

**НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИ-
ТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)
(НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ –
АНТАЛЬГИКИ) И АНТИГИСТАМИННЫЕ
ПРЕПАРАТЫ**

Д.м.н., профессор Л.П.Ларионов

Воспаление -

- Это сложный процесс, регулируемый многими эндогенными веществами. Эти эндогенные вещества продуцируются различными клеточными элементами, участвующими в воспалении (тучные клетки, полиморфоядерные лейкоциты, моноциты/макрофаги, клетки эндотелия, тромбоциты).
- Они также секретируют БАВ, как простаноиды, лейкотриены, оксид азота (NO), фактор активирующий тромбоциты (ФАТ, PAF) – биологически активный липид.

ВОСПАЛЕНИЕ ЛОКАЛЬНОЕ И ОБЩЕЕ:

- **ГЕПАТИТ**
- **ПАНКРЕАТИТ**
- **НЕФРИТ**
- **МИОКАРДИТ**
- **ТОТАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ**
- **ПОЛИАРТРИТ и др.**

ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ ВОСПАЛЕНИЯ:

- **КРАСНОТА (гиперемия) rubor**
- **ОПУХОЛЬ (отечность) tumor**
- **ЖАР (гипертермия) calor**
- **БОЛЬ dolor**
- **НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ functio laesa**

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ:

- ГИСТАМИН
- СЕРОТОНИН
- АЦХ
- КАТЕХОЛАМИНЫ
- КАЛЛЕКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА:
КИНИНЫ (брадикинин)

МОДУЛЯТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ:

- ПРОСТАГЛАНДИНЫ E1, E2 и др.
- ЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОТИДЫ

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДКИ:

- Бактериальные токсины поступают в мозг,
- Концентрация ПГ E1,2 в спинномозговой жидкости возрастает,
- Это активизирует фермент аденилатциклазу,
- Накапливается цАМФ. При этом усиливается захват ионов кальция митохондриями нейронов. Соответственно отношение между ионами натрия и кальция увеличивается в спинномозговой жидкости, омывающей теплорегулирующие центры, что ведет к повышению их функции, а это способствует повышению температуры тела.

Противовоспалительное действие простагландинов:

- **ПОВЫШЕНИЕ цАМФ В ЛЕЙКОЦИТАХ**
- **цАМФ ПОДАВЛЯЕТ ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ**

Нестероидные противовоспалительные

препараты:

- Салицилаты. Противовоспалительный эффект у них является доминирующим. В 1827 году из коры ивы, жаропонижающее действие которой было известно с давних времен, был выделен гликозид САЛИЦИН. А в 1838 г. из салицина была получена салициловая кислота. В 1860 г. был осуществлен синтез этой кислоты и натриевой соли. В 1896 г. была синтезирована ацетилсалициловая кислота (Аспирин).
- Противовоспалительная активность салицилата натрия и его лечебная эффективность при ревматизме (ревматоидной лихорадке) были впервые обнаружены в 1875 г., а в 1899 г. получила распространение ацетилсалициловая кислота, как препарат, сохраняющий лечебные свойства натрия салицилата, но являющейся менее токсичной.
- В 1871 г. было также показано, что салицилаты повышают выведение с мочой мочевой кислоты и они получили применение при лечении больных подагрой.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

(ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства - НПВС)

Противовоспалительными препаратами называют лекарственные средства, подавляющие развитие воспалительного процесса.

НПВС относятся к числу наиболее распространённых лекарственных препаратов. Ежегодно во всём мире их применяют 300 млн. человек. Причём лишь 100 млн. пациентов принимают по назначению врача, тогда как остальные больные используют данные препараты как безрецептурные средства, решая вопрос о их приёме самостоятельно. Указанные обстоятельства значительно повышают риск развития побочных эффектов при приёме данных лекарственных препаратов.

Их делят на три группы:

- **Нестероидные противовоспалительные средства**
- **Стероидные противовоспалительные средства - глюкокортикоиды**
- **Противовоспалительные средства медленного действия (средства базисной терапии)**

Противовоспалительные средства местного действия:

- Тепло
- Холод
- Лечебные грязи
- Раздражающие средства

Противовоспалительные средства общего действия:

К ним относятся:

Нестероидные противовоспалительные средства - это группа препаратов, являющихся производными органических кислот:

1. Производные салициловой кислоты

- Ацетилсалициловая кислота (аспирин)
- Салицилат натрия, салициламид
- Метилсалицилат
- Ацелизин (смесь DL лизина ацетилсалицилата и глицина в соотношении 9:1)

2. Производные пиразолидиндиона

- Бутадион (фенилбутазон)

3. Производные индолуксусной кислоты

- Индометацин (метиндол)

4. Производные фенилпропионовой кислоты

Ибупрофен (бруфен)

Напроксен (напросин)

Кетопрофен

5. Производные фенилуксусной кислоты

- Ортофен (вольтарен, реводина, фелоран и др.)

6. Производные антраниловой кислоты

- Флуфенамовая кислота

- Мефенамовая кислота

7. Оксикамы

- Пироксикам (фелден)

Производные пиразолона:

Бутадион показан при различных артритах, миозитах, радикулитах, болезни Бехтерева, подагре, псориатрических артритах, узловой эритеме, малой хореи, тромбофлебитах, геморрое и др.

Побочные эффекты:

Задержка жидкости в организме, тошнота, рвота, язвенная болезнь желудка, зуд, крапивница, лейкопения, гематурия, невриты и др.

Противопоказан:

При язвенной болезни желудка и 12-перстой кишки, заболеваниях кроветворных органов, лейкопении, заболеваниях печени, почек, недостаточности кровообращения, ИБС III степени, нарушениях ритма сердца.

- Трибузон производные фенилпропионовой , фенилуксусной, индолуксусной и антраниловой кислоты.
- Ибупрофен (Бруфен)
- Ортофен (Вольтарен, Диклофенак-На, Реводин).
- Индометацин (Метиндол).
- Кислота мефениамовая
- Пиринидонт
- Кислота диоксибензойная.

Другие производные

- Кислота нифлумовая (Acidum nifluminicum)-доналгин
- Дифлунизал (Diflunisal) – долобид
- Кислота диоксибензойная (Acidum dioxybensoicum)
- Хлотазол (Chlotasolum)

Разные средства, оказывающие противовоспалительное действие

- Димексид
- Мефенамина натриевая соль
- Желчь медицинская концентрированная
- « Бишофит»- природный минерал, включающий хлоридно-магниевый комплекс, йод, бром, железо и другие элементы

Антиревматические препараты длительного действия:

- Препараты золота (кризанола, ауранофин)
- Пеницилламин
- Левамизол
- Производные хинолина (хлорохин)
- Плаквенил

Иммунодепрессанты:

- Хлорбутин
- Циклофосфамид
- Азотиоприн
- Метотрексат

Анальгетики-антипиретики:

Производные пиразолона

- Антипирин
- Амидопирин (пирамидон)
- Анальгин (дитирон, сональгин)

Производные парааминофенола

- Парацетамол (акамол, ацетаминофен, вольпан, панадол - всего около 90 торговых наименований)

Антипирин как кровоостанавливающее ср-во его применяют в виде 10-20% концентрации для смачивания тампонов и салфеток при носовых и паренхиматозных кровотечениях.

Побочные проявления: возможное проявление крапивницы, угнетение кроветворения.

Амидопирин. Он активнее антипирина.

Применяют при головной боли, навралгиях, артритах, миозитах, хорее, иногда - при остром суставном ревматизме.

Побочные проявления: угнетение кроветворения (гранулоцитопения, агранулоцитоз), может быть кожная сыпь.

Анальгин.

Производные парааминофенола – парацетамол (Панадол). Основным преимуществом Парацетамола является то, что при его применении менее выражена возможность образования метгемоглобина. В связи с этим он находит применение как самостоятельно, так и в сочетании с другими препаратами – амидопирином, кофеином, фенобарбиталом, Колдрекс, Солпадеин, Панадеин, Цитромон П и др.

За последние годы показано, что существует по крайней мере две разновидности циклооксигеназ: I-го (ЦОГ-1) и 2-го (ЦОГ-2) типа (изомер).

Циклооксигеназа – 1 образуется в обычных условиях и регулирует образование в организме ПГ, и обеспечивает цитопротективные свойства слизистой оболочки желудка.

Продукция циклооксигеназы-2 индуцируется процессом воспаления. Поэтому возникла необходимость и возможность поиска в-в, влияющих на различные типы оксигеназ.

Наибольший интерес вызывает поиск избирательных ингибиторов ЦОГ-2, т.к. это обеспечивая противовоспалительный эффект, снижает вероятность развития многих побочных эффектов, связанных с ингибированием физиологического (не связанного с воспалением) биосинтеза ПГ-ов.

- Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы-1 и -2 (ЦОГ-1 ЦОГ-2)
- Кислота ацетилсалициловая, бутадион, индометацин, диклофенак-натрий, ибупрофен (бруфен), напроксен, оксикамы (пироксикам)
- Избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)
- Мелоксикам

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И НЕКОТОРЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

1. Они угнетающе влияют на медиаторные процессы воспаления
2. Вступают во взаимодействие с клеточными субклеточными мембранами
3. Препараты данных групп, разобщая окислительное фосфорилирование, подавляют энергетический обмен в очаге воспаления
4. Влияют на обмен коллагеновых и неколлагеновых белков соединительной ткани, на обмен нуклеиновых кислот.

- 5. Стимулируют секрецию эндогенных гормонов: АКТГ, глюкокортикоидов.**
- 6. Выявлена некоторая особенность ряда препаратов. Так, например, бутадион и мефенамовая кислота ингибируют каллекреин плазмы, то есть угнетают функцию протеолитического фермента, участвующего в образовании кининов и способствуют распаду кининов.**
- 7. Эти лекарственные средства способствуют образованию из АТФ цАМФ, который изменяет активность энзимных систем, то есть снижает активность лизосомальных ферментов, что в конечном итоге ведет к стабилизации мембран лизосом, снижению их проницаемости.**
- 8. Эти группы фармакологических веществ ингибирующе действуют на 5-окситриптофандекарбоксилазу, то есть действуют на фермент, участвующий в биосинтезе серотонина. Концентрация серотонина уменьшается.**

- Ингибируют **гистидин-декарбоксилазу**, то есть действуют на фермент, необходимый для образования гистамина из гистидина, концентрация гистамина уменьшается
- Ингибируют фермент **гиалуронидазу**, что ведет к накоплению **гиалуроновой** кислоты как «цементирующего вещества» мембран
- Угнетают фермент **циклооксигеназу**, который принимает участие в синтезе простагландинов
- Активизирует **гистаминазу** - фермент, разрушающий гистамин,

- **9.** Уменьшение отёка, инфильтрации тканей, снижается давление в области ноцицепторов, что приводит в целом к ослаблению болевых ощущений.

- ПГ вызывают гиперальгезию – т.е. повышают чувствительность ноцицепторов к химическим и естественным БАВ (гистамину, брадикинину) и механическим стимулам.

Поэтому угнетение синтеза ПГ_{1,2}; ПГF₂ ПGI₂) предупреждает развитие гиперальгезии.

- Блокируют генерацию (суммацию) болевых импульсов на уровне окончаний чувствительных нервов.
- Блокируют брадикининовую стимуляцию чувствительных нервов.
- НПВС тормозят развитие макрофагов и нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз), тормозят продукцию интерлейкина-1 (ИЛ-1) и пролиферацию клеток, чувствительных к нему.
- **Антипролиферативное** д-е препаратов

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- 1. Блокирование генерации болевых импульсов на уровне окончаний чувствительных нервов**
- 2. Блокирование стимуляции чувствительных нервов брадикинином**
- 3. Уменьшение отечности**
- 4. Угнетение фермента простагландинсинтетазы**
- 5. Ингибирование циклооксигеназы, регулирующей биосинтез простагландинов**
- 6. Ингибирование фосфолипазы A₂, контролирующей образование простаноидов (простагландинов, тромбоксана), лейкотриенов и фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ). Так действуют глюкокортикоиды за счет синтеза и освобождения группы эндогенных веществ - липокортинов, которые и ингибируют данный фермент.**

Жаропонижающий эффект

- 1.** Нормализация функций терморегуляторных центров гипоталамуса ведет к нормализации функций щитовидной, поджелудочной желез, функции надпочечников. В связи с этим эффектом снижается теплопродукция
- 2.** Повышается теплоотдача за счет:
 - расширения сосудов кожи
 - увеличения потоотделения
 - увеличения диуреза
 - увеличения глубины дыхания

3. По интенсивности жаропонижающего эффекта у детей можно расположить препараты следующим образом : Индометацин, Амидопирин, Мефенамовая кислота, Парацетамол, Ацетилсалициловая кислота.

4. Для оказания неотложной помощи при гипертермиях можно вводить в/м или в/в 50% или 25% раствор анальгина из расчёта 0,1 мл или 0,2 мл (25%) на год жизни ребёнка.

При необходимости инъекцию можно повторить через 40-60 мин.

Физическое охлаждение.

5 . Для более выраженного жаропонижающего эффекта можно использовать литическую смесь (коктейль), состоящую из:

- 1 мл 2,5% р-ра Аминазина,
- 1 мл 2,5% р-ра Дипразина (Пипольфена)
- 2 мл 1% р-ра Промедола, разведённым небольшим объёмом 0,5% р-ра новокаина

Суточную дозу литической смеси рассчитывают, ориентируясь на Аминазин в дозе 1-3 мг/кг массы тела ребёнка.

6 . Салицилаты стимулируют центр дыхания прямо, повышают образование в тканях угольной кислоты. Это может приводить к алкалозу.

При назначении салицилатов в терапевтических дозах нарушение кислотно-щелочного равновесия ограничивается компенсированным алкалозом, т.к. почки быстро выделяют основные соединения (а также K^+ и Na^+ и Ph нормализуется).

- Салицилаты усиливают желчеотделение ;
- Под их влиянием угнетается реабсорбция уратов и фосфатов в почках и усиливается экскреция мочевой кислоты, что полезно при подагре;
- При сахарном диабете салицилаты способствуют снижению содержания сахара в крови.
- В печени образуются конъюгаты салицилатов, которые и выделяются почками. 50% от введённой дозы экскретируются ч/з 1-20 часов.
- **Салициламид.**
- **Метилсалицилат** – метиловый эфир салициловой кислоты.

- **Антикоагуляционное действие ацетилсалициловой кислоты заключается в том, что она оказывает выраженное ингибирующее влияние на спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, на освобождение и активацию тромбоцитарного фактора 3 и фактора 4:**
 - **Ингибирует биосинтез тромбоксана A_2 , это вещество является эндогенным соединением производного арахидоновой кислоты), способствующего агрегации тромбоцитов и образованию тромбов.**
 - **Ацетилсалициловая кислота также уменьшает адгезию тромбоцитов. Кроме того, кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов путем ацетилирования, что также ведет к снижению свертывающей системы крови.**

- Применение аспирина в остром периоде инфаркта миокарда уменьшает смертность на 23%, частоту повторного инфаркта миокарда уменьшает на 50%, а инсульта – на 46%.
- У больных перенёсших инфаркт миокарда уменьшает смертность на 15%, частота повторного инфаркта миокарда на 31% и инсульта – на 42%.
- У больных перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения, приём аспирина уменьшает смертность и риск развития повторного инсульта – на 1/3.

Сравнительные эффекты препаратов

Препараты	Анальгетический	Жаропонижающий	Противовоспалительный	Выведение мочевой кислоты
Салицилаты	++	+++	++	+
Амидопирин	+++	+++	++	±
Анальгин	+++	+++	+++	±
Бутадион	+++	+	+++++	++
Парацетамол	++	+++	++	

- Среди осложнений, связанных с приемом НПВС, ведущее место занимает НПВС-гастропатия. Этим термином обозначают эрозивные и язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, возникающие при приеме НПВС и имеющие характерную клиникоэндоскопическую картину.
- По некоторым данным, риск развития ЖКТ осложнений, связанных с приемом НПВС, является в действительности значительно более высоким. Согласно анализу, проведенному Комитетом по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания, НПВС могут ежегодно обусловить в С США 100000-200000 случаев госпитализации и 10000-200000 случаев летальных исходов.
- Риск развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при приеме НПВС зависит и от конкретного препарата, используемого для лечения. К препаратам, обладающим наибольшей ульцерогенностью относятся **Индометацин** и **Кетопрофен**, к препаратам, имеющим менее выраженное ульцерогенное действие – **Ибупрофен**.

Антигистаминные препараты

д.м.н., профессор Л.П.Ларионов

Немного об аллергии



Антигистаминные средства

- **Гистамин** накапливается и сохраняется в гранулах тучных клеток и **базофильных** лейкоцитов.
- В крови концентрации не связанного с базофилами гистамина составляют около 0,2-0,4 нг/мл
- Около 3% связанного циркулирующего гистамина выводится из организма в неизменном состоянии с мочой (10 -15 мкг в течение суток). Остальная часть свободного амина метаболизируется у высших животных главным образом гистаминметилтрансферазой и диаминооксидазой (гистаминазой), а затем выводиться с мочой в виде метилгистамина и имидазолуксусной кислоты.
- Освобождённый гистамин вызывает эффекты которые связаны с его действием на разные типы рецепторов H_1 -, H_2 - и H_3 -, H_4 - рецепторы.

- С конца 70-х годов начинается период выхода в широкую медицинскую практику H_1 -, противогистаминных препаратов нового (2-го) поколения с высокой избирательностью (селективностью) блокады H_1 -рецепторов, не проникающих через ГЭБ - отсутствие седативного эффекта - препарат **терфенадин**.
- Антагонисты H_1 -рецепторов представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь (как в молекуле гистамина) замещённого этиламина, которая является важнейшей для проявления противогистаминной активности.
- Особенными свойствами H_1 -антагонистов являются следующие:
 - липофильные свойства (в отличие от гистамина и H_2 -антагонистов) связанные с наличием в молекуле различных ароматических или гетероциклических колец и алкильных заместителей;
 - основные свойства нитрогруппы (pK выше 8);
 - особенность соединительного атома в зависимости от природы этого атома классические противогистаминные препараты принято делить на 6 основных групп (табл. 3).

Антигистаминные препараты - основа лечения аллергических заболеваний

1 поколение

Седативные антигистаминные препараты:

***Фенирамин, клемастин, хлорфенирамин,
ципрогептидин, прометазин, гидроксидин***

2 поколение

Неседативные (слегка седативные) антигистаминные
препараты:

Терфенадин, астемизол, лоратадин, цетиризин

3 поколение

Активные метаболиты неседативных
антигистаминных препаратов:

Телфаст (фексофенадин)

Противогистаминные средства

- Блокируют рецепторы тканей, чувствительные к гистамину.
- Существующие гистаминовые рецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к противогистаминным веществам разного химического строения .
- **Блокаторы H_1 –гистаминового рецептора.**
- Анти - H_1 -гистаминовые препараты:
- **Этаноламины:**
 - Димедрол (дифенгидрамина гидрохлорид, бенадрил);
 - Тавегил (клемастин).
- Этилендиамины:
 - Супрастин (хлоропирамин).
- **Фенотиазины:**
 - Дипразин (прометазина гидрохлорид, бенадрин)

- Влияние их на ЦНС.
- Комбинация с другими препаратами.
- Димедрол обладает ганглиоблокирующим действием снижает АД.
- Дипразин – блокатор α -адренорецепторов. Дипразин, димедрол, супрастин обладают умеренным спазмолитическим действием.

Применение при различных аллергических поражениях кожи и слизистых оболочек – крапивнице, ангионевротическом отёке, сенной лихорадке, рините и конъюнктивите, при аллергических состояниях связанных с приёмом антибиотиков или других медикаментов.

Побочные эффекты

- Сонливость, сухость во рту (М-холиноблокирующее действие), развитие аритмий.

- Стимуляция гистамином H_1 -рецепторов вызывает сокращение гладких мышц кишечника, бронхов, матки. Гистаминовые H_2 -рецепторы участвуют в регуляции секреторной активности желёз желудка, деятельности сердца, липидного обмена.
- Кроме того, H_2 -рецепторы, по-видимому, играют определённую роль в развитии аллергических и иммунных процессов, т.к. они обнаружены на мембранах лимфоцитов, тучных клеток, нейтрофильных и базальных лейкоцитов.
- При аллергии замедленного типа применяют в основном две группы препаратов:
 - Средства, подавляющие иммуногенез, и средства, уменьшающие повреждение тканей.
 - Средства подавляющие иммуногенез (угнетающие преимущественно клеточный иммунитет)
 - иммунодепрессанты: глюкокортикоиды, циклоспорин А, цитостатики (новэмбихин, циклофосфан).

Цитостатики – алкилирующие средства, антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат, меркаптопурин), некоторые антибиотики (актиномицин С).

- Иммунодепрессивное д-е глюкокортикоидов связывают с
1. угнетением фазы пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов);
 2. Подавляется также распознавание антигена (возможно за счёт влияния на макрофаги).
 3. Снижают продукцию и действие **интерлейкина II**.
 4. Снижается цитотоксичность определённых популяций Е-лимфоцитов (так называемых киллеров).
 5. Угнетается образование фактора, ингибирующего миграцию макрофагов.

Циклоспорин (сандиммун) относится к пептидным антибиотикам. Продуцируется грибами.

Он угнетает образование и действие интерлейкина II, что приводит к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов.

Он обладает нефротоксичностью и может нарушить функцию печени.

Применяется при пересадке органов и тканей. Можно использовать при аутоиммунных заболеваниях.

Иммунодепрессивное д-е цитостатиков, по-видимому, связано в основном с их угнетающим влиянием на деление иммуноцитов, что приводит к подавлению пролиферативной фазы иммунного ответа.

- **Азатиоприн** по структуре и характеру д-я сходен с меркаптопурином. Но у азатиоприна преобладает иммунодепрессивный эффект.
 - В организме азатиоприн превращается в тиюинозиновую кислоту, которая ингибирует синтез инозиновой к-ты, являющейся прекурсором адениловой и гуаниловой кислот. В результате угнетается обмен нуклеиновых кислот и зависящая от них пролиферация клеток (вызванная антигеном).
 - Применяют азатиоприн для преодоления тканевой несовместимости при пересадке органов, а также при так называемых аутоиммунных заболеваниях (неспецифическом ревматоидном полиартрите красной волчанке и др.).
2. Ср-ва, уменьшающие повреждение тканей: противовоспалительные стероидной и нестероидной структуры.

- **H₁-антагонисты 2-го поколения** отличаются высокой избирательной способностью блокировать периферические H₁-рецепторы. К ним относятся : **астемизол, терфенадин, эбастин, цетиризин, лортадин, акривастин, мизоластин.**
- H₁-блокатор 3-го поколения **фексофенадин** – это фармакологически активный метаболит **терфенадина** – блокатора 2-го поколения.
- **H₁-антагонисты 1-го поколения** являются конкурентными блокаторами H₁-рецепторов, и поэтому связывание их с рецептором обратимо. Но это обстоятельство требуется для достижения фармакологического эффекта. Использование относительно высоких доз данных антагонистов может приводить к более частому проявлению побочных эффектов.

- Вместе с тем, H_1 -антагонисты 1-го поколения в ближайшем будущем останутся в арсенале лекарственных средств широкого клинического применения.
- Такие вещества из этой группы, как **кетотифен**, **оксатомид** и **азеластин**, являющиеся представителями разных химических групп принято объединять в одну группу препаратов, обладающих помимо антигистаминового действия способностью тормозить активацию клеток мишеней аллергии. In vitro получены в той или иной степени заметные эффекты на секреторную активность тучных клеток. На хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, на активацию этих клеток и др. Эффекты, которые использовали для обоснования более широких клинических показателей применения этих препаратов, чем обычных H_1 -антагонистов.

Сравнительная характеристика ряда противогистаминных средств, блокирующих H₁ рецепторы

Св-ва противо- гистами- нных ср-в	Димед- рол	Тавегил	Супрас- тин	Дипра- зин	Диазо- лин	Фенка- рол	Лората- дин
Против огистам инная активно сть	++	+++	++	++++	++	++	++
Продол жит-ть д-я, ч	4-6	8-12	4-6	4-6	До 24-48	6-8	24
Вл-е на ЦНС	Седатив ное и снотвор ное	Незнач. седати- вное	Выраже нное седати- вное	Выраже нное седати- вное	-	Незначи тельное седати- вное	Незначи тельное седати- вное

Сравнительная характеристика ряда противогистаминных средств, блокирующих H_1 рецепторы (продолжение)

Угнетение вегетативных ганглиев	+			-	-	-	-
М-холиноблокирующее д-е	-	Незначительное	+	+	-	Незначительное	-
α -адреноблокирующее д-е	-	-	-	+	-	-	
Раздражающее д-е	+(п/к)	+(п/к)	+(п/к)	+(п/к)	+ внутри	+ внутри	
Анестезирующее д-е	+	+	+	+	+	+	

¹Блокирует М-холинорецепторы сердца

Противогистаминные средства

- Блокируют рецепторы тканей, чувствительных к гистамину.
- Существующие гистаминовые рецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к противогистаминным веществам разного химического строения .

Блокаторы H_1 -гистамина.

Анти - H_1 -гистаминовые препараты:

- **димедрол** (дифенгидрамина гидрохлорид, бенадрил);
- **тавегил** (клемастин).

Этилендиамины:

- **супрастин** (хлоропирамин).

Фенотиазины:

- **дипразин** (прометазин гидрохлорид, бенадрин)

Производные хинуклидина:

- **Фенкалор**(квифенадин)

Тетрагидрокарболины:

- **диазолин** (метгидролина нападисилат, омерил)

Производные пиперидина:

- **терфенадин**(селдан);
- **Лоратадин** (кларитин).

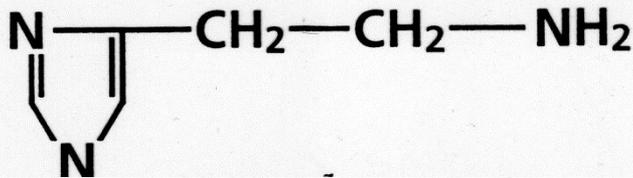
Особенности свойств H_1 -антагонистов 1 поколения и их побочные эффекты

- Неполное связывание H_1 рецепторов в терапевтических дозах;
- Кратковременность действия;
- Относительно высокие терапевтические дозы и многократность приема в сутки;
- Связывание M-холинорецепторов, 5HT- рецепторов, α -адрено-рецепторов, D- рецепторов;
- Кокаиноподобное (местноанестезирующее) действие;
- Хинидиноподобное действие;
- Седативное действие и другие эффекты на ЦНС, усиливаемые алкоголем;
- Стимуляция аппетита, прибавка массы тела;
- Дисфункция желудочно-кишечного тракта;
- Нарушение зрения;
- Нарушение мочеиспускания;
- Тахифилаксия

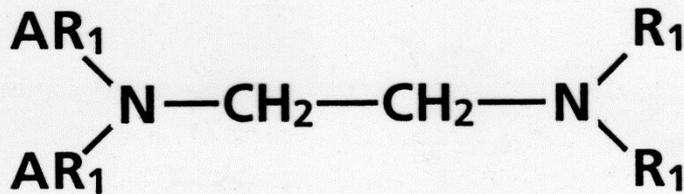
Особенными свойствами H_1 -антагонистов являются следующие:

- Липофильные свойства (в отличие от гистамина и H_2 -антагонистов), связанные с наличием в молекуле различных ароматических и гетероциклических колец и алкильных заместителей;
- Основные свойства нитрогруппы (pK выше 8);
- Особенность «соединительного» атома и значение его для классификации антигистаминных средств

а).



б).



Сравнение структуры гистамина (а) и общей формулы H_1 -антагонистов (б)

Особенности свойств H_1 -антагонистов 2 поколения

- Очень высокая специфичность и высокое сродство к H_1 рецепторам;
- Быстрое начало действия;
- Достаточная продолжительность основного эффекта (до 24 ч);
- Отсутствие блокады других типов рецепторов;
- Не проходят через ГЭБ в терапевтических дозах;
- Отсутствие связи абсорбции с приемом пищи;
- Отсутствие тахифилаксии

Свойства разных подтипов гистаминовых рецепторов

Подтип рецепторов	G-белки и вторичные передатчики	Локализация рецепторов	Агонисты	Антагонисты (блокаторы)
H₁	G_{q/11} Иноз(1,4,5)P₃[*] (↑) Даг** (↑)	Гладкие мышцы бронхов, кишечника, артерий, вен, капилляры, сердце, нейроны ЦНС	Гистапро-дифен	Димедрол, дипразин, диазолин, тавегил, фенкарол, лоратадин
H₂	G_s цАМФ (↑)	Pariетальные клетки слизистой оболочки желудка, сердце, гладкие мышцы артерий, миометрий, нейроны ЦНС, тучные клетки, базофильные и нейтрофильные лейкоциты, Т-лимфоциты, жировая ткань	Амтамин	Ранитидин, фамотидин, низатидин, циметидин

Свойства разных подтипов гистаминовых рецепторов (продолжение)

<p>H₃^{***} H_{3a} H_{3в} H_{3с}</p>	<p>G_i цАМФ (↓)</p>	<p>Нейроны ЦНС, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система, верхние дыхательные пути</p>	<p>Иммепип, иметид, R-α-метилгистамин</p>	<p>Ципроксифан, Клобенпропит, тиоперамид, клозапин</p>
<p>H₄</p>	<p>G_i цАМФ (↓)</p>	<p>Кишечник, селезёнка, тимус, иммуноактивные клетки (Т-клетки, нейтрофилы, эозинофилы)</p>	<p>Клозапин, клобенпропит, иметид, иммепип</p>	<p>Тиоперамид</p>

* Инозитол (1,4,5) трифосфат

** 1,2 - диацилглицерол

*** Пресинаптические рецепторы

H₁-антагонисты 2-го и 3-го поколений

- Значительным событием для этой группы в 1977г. было сделано сообщение о новом соединении - **терфенадине**, которое в дозах резко тормозящих кожную волдырногиперимическую реакцию на гистамин, не оказывало сколько-нибудь заметного седативного действия.
- В последующие годы были получены другие соединения: **астемизол, цетиризин, лоратадин, акривастин, эбастин, мизоластин, фексофенадин** с выраженным антагонистическим действием без заметного центрального эффекта.
- Эта группа получила название «антагонисты H₁-рецепторов 2-го поколения».

- H_1 -антагонисты 2-го поколения легко всасываются в кровь. Приём пищи не влияет на абсорбцию этих препаратов.
- **Исключение** составляет астемизол: приём пищи удлиняет наступление пиковой концентрации в крови приблизительно на 1ч. Поэтому астемизол рекомендуют принимать до еды.

Особенности метаболизма

- Большинство H_1 -антагонистов оказывают противогистаминное действие, за счёт накопления в крови активных метаболитов. Поэтому метаболизируемые препараты максимально проявляют своё антигистаминное действие после появления в крови достаточной концентрации активных метаболитов. В этом отношении проявляется данный эффект H_1 -антагонистов 2-го поколения :
 - **цетиризин** (активный метаболит гидроксизина);
 - **фексофенадин** (активный метаболит терфенадина).
- **Эффект** наступает быстро – через 30 минут после приёма внутрь;
- **Максимальный эффект** через 1 час.
- **Метаболизируемые** препараты – **эбастин, терфенадин, лоратадин** – также проявляют своё действие довольно быстро, что связано с быстрым накоплением в крови активных метаболитов.

СРЕДСТВА ПРИ АЛЛЕРГИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА:

1. Снижающие высвобождение гистамина
 - Глюкокортикоиды (гидрокортизон)
 - Интал
2. Препятствующие взаимодействию гистамина с рецепторами
 - Антигистаминные
3. Устраняющие проявления реакций:
 - Повышающие АД - адреналин, мезатон
 - Бронхолитики - эуфиллин

СРЕДСТВА ПРИ АЛЛЕРГИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА:

1. Иммунодепрессанты

- Глюкокортикоиды
- Цитостатики (новоэмбихин, циклофосфан)
- Антиметаболиты (метотрексат, фторурацил, меркаптопурин, азатиоприн)
- Антибиотики (актиномицин С)
- Алкалоиды (винбластин, винкристин)

2. Уменьшающие повреждение ткани:

- противовоспалительные стероидные (глюкокортикоиды)
- ненаркотические анальгетики (индометацин, бруфен, вольтарен)

Стероидные противовоспалительные препараты

(СПВП)

Они по химическому строению относятся к 11,17-оксикортикостероидам.

Естественные глюкокортикоиды, выделенные из надпочечников – гидрокортизон и кортизон.

Из синтетических аналогов СПВП наиболее часто в клинической практике используют :

- Преднизалон (дегидрированный аналог гидрокортизона);
- Метилпреднизолон;
- Фторированные производные (Дексаметазон, Триамци-нолон, Флуметазон, Бетаметазон).

Противовоспалительный эффект СПВП, в первую очередь связан с их способностью ингибировать с помощью белка липокортина активность фермента фосфолипазы A_2 .

Этот фермент участвует в гидролизе мембранных фосфолипидов, освобождая арахидоновую кислоту, являющуюся субстратом для синтеза провоспалительных медиаторов – простагландинов и лейкотриенов.

Таким образом, СПВП снижают выработку основных медиаторов, обеспечивающих эксудативную фазу воспаления;

- улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления и стабилизируют клеточные мембраны и этим самым препятствуют распространению воспалительного процесса.

Антипролиферативный эффект СПВП связан с ограничением миграции моноцитов в очаг воспаления и торможением деления фибробластов.

СПВП подавляют синтез мукополисахаридов и этим ограничивают связывание тканями воды и белков плазмы, попавших вместе с эксудатом в очаг ревматического воспаления. В результате снижается интенсивность фибриноидной фазы ревматического воспаления, а затем и гиалиноза.

СПВП угнетают активность коллагеназы - протеолитического фермента, разрушающего интерстициальный коллаген и вызывающего деструкцию костей при ревматоидном артрите.

Оксид азота NO -

- бактерицидный эффектор, и как важный компонент регуляции (какой?)
- Для нормализации функции клеточного иммунитета назначаются **ликопид, тактивин, тимоген, имунофан**.
- Для коррекции мононуклеарно-фагоцитирующей системы применяют **ликопид, полиоксидоний, лейкомакс, нейпоген**.
- NOS-нитрооксидсинтаза;
- NOS-I- нейрональная нитрооксидсинтаза.
- NOS-II-индуцируемая нитрооксидсинтаза.
- NOS- III -эндотелиальная нитрооксидсинтаза.
- NO₂-нитриты.
- NO₃-нитраты.
- **Ликопид** (глюкозаминилмуромилдипептид).