

Полтавський державний медичний університет

Кафедра фармакології, клінічної фармакології
та фармації

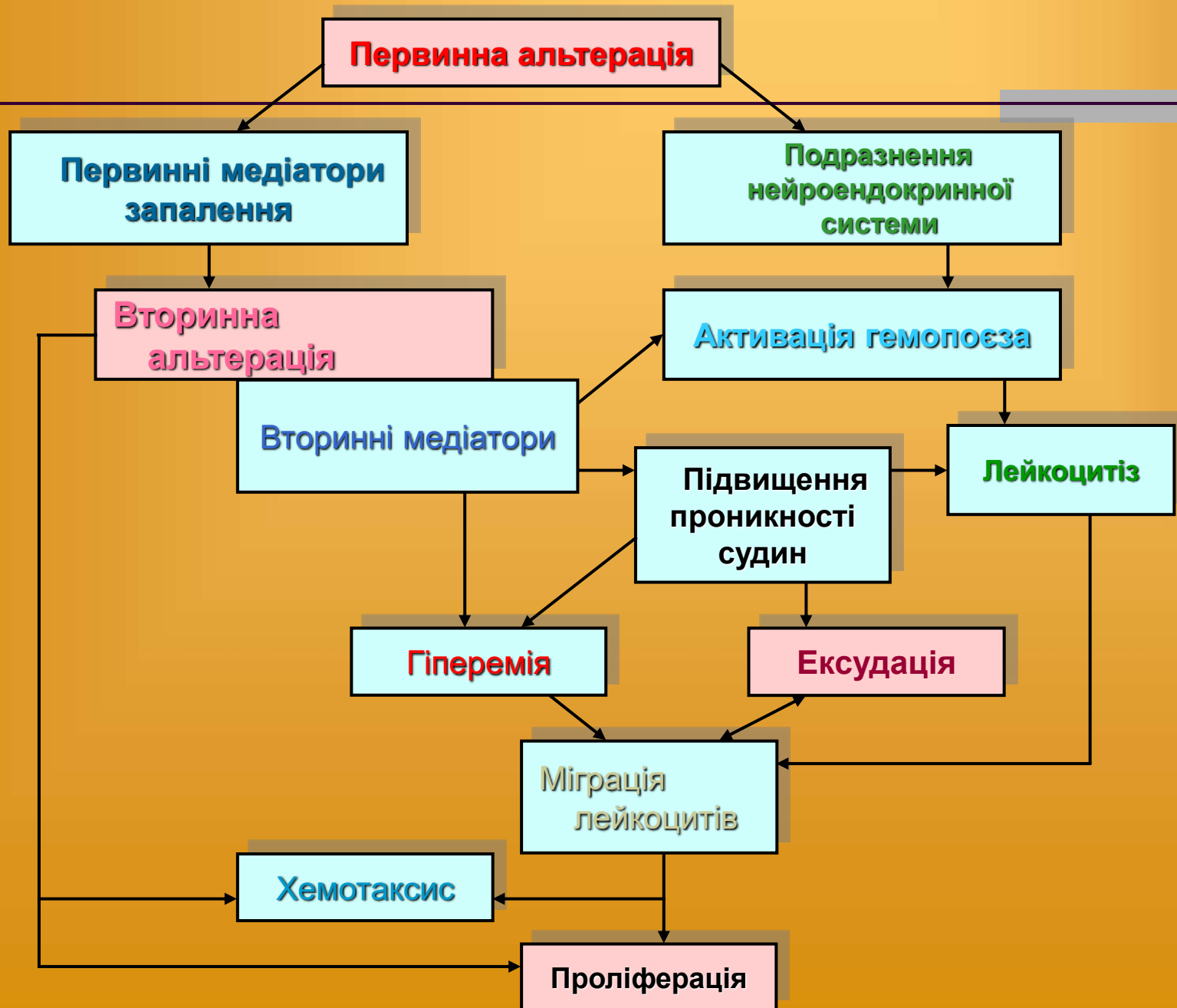
Протизапальні та протиалергічні лікарські засоби



План лекції

1. Класифікація протизапальних засобів.
2. Фармакологія стероїдних протизапальних засобів (глюкокортикостероїдів).
3. Фармакологія нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).
4. Класифікація протиалергічних засобів.
5. Фармакологія антигістамінних засобів.

Патогенез запалення



Основний напрямок дії протизапальних засобів



Класифікація протизапальних засобів

Протизапальні засоби

Стероїдні

Системної дії

Гідрокортизон

Преднізолон

Тріамцинолон

Дексаметазон

Місцевого застосування

Флуоцинолон ацетонід

Флуметазон півалат

Флутиказон

Нестероїдні

ЦОГ-неселективні

Похідні салицилової к-ти (*кислота ацетилсалицилова*)

Похідні піразолону (*бутадіон*)

Похідні антранілової кислоти (*кислота мефенамова і флєфенамова*)

Похідні індолуксусної кислоти (*індометацин*)

Похідні фенілуксусної кислоти (*диклофенак натрію*)

Похідні фенілпропіонової кислоти (*ібупрофен*)

Похідні нафтілпропіонової кислоти (*напроксен*)

Оксиками (*піроксикам*)

ЦОГ-1 селективні

Кислота ацетилсалицилова

ЦОГ-2 переважні

Мелоксикам

Німесулід

Набуметон

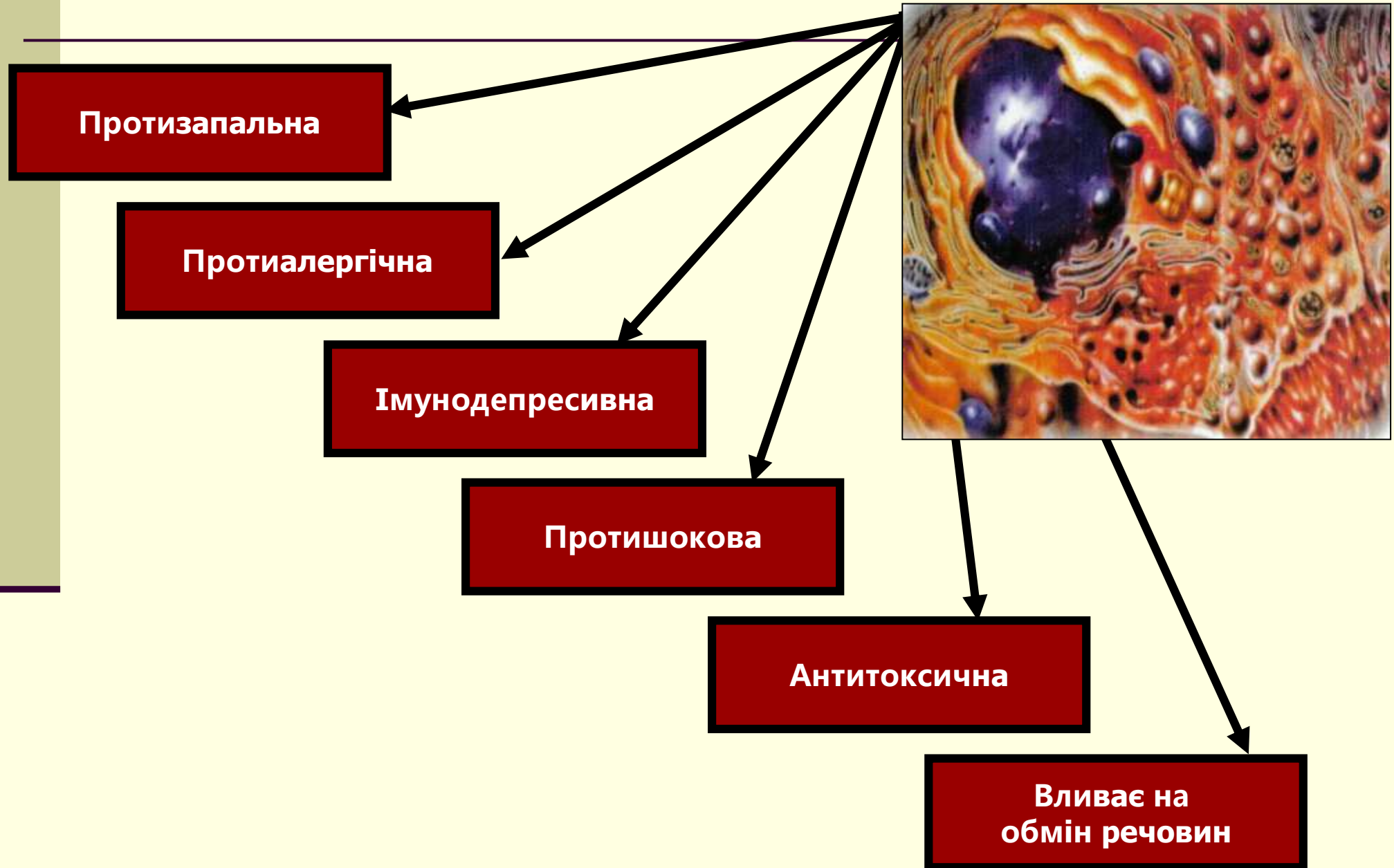
Етодолак

ЦОГ-2 селективні

Целекоксиб

Рофекоксиб

Види терапевтичної дії глюкокортикоїдних засобів



Механізми реалізації протизапальної дії НПЗЗ

■ **Альтерація і екссудація:**

- Пригнічують утворення простагландинів і лейкотрієнів (зниження активності фосфоліпази А₂, ЦОГ 2)
- Пригнічення хемотаксису і адгезії нейтрофілів і моноцитів (зниження експресії інтегринів)
- В більшому ступені пригнічують імунні фактори запалення (IL1,3,6,8, ФНО, ГМ КСМ, INF)
- В меншому ступені пригнічують неімунні фактори запалення (флогогенні аміни, кініни, NO, АФК, система комплемента)

■ **Проліферація:**

- Знижують адгезію моноцитів до ендотелію, а також міграцію моноцитів в тканини
- Знижують лімфоцитарну інфільтрацію тканини
- Пригнічують кооперацію макрофагів, лімфоцитів, фібробластів
- Пригнічують проліферацію фібробластів
- Пригнічують синтез колагена

Механізм протизапальної дії глюкокортикоїдів

- Глюкокортикоїди пригнічують всі фази запалення, незалежно від викликаних причин
- В їхніх протизапальних ефектах бере участь багато факторів. Одним з провідних є інгібування фосфоліпази- A_2 і пов'язане з цим порушення утворення простагландинів та лейкотрієнів – медіаторів запалення
- Пригнічують ядерний транскрипційний фактор NF- κ B, який індукує продукцію TNF-а (фактора некрозу пухлини) та інших запальних цитокінів
- Глюкокортикоїди стабілізують клітинні мембрани, мембрани лізосом, зменшують проникність капілярів, тормозять міграцію нейтрофілів і макрофагів у вогнищі запалення і їх фагоцитарну активність, пригнічують проліферацію фібробластів і синтез колагена

Механізм імуномодуючої і протиалергічної дії глюкокортикоїдів

- Глюкокортикоїди пригнічують проліферацію лімфоїдної тканини і клітинного імунітету, що лежить в основі їхнього застосування при пересадці органів і тканин
- Глюкокортикоїди пригнічують утворення і порушують кінетику Т-лімфоцитів (в більшій мірі Т-хелперів, чим Т-супресорів), знижують їх цитотоксичну активність
- Глюкокортикоїди перешкоджають взаємодії імуноглобулінів з тучними клітинами, макрофагами, інгібуя вивільнення з них біологічно активних речовин

Вплив глюкокортикоїдів на обмін речовин

Вуглеводний обмін:

- стимуляція глюконеогенеза в печінці за рахунок вільних амінокислот, які утворюються внаслідок катаболічного ефекта глюкокортикоїдів
- зменшення проникності мембран для глюкози
- гіперглікемія і глюкозурія аж до розвитку стероїдного діабету
- Таким чином, глюкокортикоїди є контрінсулярними гормонами

Водно-електролітний обмін:

- Уповільнення виділення з організму натрію і води за рахунок збільшення реабсорбції в дистальному відділі ниркових каналців (поява і збільшення набряків)
- Посилення виведення калію

Вплив глюкокортикоїдів на обмін речовин

Білковий обмін:

- ❖ Пригнічення синтезу білка
- ❖ Посилення процесів катаболізму, особливо в шкірі, в м'язовій і кістковій тканинах
- ❖ Це проявляється схудненням, м'язовою слабкістю, атрофією шкіри і м'язів, крововиливами, уповільненням загоєння ран
- ❖ Як наслідок розпаду білкового матриксу кісток є гіпокальціємія, розвивається остеопороз

Катаболічна дія

Виявляється також негативний баланс азоту, посилення виведення з сечею амінокислот, сечовини. ГКС пригнічують утворення РНК у периферичних тканинах (м'язах) і лімфоїдній тканині.

Вплив глюкокортикоїдів на обмін речовин

Жировий обмін:

Перерозподіл підшкірної жирової клітковини по кушингоїдному типу внаслідок того, що в тканинах кінцівок переважає ліполіз, а в тканинах грудей, шиї, обличчя, плечового пояса - ліпогенез

Обмін кальцію:

- ❖ Глюкокортикоїди пригнічують всмоктування кальцію в кишечнику
- ❖ Сприяють виходу кальцію з кісткової тканини і підсилюють його ниркову екскрецію
- ❖ В результаті можуть розвиватися гіпокальціємія і гіперкальціурія

Інші види дії глюкокортикоїдних препаратів на організм

Вплив на ССС. Підсилюють скоротливу функцію міокарда, збільшуючи СО і ХО крові, сенсibiliзують чутливість судинної стінки до дії пресорних амінів (АТ)

Вплив на ШКТ. Посилюють виділення пепсину і НСІ, гальмують синтез факторів захисту слизової шлунка

Вплив на легеневу систему. Стимулюють синтез сурфактанта

Вплив на кровотворення. Пригнічують проліферацію лімфоцитів, викликаючи лімфопенію. Підсилюють продукцію еритроцитів, нейтральних гранулоцитів

Протишокова дія. Підсилюють реакцію судин на вазоконстрикторні речовини, збільшують концентрацію катехоламінів у тканинах

Опорно-руховий апарат: порушення диференціації кісткової тканини у дітей

Порівняльна характеристика деяких СПЗЗ

Препарат	Ефективна доза (мг)	Протизапальна активність	Na-затримуюча активність	Пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи
Гідрокортизон	20	1	1	+
Преднізолон	5	4	0,2	+
Тріамцинолон	4	5	0	++
Дексаметазон	0,75	30	0	+++

Показання до застосування СПЗП

Глюкокортикоїди – один із найбільш ефективних препаратів при різних ревматичних захворюваннях:

- ❖ Ревматоїдний артрит
- ❖ Дифузні захворювання сполучної тканини (СКВ, с-м Шегрена)
- ❖ Системна склеродермія
- ❖ Системні васкуліти
- ❖ Ревматична поліміалгія
- ❖ Гострий подагричний артрит (при наявності протипоказань до НПЗЗ і колхіцину)

Побічні ефекти глюкокортикоїдної терапії

Екзогенний синдром Кушинга –

прибавка маси тіла з ожирінням тулуба і
місяцеподібне обличчя

- Поява кірок, атрофія шкіри, акне, гірсутизм
- Судинно-геморагічний діатез
- Остеопороз
- Гіпертонія, затримка натрія, набряки, негативний баланс калія і кальція
- Негативний азотистий баланс, порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет, гіперліпопротеїнемія
- Порушення сексуальної функції і менструацій, міопатія, затримка росту, лейкоцитоз, еозінопенія, лімфопенія

Побічні ефекти глюкокортикоїдної терапії

- ❖ Гальмування секреції АКТГ, що призводить до функціональної інактивації кори надниркових залоз, атрофії кори надниркових залоз, надниркової недостатності
- ❖ **Інші побічні ефекти:** зниження резистентності до інфекції, пригнічення імунітету, загострення туберкульозного процесу, порушення загоєння ран, підвищення апетиту, гіперактивність, ейфорія, неспокій, психози, шкірна еритема, схильність до тромбозів, провокація глаукоми, катаракта, асептичні некрози кісток, виразкова хвороба

НПЗП в клінічній практиці

- На сьогодні фармацевтичний ринок пропонує практичного лікаря 104 НПЗП (INN), представлених 3009 торговими марками. Причому цей ринок постійно поповнюється. Так, в останні роки з'явилися 16 нових препаратів, такі як лізину ацетілсаліцілат, теноксикам, мелоксикам, німесулід, лорноксикам, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, еторикоксиб і ін.
- Щорічно в світі НПЗП купуються на суму понад 6 млрд . долларів
- Мінімум 30 млн. чоловік на планеті кожен день споживають НПЗП, причому в зв'язку зі старінням популяції це число постійно збільшується

Класифікація нестероїдних протизапальних засобів за механізмом дії:

- I. Селективні інгібітори ЦОГ-1 (кислота ацетилсаліцилова у малих дозах)**
- II. Неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (більшість НПЗ)**
- III. Препарати з переважним впливом на ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід)**
- IV. Високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб)**

Класифікація ненаркотичних анальгетиків і НПЗП, як інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)

1. Переважні інгібітори ЦОГ-1: ($\downarrow$ ЦОГ-1 $>$ чим ЦОГ-2 в 175 раз)

- Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) в дозах <375 мг;

2. Невибіркові інгібітори ЦОГ: ($\downarrow$ ЦОГ-2 $>$ чим ЦОГ-1 in vitro в 2-10 раз; in vivo 1:1)

- Ібупрофен (*бруфен, солпафлекс, нурофен*)
- Диклофенак-натрію (*вольтарен, ортофен*)
- Індометацин (*метиндол*)
- Напроксен (*напроксин*)
- Ацетилсаліцилова кислота (в дозах >375 мг)
- Фенілбутазон (*бутандіон*)
- Піроксикам (*флексазе, хотемін*)
- Кетопрофен (*кетонал, фастум*)
- Сулиндак (*клінорил*)
- Дифлунисал (*долобид*)



3. Селективні інгібітори ЦОГ-2: ($\downarrow$ ЦОГ-2 $>$ чим ЦОГ-1 in vitro в 100-1000 раз; in vivo в 10-100 раз)

- Целекоксиб (*целебрекс*)
- Рофекоксиб (*рофика*)

Види дії НПЗП на організм

Терапевтичні (лікувальні)

- Протизапальна
- Анальгезуюча
- Жарознижувальна

Небажані (побічні)

- Ульцерогенна
- Гепатотоксична
- Нейротоксична

Терапевтичні / небажані

- Антиагрегантна
- Токсична
- Імунодепресивна

ДВІ ФОРМИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ (ЦОГ)

ЦОГ-1

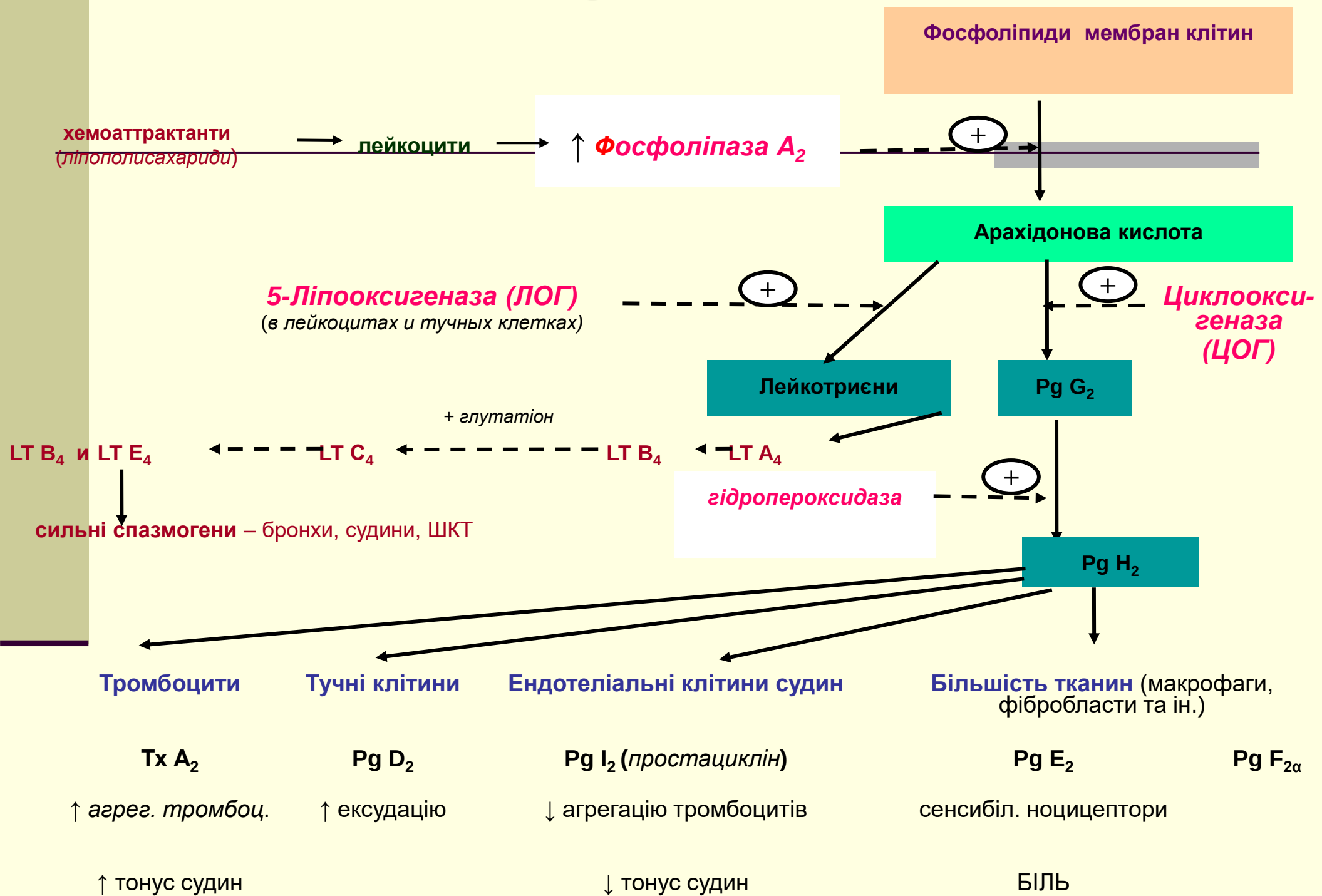
- Конституціональна
- Синтезує простаноїди, регулюють гомеостатичні функції
- Особливо важливо в:
 - Слизовій шлунка
 - Нирках
 - Тромбоцитах
 - Ендотелії

ЦОГ-2

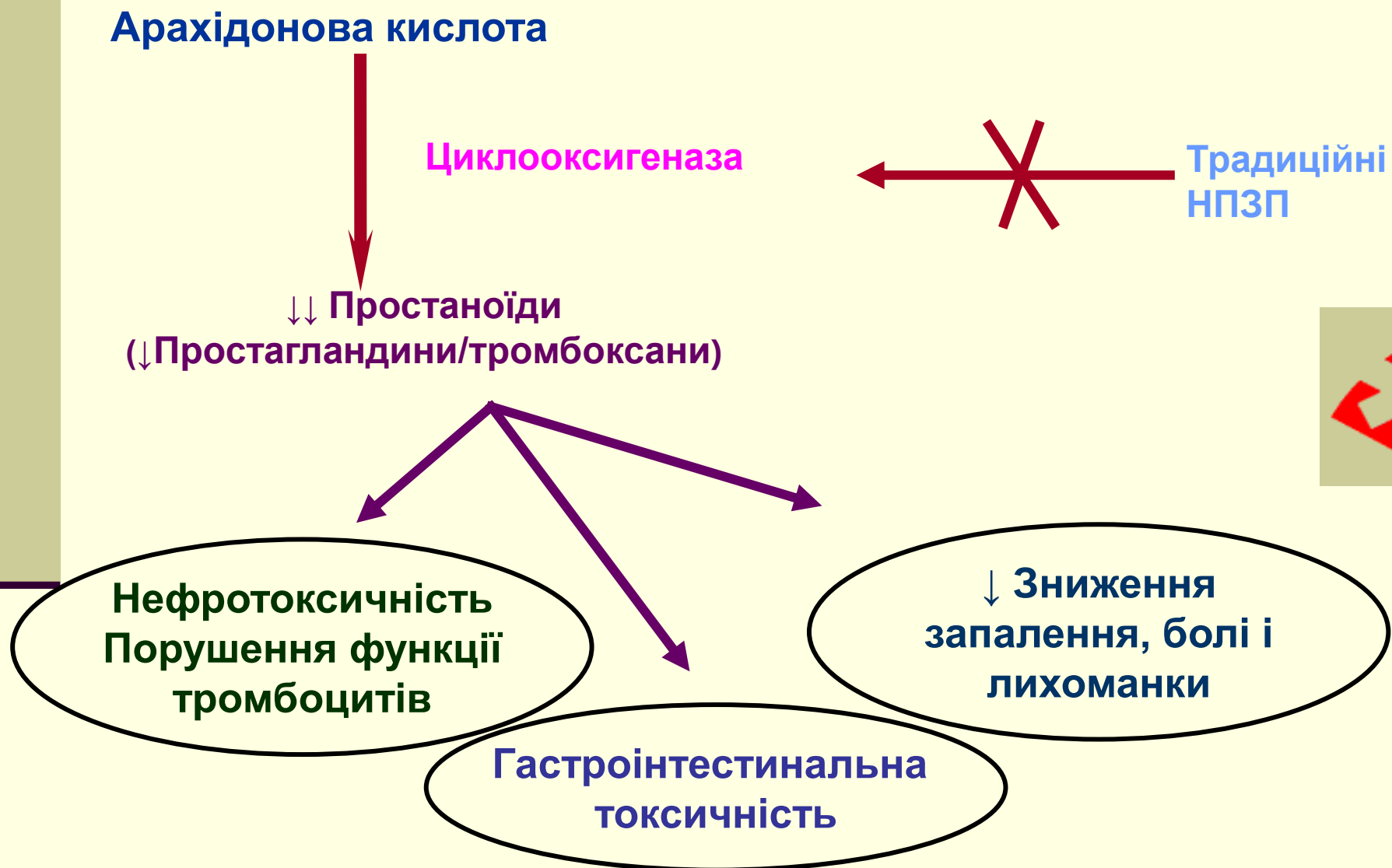
- Індукується (в більшості тканин)
- Синтезує простаноїди, опосередковують запалення, біль і лихоманку
- Індукується цитокінами переважно в зонах запалення
- Конституціональна експресія переважно в:
 - Головному мозку
 - Нирках



Метаболізм арахідонової кислоти



Механізм дії традиційних НПЗП



МЕХАНІЗМ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Препарати більшою мірою обмежують розвиток ексудативної та проліферативної фаз запалення, на альтерацію впливають мало.

Протизапальний ефект пов'язаний з тим, що ці препарати:

- пригнічують утворення з арахідонової кислоти медіаторів болю, запалення та лихоманки - простагландинів, в наслідок зниження активності ферменту циклооксигенази 2-го типу
- *(в здорових тканинах практично відсутній і експресується тільки при запаленні)*
- пригнічують синтез і вивільнення медіаторів запалення *(серотоніну, гістаміну)* із стовбурових клітин
- пригнічують активність гіалуронідази - ферменту, що розщеплює гіалуронову кислоту, яка є основною речовиною сполучної тканини, тим самим обмежують процес ексудації,
- пригнічують синтез колагену фібробластами, грануляційної тканини, пригнічують проліферативну фазу запалення

МЕХАНІЗМ АНАЛЬГЕЗУЮЧОЇ ДІЇ

- Анальгезуючий ефект виникає через 0,5-2 години і є, в основному, наслідком провідного протизапального ефекту
- Крім периферичного компонента болезаспокійливої дії, у ННА є і центральний механізм, який пов'язаний з їх впливом на таламічні центри, гальмування яких призводить до ослаблення проведення імпульсів до кори головного мозку, а також перешкоджають підвищенню концентрації простагландинів в спинномозковій рідині, що гальмує розвиток вторинної гіперальгезії
- При цьому вони не впливають на опіатну систему мозку, не викликають психічну і фізичну залежність

Механізм жарознижувальної дії

- ❖ Знижують температуру тіла (через 0.5-2 години), тільки якщо вона підвищена, тобто при лихоманці, і пов'язаний з пригніченням синтезу простагландинів в центрі терморегуляції в гіпоталамусі
- ❖ Також ці препарати значно посилюють тепловіддачу внаслідок розширення судин шкіри, слизових оболонок, підвищення функції потових залоз
- ❖ На теплопродукцію практично не впливають

Основні показання до застосування НПЗЗ

- **Запальні захворювання сполучної тканини** - всі НПЗЗ, крім бенгея
- **Міалгії. Радикаліти, бурсити** - всі НПЗЗ, крім етодолаку, набуметона, диклокаїну і целекоксиба
- **Головний біль** - АСК, лізину ацетилсаліцилат, мефенамінова кислота, копаціл
- **Післяопераційний больовий синдром** - диклофенак натрію, тіапрофенова кислота, ніфлумовая кислота, клофезон, німесулід, етодолак, кеторолак
- **Болі при травматичному пошкодженні** - диклофенак, лізину ацетилсаліцилат, кетопрофен, піроксикам, ніфлумовая кислота, індометацин, етодолак, кеторолак
- **Артрити** - целекоксиб, все, крім АСК і лізину ацетилсаліцилата
Остеоартроз – диклофенак, мелоксикам, клофезон, етодолак, німесулід, індометацин

Основні показання до застосування НПЗЗ

- **Тромбофлебіт** – АСК, лізіна ацетилсаліцилат, кетопрофен, фенілбутазон, індометацин
- **Гіперкоагуляційний синдром, профілактика тромбозів** – АСК, лізіна ацетилсаліцилат
- **Подагра** – кетопрофен, диклофенак натрія, індометацин, ібупрофен, піроксикам, ніфлумовая кислота, фенілбутазон, клофезон, реопірин
- **Гломерулонефрит** – індометацин
- **Невралгія, біль при ревматоїдних ураженнях м'яких тканин** – диклофенак, індометацин
- **Дисменорея** – німесулід, диклофенак
- **Тендовагініт** – індометацин
- **Арталгії, міалгії запального генеза, скутість в суглобах, біль в попереково-крижовому відділі хребта** – БЕН-ГЕЙ

НЕБАЖЕНІ ЕФЕКТИ

Пов'язані з блокадою фізіологічної циклооксигенази 1-типу (ЦОГ-1) в тканинах:

- пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ерозії - 30%, «німі виразки» - (0.5-3%)) (ульцерогенна дія розвивається при будь-якому шляху введення і пов'язана з порушенням синтезу в слизовій шлунково-кишкового тракту трофічних факторів - простагландинів);
- набряки
- нефротоксичність
- гепатотоксичність (1-4%)
- шкірні висипи

Ульцерогенна дія НПЗЗ

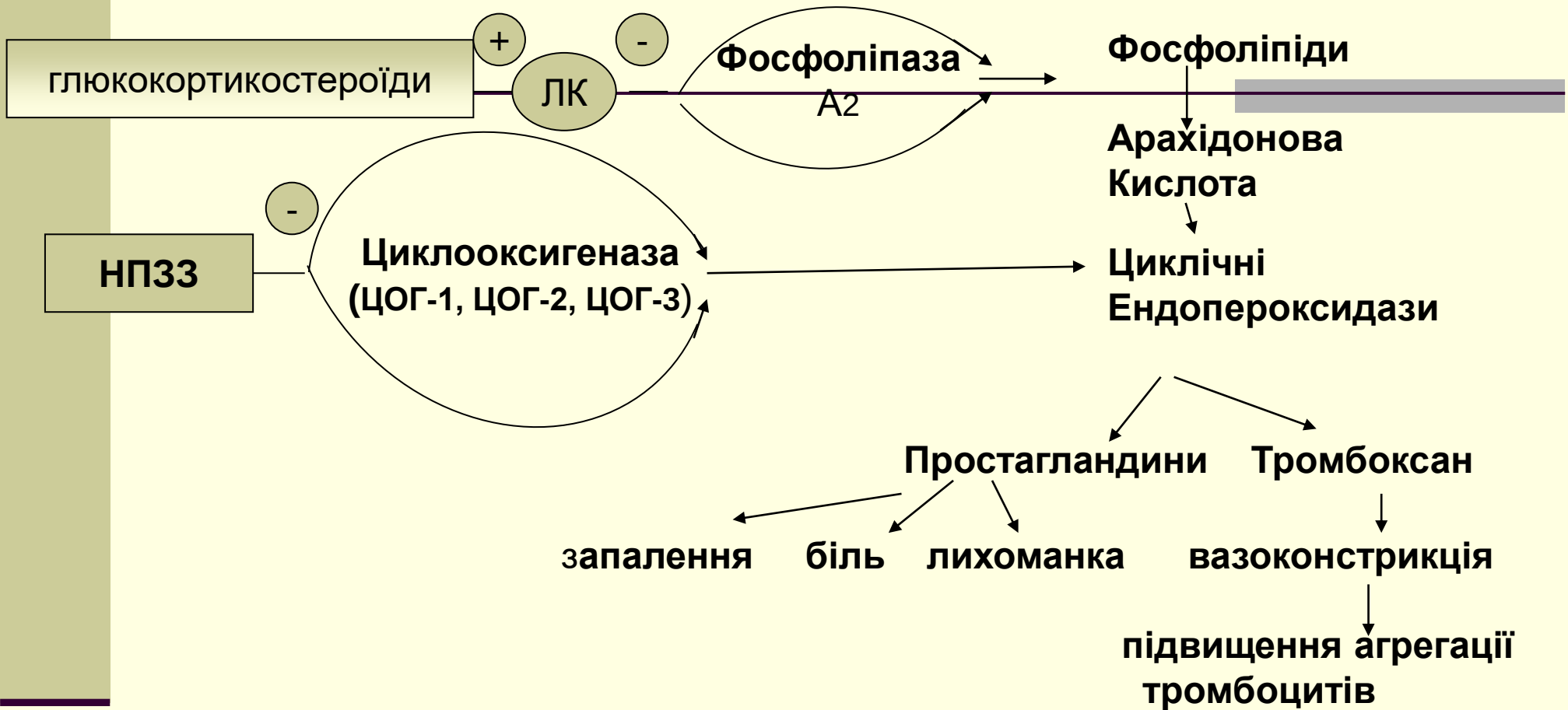
Заходи покращення переносимості:

- Одночасне призначення препаратів, що захищають слизову оболонку ШКТ
- Зміна тактики застосування НПЗЗ: *зниження дози; перехід на місцеве введення; прийом м'язово-розчинних лікарських форм; використання проліків*
- Застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 (*мелоксикам, набуметон, німесулід, целекоксиб*)

Групи протизапальних агентів і механізм дії:

1) нестероїдні протизапальні засоби - НПЗЗ

2) глюкокортикостероїди (ГКС)



- - пригнічуючий ефект

+ - стимулюючий ефект

Протиалергічні засоби – це засоби, які попереджають виникнення та розвиток алергічних реакцій

- 1. Глюкокортикостероїди
- 2. Засоби, що попереджають взаємодію вільного гістаміну з тканинними рецепторами (H1- гістаміноблокатори)
- 3. Стабілізатори опастистих клітин, блокують вхід іонів Ca^{++} в них, блокують ФДЕ і гальмують їх дегрануляцію та попереджають вихід медіаторів алергії та запалення (кромолін-натрій, недокроміл, кетотифен)
- 4. Антилейкотрієнові препарати:
 - а) блокатори лейкотрієнових рецепторів (зафірлукаст, монтелукаст)
 - б) інгібітори 5-ліпооксигенази (зілеутон)
- 5. Засоби, що зменшують загальні прояви алергічних реакцій типу анафілактического шоку:
 - а) адреноміметики;
 - б) бронхолітики;
 - в) М-холіноблокатори.

АНТИГІСТАМІННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Блокатори гістамінових H₁-рецепторів 1 покоління:

дифенгідрамін (димедрол)

хлоропірамін (супрастин)

клемастин (тавегіл)

мебгідролін (діазолін)

прометазин (дипразин, піпольфен)

хіфенадин (фенкарол)

Блокатори гістамінових H₁-рецепторів 2 покоління:

азеластін (алергоділ)

акривастин (семпрекс)

астемізол (гісманал)

диметинден (феністил)

лоратадин (кларитин, лорано)

цетиризин (цетрин, зиртек, зодак, парлазин, аллерза)

терфенадин (бронал, рапідал, терфед, астемізол)

ебастин (кестин)

Блокатори гістамінових H₁-рецепторів 3 покоління:

дезлоратадин (ериус), левоцетиризин (ксизал, алерон, ельцет)

фексофенадин (телфаст, фексофакс)

Н₁-гістаміноблокатори 1 покоління



H₁-гістаміноблокатори 2 і 3 поколінь



Кетотифен (задитен), Кромолін-натрій (інтал), Недокроміл-натрій (тайлед), Акколат



Порівняльна протиалергічна активність

H₁ гістаміноблокатори 1-го покоління
дипразин>тавегіл>димедрол>супрастин>
фенкарол>діазолін

H₁ гістаміноблокатори 2-го і 3-го поколінь
цетиризин>терфенадин=фексофенадин>
астемізол>лоратадин

Показання до застосування протигістамінних препаратів

- 1. Кропив'янка
- 2. Сінна лихоманка
- 3. Вазомоторні риніти
- 4. Контактні дерматити
- 5. Ангіоневротичний набряк
- 6. Сироваткова хвороба
- 7. Анафілактичний шок
(засіб першого вибору – адреналін!)
- 8. Інші

Побічні реакції блокаторів H₁-гістамінових рецепторів

- 1) Пригнічуючий вплив на ЦНС (порушення координації рухів, підвищена втомлюваність, запаморочення)
- 2) Порушення функції ШКТ : зниження апетиту, нудота, блювання, біль в епігастрії, закреп або діарея, збільшення апетиту (перитол)
- 3) Внаслідок М-холіноблокуючої активності - сухість слизових оболонок, розлади зору, імпотенція, затримка сечовипускання, тахікардія, головний біль, затьмарення зору, диплопія, тремор, ейфорія, нервозність, безсоння, психози)
- 4) подовження QT (астемізол, терфенадин)
- 5) при повторному застосуванні – тахіфілаксія (тривалість призначення – 10-14 днів)
- 6) псевдоалергічна реакція (вивільнення гістаміну)

Не впливають на ЦНС

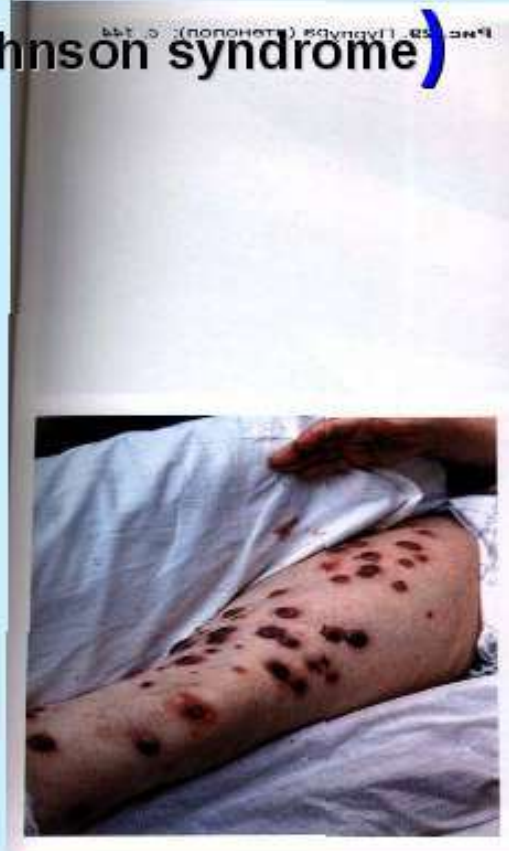
- діазолін
- фенкарол
- лоратадин
- астемізол
- цетиризин

Переваги блокаторів H1-гістамінових рецепторів 2-го і 3-го поколінь перед класичними H1-антагоністами

- 1) Високі специфічність і спорідненість до H1-рецепторів
- 2) Короткий латентний період
- 3) Тривала дія (до 24 годин)
- 4) Відсутність блокади інших типів рецепторів
- 5) Не проникають через ГЕБ у терапевтичних дозах
- 6) Відсутність тахіфілаксії

Синдром Стівенса-Джонса

(Stevens-Johnson syndrome)



Синдром Стівенса-Джонса (SJS)
Рис. 30. Вальгано-травматична форма
медикаментозного токсидермію (синдром

Ексфоліативний дерматит (синдром Лаєла)



КРОК - 1

1. Пацієнту, який знаходився в клініці з приводу пневмонії, ускладненої плевритом, у складі комплексної терапії вводили преднізолон. Протизапальна дія цього синтетичного глюкокортикоїда пов'язана з блокуванням вивільнення арахідонової кислоти шляхом гальмування:
 - Фосфоліпази A2
 - Фосфорилази C
 - Циклооксигенази
 - Ліпоксигенази
 - Сукцинатдегідрогенази

2. До лікаря звернувся студент з проханням призначити препарат для лікування алергічного риніту, який виник у нього під час цвітіння липи. Який засіб можна застосувати?
 - Лоратадин
 - Норадреналіну гідротартрат
 - Анаприлін
 - Амброксол
 - Лозартан

КРОК-1

3. Хвора на ревматоїдний артрит після трьохтижневого лікування преднізолоном почала скаржитися на перебої в роботі серця. З чим пов'язаний розвиток даного небажаного ефекту препарату?
- Гіпокаліємія
 - Гіперкаліємія
 - Гіпоглікемія
 - Гіперглікемія
 - Гіперурікемія
4. До лікаря звернувся хворий 47-ми років з артритом скронево-нижньощелепного суглоба. Лікар призначив протизапальний препарат - селективний інгібітор ферменту циклооксигенази-2. Який препарат призначили хворому?
- Целекоксиб
 - Бутадіон
 - Індометацин
 - Ібупрофен
 - Кислота мефенамова

КРОК-1

5. Чоловік 52 років, що страждає на екзему, звернувся до дерматолога за консультацією з приводу застосування нового гормонального засобу з групи глюкокортикоїдів. Лікар звернув увагу на наявність фтору в молекулі цього препарату і вказав хворому приблизну різницю між новим засобом і преднізолоном. Чим відрізняється новий препарат?

- Діє сильніше
- Діє слабше
- Порушує обмін калію
- Не викликає зниження рівня кортикотропіну
- Не збільшує концентрацію глюкози в крові

6. Усі нестероїдні протизапальні засоби пошкоджують слизову шлунку. У пошуках речовин, які не викликають цього ускладнення, потрібно знати, з чим воно пов'язане. Вплив на який молекулярний субстрат слід зменшити, щоб ослабити вираженість цього ускладнення?

- Циклооксигеназу 1
- Циклооксигеназу 2
- Калікреїн
- Лізосомальні ферменти
- Аденілатциклазу