

Лекция №11



Антигистаминные и противовоспалительные средства, противоподагрические средства

Гистамин

Гистамин, этот важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 году.

Окончание
гистаминэргического
нерва

Клетка-мишень



 Гистамин

 H1, H2, H3 -
рецепторы

 Аденилат
циклаза

 Тормозящий эффект

цГМФ циклический 3', 5' - гуанозин монофосфат

ГДК - гистидин декарбоксилаза

Гистамин

Многочисленные исследования показали что гистамин, воздействуя на рецепторы респираторной системы, глаз и кожи, вызывает характерные симптомы аллергии, а антигистаминные препараты, селективно блокирующие H₁-тип рецепторов, способны их предотвращать и купировать.

Классификация

Антигистаминные препараты 1-го поколения

- Дифенгидрамин (димедрол)
- Клемастин (тавегил)
- Хлоропирамин (супрастин)
- Мебгидролин (диазолин)
- Квифенадин (фенкарол)
- Прометазин (дипразин, пипольфен)
- Гидроксизин (атаракс)
- Ципрогептадин (перитол)
- Тримепразин (терален)

Классификация

Антигистаминные препараты 2-го поколения

- Акривастин (семпрекс)
- Астемизол (гисманал)
- Диметинден (фенистил)
- Оксатомид (тинсет)
- Терфенадин (бронал, гистадин)
- **Азеластин** (аллергодил)
- **Левакабастин** (гистимет)
- Мизоластин
- **Лоратадин** (кларитин)
- Эпинастин (алезион)
- **Эбастин** (кестин)
- Бамипин (совентол)

Классификация

- Антигистаминные препараты 3-го поколения

- Цетиризин (зиртек)
- Фексофенадин (телфаст)



Антигистаминные препараты первого поколения

Все они хорошо растворяются в жирах и, помимо H₁-гистаминовых, блокируют также холинергические, мускариновые и серотониновые рецепторы. Являясь конкурентными блокаторами, они обратимо связываются с H₁-рецепторами, что обуславливает использование довольно высоких доз.

Фармакологические свойства

1. Седативное действие.
2. Анксиолитическое
3. Противорвотный и противоишемический.
4. Атропиноподобные реакции

Фармакологические свойства

5. Ряд H₁-гистаминоблокаторов уменьшает симптомы Паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.

6. Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.

7. Антисеротониновый эффект, свойственный прежде всего ципрогептадину, обуславливает

Фармакологические свойства

8. α 1-блокирующий эффект с периферической вазодилатацией, особенно присущий антигистаминным фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.

9. Местноанестезирующее действие характерно для большинства антигистаминных средств (возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия).

Антигистаминные препараты первого поколения

- **Тахифилаксия:** снижение антигистаминной активности при длительном приеме, подтверждающее необходимость чередования лекарственных средств каждые 2-3 недели.
- Следует отметить, что антигистаминные препараты первого поколения отличаются от второго поколения кратковременностью воздействия при относительно быстром наступлении клинического эффекта. Многие из них выпускаются в парентеральных формах.



Хлоропирамин

- **Хлоропирамин (супрастин) — один из самых широко применяемых седативных антигистаминных препаратов.**
- **Обладает значительной антигистаминной активностью, периферическим антихолинергическим и умеренным спазмолитическим действием.**
- **Эффективен в большинстве случаев для лечения сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита, отека Квинке, крапивницы, атопического дерматита, экземы, зуда различной этиологии; в парентеральной форме — для лечения острых аллергических состояний, требующих неотложной помощи.**
- **Предусматривает широкий диапазон используемых терапевтических доз.**
- **Не накапливается в сыворотке крови, поэтому не вызывает передозировку при длительном применении.**

Хлоропирамин

- Для супрастина характерно быстрое наступление эффекта и кратковременность (в том числе и побочного) действия.
- При этом хлоропирамин может комбинироваться с неседативными H₁-блокаторами с целью увеличения продолжительности противоаллергического действия.
- Супрастин в настоящее время является одним из самых продаваемых антигистаминных препаратов в России.
- Это объективно связано с доказанной высокой эффективностью, управляемостью его клинического эффекта, наличием различных лекарственных форм, в том числе и инъекционных, и невысокой стоимостью.

Клемастин (тавегил)

- **Клемастин (тавегил) — высокоэффективный антигистаминный препарат, сходный по действию с дифенгидраминем. Обладает высокой антихолинергической активностью, однако в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер. Также существует в инъекционной форме, которая может использоваться, как дополнительное средство при ангионевротическом отеке, для профилактики и лечения аллергических и псевдоаллергических реакций. Однако известна гиперчувствительность к клемастину и другим антигистаминным средствам, обладающим сходной с ним химической структурой.**



Тавегил[®]
NOVARTIS

Тавегил[®]

Противоаллергическое
средство

- кожный зуд
- дерматит
- крапивница
- риниты

20 таблеток

- кожный зуд
- дерматит
- крапивница
- риниты

Тавегил[®]
20 таблеток

Дифенгидрамин

- Дифенгидрамин, наиболее известный в нашей стране под названием димедрол, — один из первых синтезированных H₁ блокаторов.
- Он обладает достаточно высокой антигистаминной активностью и снижает выраженность аллергических и псевдоаллергических реакций.
- За счет существенного холинолитического эффекта имеет противокашлевое, противорвотное действие и в то же время вызывает сухость слизистых, задержку мочеиспускания.
- Вследствие липофильности димедрол дает выраженную седатацию и может использоваться как снотворное.
- Оказывает значительный местноанестезирующий эффект, вследствие чего иногда применяется как альтернатива при непереносимости новокаина и лидокаина.

Ципрогептадин

Ципрогептадин (перитол) наряду с антигистаминным обладает значительным антисеротониновым действием. В связи с этим он в основном используется при некоторых формах мигрени, демпинг-синдроме, как средство, повышающее аппетит, при анорексии различного генеза. Является препаратом выбора при холодовой крапивнице.

Прометазин

Прометазин (пипольфен) — выраженное воздействие на ЦНС определило его применение при синдроме Меньера, хорее, энцефалите, морской и воздушной болезни, как противорвотное средство. В анестезиологии прометазин используется как компонент литических смесей для потенцирования наркоза.

Квифенадин

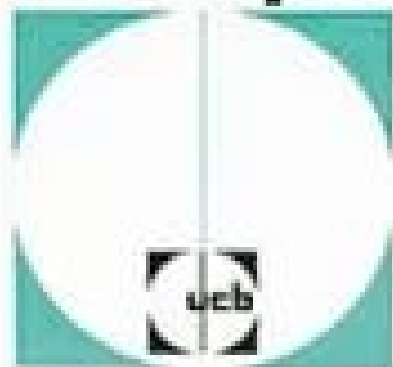
Квифенадин (фенкарол) — обладает меньшей антигистаминной активностью, чем дифенгидрамин, однако характеризуется и меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер, что определяет более низкую выраженность его седативных свойств. Кроме того, фенкарол не только блокирует гистаминовые H₁-рецепторы, но и снижает содержание гистамина в тканях. Может использоваться при развитии толерантности к другим седативным антигистаминным препаратам.

Гидроксизин

Гидроксизин (атаракс) — несмотря на имеющуюся антигистаминную активность, как противоаллергическое средство не используется.

Применяется как анксиолитическое, седативное, миорелаксирующее и противозудное средство.

Атаракс®



Гидроксизин 25 мг



25 таблеток, покрытые
оболочкой

Таким образом, антигистаминные средства первого поколения, влияющие как на H₁-, так и на другие рецепторы (серотониновые, центральные и периферические холинорецепторы, α-адренорецепторы), обладают различными эффектами, что определило их применение при множестве состояний. Но выраженность побочных действий не позволяет рассматривать их как препараты первого выбора при лечении аллергических заболеваний. Опыт, накопленный при их применении, позволил разработать препараты однонаправленного действия — второе поколение антигистаминных средств

Антигистаминные препараты второго поколения

- В отличие от предыдущего поколения они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами, а отличаются избирательностью действия на H₁-рецепторы. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект.
- Наиболее общими для них являются следующие свойства.

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Высокая специфичность и высокое сродство к H₁-рецепторам при отсутствии влияния на холиновые и серотониновые рецепторы.**
- **Быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия. Пролонгация может достигаться за счет высокого связывания с белком, кумуляции препарата и его метаболитов в организме и замедленного выведения.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Отсутствие тахифилаксии при длительном применении.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах. Он объясняется слабым прохождением гематоэнцефалического барьера вследствие особенностей структуры этих средств. У некоторых особенно чувствительных лиц может наблюдаться умеренная сонливость, которая редко бывает причиной отмены препарата.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца. Риск возникновения данного побочного эффекта увеличивается при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми (кетоконазолом и интраконазолом), макролидами (эритромицином и кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином и пароксетином), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Отсутствие парентеральных форм, однако некоторые из них (азеластин, левокабастин, бамипин) имеются в виде форм для местного применения.**

Терфенадин

- **Терфенадин — первый антигистаминный препарат, лишенный угнетающего действия на ЦНС. Его создание в 1977 году явилось результатом исследования как типов гистаминовых рецепторов, так и особенностей структуры и действия имеющихся H₁-блокаторов, и положило начало разработке новой генерации антигистаминных препаратов. В настоящее время терфенадин используется все реже, что связано с выявленной у него повышенной способностью вызвать фатальные аритмии, ассоциированные с удлинением интервала QT (torsade de pointes).**

Астемизол

- **Астемизол — один из самых длительно действующих препаратов группы (период полувыведения его активного метаболита до 20 суток). Ему свойственно необратимое связывание с H1-рецепторами. Практически не оказывает седативного действия, не взаимодействует с алкоголем. Поскольку астемизол оказывает отсроченное воздействие на течение заболевания, при остром процессе его применение нецелесообразно, однако может быть оправданно при хронических аллергических заболеваниях.**

Аквивастин

- **Аквивастин** (семпрекс) — препарат с высокой антигистаминной активностью при минимально выраженном седативном и антихолинергическом действии. Особенностью его фармакокинетики является низкий уровень метаболизма и отсутствие кумуляции. Аквивастин предпочтителен в тех случаях, когда нет необходимости постоянного противоаллергического лечения ввиду быстрого достижения эффекта и краткосрочного действия, что позволяет использовать гибкий режим дозирования.

Диметенден

- **Диметенден** (фенистил) — наиболее близок к антигистаминным препаратам первого поколения, однако отличается от них значительно меньшей выраженностью седативного и мускаринового эффекта, более высокой противоаллергической активностью и длительностью действия.

Лоратадин

Лоратадин (кларитин) — один из самых покупаемых препаратов второго поколения, что вполне объяснимо и логично. Его антигистаминная активность выше, чем у астемизола и терфенадина, вследствие большей прочности связывания с периферическими H₁-рецепторами. Препарат лишен седативного эффекта и не потенцирует действие алкоголя. Кроме того, лоратадин практически не взаимодействует с другими лекарственными средствами и не обладает кардиотоксическим действием.

•Нижеследующие антигистаминные средства относятся к препаратам местного действия и предназначены для купирования локальных проявлений аллергии.



Левакабастин

- **Левакабастин** (гистимет) используется в виде глазных капель для лечения гистаминозависимого аллергического конъюнктивита или в виде спрея при аллергическом рините. При местном применении в системный кровоток попадает в незначительном количестве и не оказывает нежелательных воздействий на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы.

Азеластин

- **Азеластин** (аллергодил) — высокоэффективное средство для лечения аллергического ринита и конъюнктивита. Применяемый в виде назального спрея и глазных капель, азеластин практически лишен системного действия.
- Другое топическое антигистаминное средство — бамипин (совентол) в виде геля предназначен для использования при аллергических поражениях кожи, сопровождающихся зудом, при укусах насекомых, ожогах медуз, обморожениях, солнечных ожогах, а также термических ожогах легкой степени.

Антигистаминные препараты третьего поколения (метаболиты).

Их принципиальное отличие в том что они являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения. Их главной особенностью является неспособность влиять на интервал QT. В настоящее время представлены двумя препаратами — цетиризином и фексофенадином.

Цетиризин

- **Цетиризин (зиртек) — высокоселективный антагонист периферических H₁-рецепторов. Является активным метаболитом гидроксизина, обладающим гораздо менее выраженным седативным действием. Цетиризин почти не метаболизируется в организме, и скорость его выведения зависит от функции почек. Характерной его особенностью является высокая способность проникновения в кожу и, соответственно, эффективность при кожных проявлениях аллергии. Цетиризин ни в эксперименте, ни в клинике не показал какого-либо аритмогенного влияния на сердце.**



Фексофенадин

Фексофенадин (телфаст) представляет собой активный метаболит терфенадина. Фексофенадин не подвергается в организме превращениям и его кинетика не меняется при нарушении функции печени и почек. Он не вступает ни в какие лекарственные взаимодействия, не оказывает седативного действия и не влияет на психомоторную деятельность. В связи с этим препарат разрешен к применению лицам, деятельность которых требует повышенного внимания. Исследование влияния фексофенадина на величину QT показало как в эксперименте, так и в клинике полное отсутствие кардиотропного действия при использовании высоких доз и при длительном приеме. Наряду с максимальной безопасностью данное средство демонстрирует способность купировать симптомы при лечении сезонного аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы.

Телфаст®

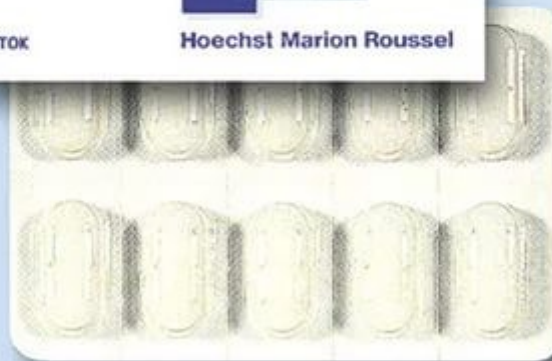
120 мг

Фексофенадина гидрохлорид

Противоаллергическое
средство

10 таблеток

Hoechst Marion Roussel



Итак, в арсенале врача имеется достаточное количество антигистаминных препаратов с различными свойствами. При этом необходимо помнить, что они обеспечивают лишь симптоматическое облегчение при аллергии. Кроме того, в зависимости от конкретной ситуации можно использовать как различные препараты, так и многообразные их формы. Для врача также важно помнить о безопасности антигистаминных средств.



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Противовоспалительные средства



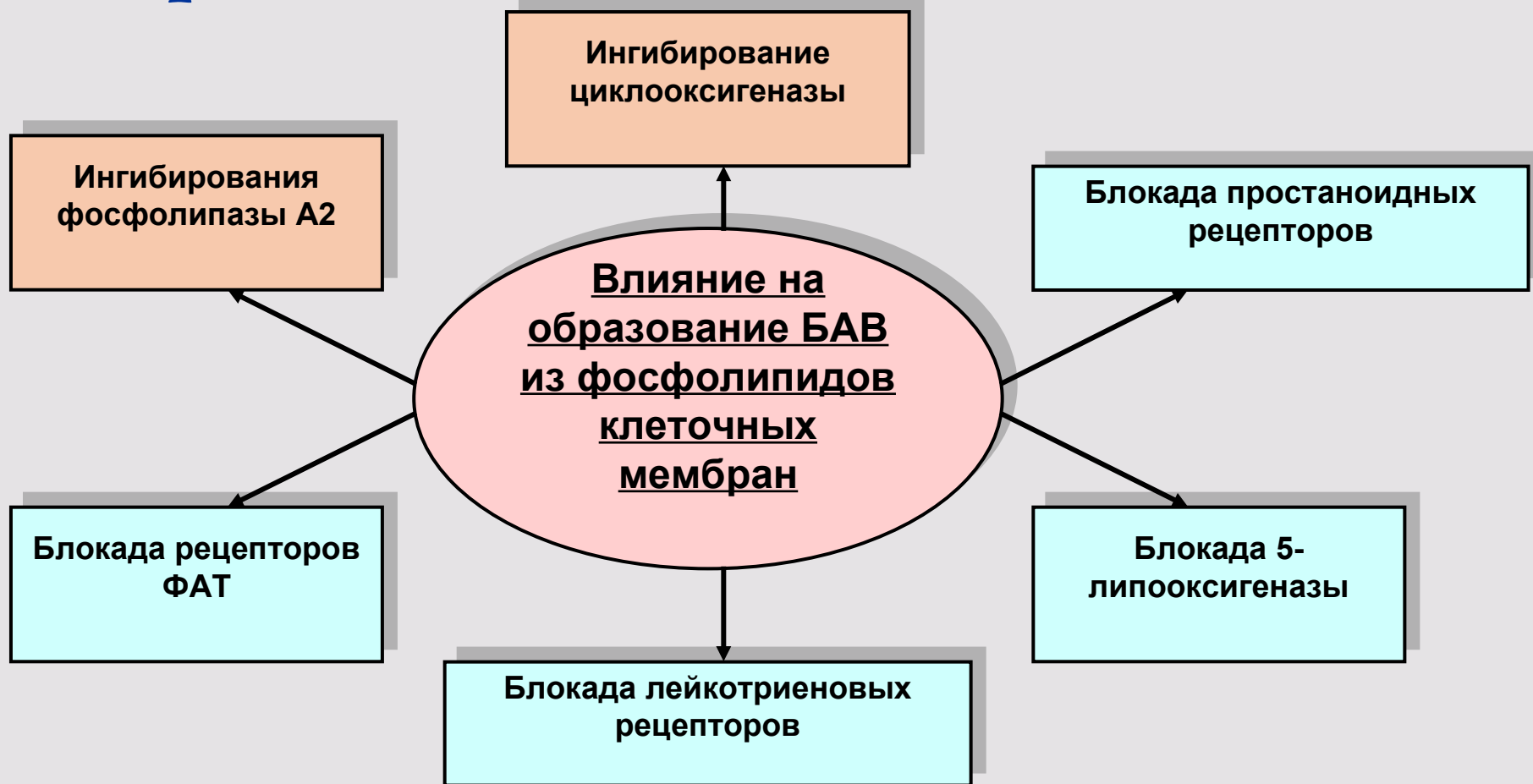
Воспаление

- это комплексный, местный и общий патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение или действие патогенного раздражителя и проявляющийся в реакциях, направленных на устранение продуктов повреждения, а если возможно, то и агентов (раздражителей), а также приводящий к максимальному для данных условий восстановлению в зоне повреждения.
- Любое воспаление в своём развитии проходит обязательно через 3 стадии, выраженные в той или иной степени:
 - альтерацию — повреждение клеток и тканей
 - экссудацию — выход жидкости и клеток крови из сосудов в ткани
 - пролиферацию — размножение клеток и разрастание ткани, в результате чего и происходит восстановление целостности ткани

Определение

- Противовоспалительные средства - это лекарственные средства, подавляющие воспалительный процесс за счет влияния на БАВ, регулирующие его.

Основная направленность действия противовоспалительных веществ



Классификация противовоспалительных средств

Противовоспалительные средства

Стероидные

- Системного действия

- Гидрокортизон
- Преднизолон
- Триамцинолон
- Дексаметазон

- Применяемые местно

- Флуоцинолон ацетонид
- Флуметазона пивалат

Нестероидные

- ЦОГ-неселективные

- Производные салициловой к-ты (кислота ацетилсалициловая)
- Производные антраиловой кислоты (к-та мефенамовая и флефенамовая)
- Производные индолуксусной кислоты (индометацин)
- Производные фенилуксусной кислоты (диклофенак натрий)
- Производные фенилпропионовой кислоты (ибупрофен)
- Производные нафтилпропионовой к-ты (напроксен)
- Оксикамы (пироксикам)

- с преимущественным ингибированием ЦОГ-2

- Мелоксикам
- Нимесулид
- Набуметон
- Этодолак

- высокоселективные ингибиторы ЦОГ -2

- Целекоксиб
- Рофекоксиб

Стероидные противовоспалительные средства (СПВС)

- Препараты гормонов коры надпочечников – глюкокортикоидов естественного и синтетического происхождения.

Противовоспалительный эффект является неспецифическим действием данных лекарственных веществ.

Показания к применению СПВС.

- Глюкокортикоиды — одни из наиболее эффективных препаратов при различных ревматических заболеваниях:
 - Ревматоидный артрит
 - Диффузные заболевания соединительной ткани (СКВ, с-м Шегрена)
 - Системная склеродермия
 - Серонегативные спондилоартропатии
 - Системные васкулиты
 - Ревматическая полимиалгия
 - Острый подагрический артрит (при наличии противопоказаний к НПВС и колхицину)

Основные побочные эффекты и противопоказания.

Побочные эффекты:

- Ятрогенный синдром Иценко-Кушинга
- Атрофия кожи, мышц
- Острые стероидные язвы ЖКТ
- Стероидный сахарный диабет
- Отеки
- Повышение АД
- Склонность к переломам костей
- Угнетение иммунитета
- Атрофия коры надпочечников
- У детей: нарушение роста

Противопоказания:

- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- Сахарный диабет
- Гипертоническая болезнь
- Синдром Иценко-Кушинга
- Сердечная недостаточность
- Острые инфекционные заболевания

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

- Нестероидные противовоспалительные препараты — группа лекарственных средств, обладающих обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом. Основное фармакологическое действие НПВП связано с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ).
-

Общие показания к применению НПВС

- В настоящее время НПВП чрезвычайно широко используются практически во всех отраслях медицины и особенно широко в ревматологии. Так, по данным систематических опросов, большинство российских и западных ревматологов считают НПВП эффективным и необходимым средством для терапии ревматоидных заболеваний (ревматоидный артрит, реактивный синовит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит)
 - Так же некоторые НПВС применяются в качестве анальгетиков (болевого синдром различного генеза с воспалительным компонентом) и антипиретиков (лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях)
-

Общие противопоказания

- Язвенная болезнь ЖКТ
 - Тяжелые нарушения функции печени и почек
 - Нарушение кроветворения
 - Бронхиальная астма
 - Индивидуальная непереносимость
-

Дополнительные сведения о некоторых НПВС

■ Производные салициловой кислоты

- ❑ Помимо общих показаний применяется при ИБС, клапанных пороках сердца, состояниях, связанных с высоким риском тромбообразования, воспалительных заболеваниях сосудов (тромбофлебит, артериит).
- ❑ Побочные эффекты: диспепсические расстройства, ulcerogенное действие, поражение печени и почек, аллергические реакции, салициловое ожирение, гипервентиляция, гипокоагуляция
- ❑ Противопоказания: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, гиперацидные гастриты, исходная гипокоагуляция, бронхиальная астма, дети до 12 лет, беременность.

■ Производные антраниловой кислоты

- ❑ По фармакологическому эффекту схожи с салициловой кислотой. Диспепсические расстройства менее выражены

Дополнительные сведения о некоторых НПВС

■ Нимесулид, Набуметон

- Побочные эффекты редки. Обладает антиоксидантной активностью.

■ Целекоксиб

- Выраженное противовоспалительное действие. Не вызывает нарушения агрегации тромбоцитов. Ульцерогенное действие слабое. Нефротоксическое действие.

ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противоподагрические средства

- ПС — лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры.
 - В терапии подагры используют противовоспалительные средства (в основном нестероидные) для лечения подагрического артрита, а также ряд препаратов, способствующих растворению уратных камней в мочевыводящих путях.
-

Непосредственно
противоподагрическими являются
лекарственные препараты,
нормализующие метаболизм мочевой
кислоты.

К ним относятся средства:

1. Подавляющие синтез мочевой кислоты (урикодепрессанты);
 2. Средства, увеличивающие выведение уратов (урикозурические средства).
-

1. УРИКОДЕПРЕСАНТЫ АЛЛОПУРИНОЛ

Урикодепрессивное средство аллопуринол (милурит) ингибирует фермент ксантиноксидазу, участвующую в метаболизме мочевой кислоты, в связи с чем подавляет ее синтез. Аллопуринол хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Переносимость препарата в целом хорошая. Возможны побочные реакции: зудящая сыпь, так называемый синдром гиперчувствительности к аллопуринолу (лихорадка, сыпь, признаки поражения почек и печени, лейкоцитоз и эозинофилия, в редких случаях — угнетение кроветворения)

УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К урикозурическим средствам относятся препараты разного химического строения: пробенецид, сульфинпиразон (антуран) и бензбромарон. Механизм действия этих препаратов при подагре обусловлен в основном торможением реабсорбции уратов в почечных канальцах, что сопровождается повышением их выделения с мочой.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

