошоківий період необхідно вводити антигістамінні препарати — супрастин, дипразин (піпольфен), димедрол, тавегіл;
- при зниженні АТ і бронхоспазмі призначити адреналіну гідрохлорид (підшкірно по 0,5 мл 0,1 % розчину через кожні 5-10 хв; за відсутності ефекту — внутрішньовенно, розвівши в 10 разів), ефедрину гідрохлорид. Ефективним є внутрішньовенне краплинне (40—50 за 1 хв) введення протишокової суміші — 5 мл 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду і 0,06 г преднізолону (2 ампули), розчинених у 500 мл ізотонічного натрію хлориду;
- при бронхоспазмі слід вводити також інші бронхолітики;
- у разі пригнічення дихання — застосовувати оксигенотерапію, вводити стимулятори дихання (аналептики);
- при гострому набряку легень — вводити сечогінні засоби — фуросемід, маніт;
- корекція гемодинамічних розладів (сольові розчини, плазмозамінники тощо).

Протиалергійні засоби

Антигістамінні препарати (блокатори гістамінових рецепторів)	Антимедіаторні препарати і мембраностабілізатори	Препарати, що усувають прояви алергійних реакцій
<p>I покоління</p> <p>Димедрол (дифенінгідрамін) Супрастин (супрагістим, хлоропірамін) Тавегіл (клемастин) Діазолін (не проявляє седативного, снодійного ефекту)</p> <p>II покоління</p> <p>Лоратадин (klarитин, ломіран, еролін) Азеластин (алергодил) Феністил Цетиризин (зиртек, аллертек, аналергін)</p> <p>III покоління</p> <p>Фексофенадин (телфаст) Еріус (дезлоратадин)</p>	<p>Кромолін-натрій (інтал) Кетотифен (задитен) ГКС</p>	<p>Адреноміметики Бронхолітики Препарати кальцію</p>

- ❖ **Антигістамінні препарати I покоління** проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокують H1-рецептори ЦНС, що проявляється седативним ефектом, сонливістю, зниженням психомоторної активності, підвищенням апетиту, відчуттям млявості, порушенням координації рухів, зниженням здатності до навчання та концентрації уваги. Найбільш часто седацію викликають препарати групи дифенгідраміну (димедрол).
- ❖ **Антигістамінні препарати II покоління** мало впливають на ЦНС і тому відрізняються незначною седативною дією та значно довшим фармакологічним ефектом. Ці препарати призначаються 1–2 рази на добу.
- ❖ **Антигістамінні засоби III покоління** є активними метаболітами препаратів II покоління, що забезпечує їхню найбільшу вибірккову дію на гістамінові рецептори (вони найбільш активні). Застосування А.п. III покоління найбільш раціональне при проведенні тривалої терапії алергічних захворювань (цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт або ринокон'юнктивіт із тривалістю загострень більше 2 тижнів, хронічна кропив'янка, атопічний та алергічний контактний дерматити).

Препарати, які гальмують вивільнення та активність гістаміну та інших "медіаторів" алергії та запалення

КЕТОТИФЕН

Припиняти лікування кетотифеном слід поступово, протягом 2-4 тижнів, щоб уникнути ризику рецидивів астматичних симптомів.

Психічні порушення: часто – психомоторне збудження, дратівливість, безсоння, неспокій, нервозність.

На початку лікування можуть з'явитися сухість у роті і запаморочення, але вони зазвичай проходять спонтанно у ході лікування. У рідкісних випадках спостерігаються симптоми стимуляції ЦНС, такі як збудження, дратівливість, безсоння і занепокоєння, особливо у дітей.

Препарат неефективний при лікуванні гострої алергічної реакції та нападів ядухи при астмі.

Максимальний терапевтичний ефект препарату настає після кількох тижнів систематичного прийому.



Імунотропні засоби — це препарати природного, синтетичного походження або отримані методом генної інженерії, що посилюють (імуностимулятори) чи ослаблюють (імунодепресанти, імуносупресори) імунну систему організму.

Імуностимулятори — засоби, які підвищують імунітет.

Імунодепресанти (імуносупресори) — засоби, які пригнічують імунну систему.

Імунна система людини забезпечує захист при інфекціях, пухлинах, дії токсинів і до певної міри при травмах та включає специфічну і неспецифічну частини.

Специфічна імунна система представлена імунокомпетентними клітинами (Т- і В-лімфоцити), які містяться в загруднинній (вилочковій) залозі (тимус), лімфатичних вузлах, кістковому мозку та селезінці. Вона забезпечує захист організму при майбутньому контакті з мікроорганізмами, їх токсинами та ін.

Неспецифічна імунна система включає мікро- і макрофаги та гуморальні захисні фактори (інтерферон, лізоцим тощо) і забезпечує негайну відповідь на вторгнення конкретного мікроорганізму.

Імуностимулятори підвищують загальну опірність організму або його неспецифічний імунітет, а також впливають на специфічні імунні реакції.

Здатність імуностимулювальних препаратів підвищувати загальну резистентність організму, прискорювати процеси регенерації стала підставою для їх широкого застосування в комплексній терапії імунодефіцитних станів, інфекційних та інфекційно-запальних захворювань, при в'ялому перебігу регенераційних процесів, для покращання імунного стану в онкологічних хворих при цитостатичній терапії.

Імуностимулятори — засоби, які підвищують імунітет

Специфічні імуностимулятори

Тималін

Тимоген

Тактивін

Вілозен

Міелопід

Спленін

Вакцини

Імуноглобуліни

Пірогенал

Інтерферони

Продигіозан

Неспецифічні імуностимулятори

Левамізол (декаріс)

Стимулятори лейкопоезу

Вітаміни

Продигіозан

Тималін — імуностимулювальний засіб, який отримують із виличкової залози тварин.

Стимулює реакцію клітинного імунітету, регулює кількість Т-і В-лімфоцитів, посилює фагоцитоз.

Показання до застосування: гострі та хронічні гнійно-запальні процеси, опіки, трофічні виразки, пригнічення імунітету після сеансів променевої та хіміотерапії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та на тлі інших хвороб.

Побічні ефекти: алергійні реакції.



Препарат підвищує неспецифічну резистентність організму. Діючою основою є імуноглобуліни – антитіла різної специфічності.

Препарат є імунологічно активною білковою фракцією, яка виділена з плазми крові донорів, обстежених на відсутність поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg), антитіл до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-1, ВІЛ-2), антитіл до вірусу гепатиту С, очищена та концентрована методом фракціонування спиртоводними осадниками, а також пройшла стадію вірусної інактивації сольвент-детергентним методом.

Імуноглобулін застосовують для профілактики інфекцій: гепатиту А, кору. Препарат також рекомендується для лікування гіпо- та агамаглобулінемії, для підвищення резистентності організму в період реконвалесценції після гострих інфекцій із затяжним перебігом



Імуноглобулін людини нормальний вводять виключно внутрішньом'язово.

Повторне введення імуноглобуліну можливе не раніше ніж через 2 місяці після першого застосування препарату

Інтерферон людський рекомбінантний альфа

Альфарекін, як і природний лейкоцитарний інтерферон, має три основні види біологічної активності: імуномодулюючу, протівірусну та протипухлинну.

Інтерферон, зв'язуючись з відповідними рецепторами клітин організму, індукує комплекс внутрішньоклітинних механізмів, що призводить до появи ферментів, які запобігають реплікації вірусів, підвищують фагоцитарну активність макрофагів, специфічну цитотоксичність лімфоцитів до клітин-мішеней, інгібують проліферацію метастазуючих клітин.

р-н Альфарекіну вводять в/м, п/ш, в/в, ендолімфально, ректально, парабульбарно, інтраназально.

Ін'єкційне введення всіх препаратів альфа-інтерферону, у більшості випадків супроводжується грипоподібним синдромом, що характеризується підвищенням температури тіла, ознобом, головним і м'язовим болем, болем у суглобах, млявістю, відчуттям підвищеної стомлюваності. Ці побічні ефекти є дозозалежними і, як правило, мають місце тільки в перші дні лікування, потім слабшають і минають. Ці симптоми можуть бути купіровані або значно зменшені призначенням парацетамолу в дозі 0,5–1 г за 30–40 хв до ін'єкції. Рідко можуть відмічатися блювання, запаморочення, припливи.



Імунодепресанти (імуносупресори) — препарати, які гальмують імуногенез, пригнічують продукцію антитіл.

Класифікація імунодепресантів:

- антиметаболіти — антагоністи пурину (меркаптопурин, азатіоприн) та антагоністи фолієвої кислоти (метотрексат);
- алкілувальні сполуки (цитофосфан, хлорбутин);
- протипухлинні антибіотики (актиноміцин D, циклоспорин); алкалоїди (вінкристин, вінбластин);
- глюкокортикостероїди (преднізолон, тріамцінолон, дексаметазон);
- різні ЛП, що виявляють імуносупресивний ефект (пеніциламін, фенілбутазон, індометацин, препарати золота, гепарин, кислота амінокапронова, ферментні препарати — рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, L-аспарагіназа).

Імунодепресивні препарати ефективні при застосуванні з метою подолання тканинної несумісності, лікування аутоімунних захворювань та пухлин.

Відноситься до групи імуносупресорів. Володіє цитостатичним ефектом. У високих дозах пригнічує функцію кісткового мозку.

Показання: профілактика реакції відторгнення трансплантата; важкий перебіг ревматоїдного артриту, хронічний активний гепатит, системний червоний вовчак, дерматоміозит, вузликовий періартеріїт, пухирчатка, ідіопатична пурпура, придбана гемолітична анемія, гангренозна піодермія.

При ревматоїдному артриті ефективним може бути застосування азатиоприну в більш низьких дозах. Лікування тривале. При скасуванні азатиоприна дозу слід знижувати поступово.

ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ

протягом перших 8 тижнів лікування необхідно щотижня проводити дослідження складу периферичної крові, в подальшому - 1-2 рази на місяць. У хворих з тяжкими порушеннями функції нирок і печінки можливе застосування азатиоприну в більш низьких дозах.



6-меркаптопурин — це сульфгідрильний аналог пуринової основи гіпоксантину. Діє як цитотоксичний антиметаболіт.

Показання: лікування гострого лейкозу.

Препарат застосовують для індукції ремісії і, зокрема, призначають для підтримувальної терапії при:

- гострому лімфобластному лейкозі (ГЛЛ);
- гострому промієлоцитарному лейкозі (ГПЛ)/гострому мієлоїдному лейкозі М3 (ГМЛ М3).

Оскільки 6-меркаптопурин чинить сильну мієлосупресивну дію, під час індукції ремісії необхідно щодня виконувати розгорнутий аналіз крові. Під час всього курсу лікування та після його завершення потрібно ретельно спостерігати за пацієнтом.

