Лекарственные средства, угнетающие воспаление и влияющие на иммунные процессы

1. Противоаллергические средства

Патологически повышенные иммунные реакции на антиген, которые вызывают повреждения тканей сенсибилизированного организма, получили название аллергических (реакции гиперчувствительности). Возникают они достаточно часто. В развитии разных типов аллергической реакции принимают участие два механизма - гуморальный, обусловленный продукцией антител, и клеточный, в реализации которого принимают участие многие иммунокомпетентные клетки: лимфоциты, тучные клетки, фагоциты, моноциты, макрофаги. Лимфоциты, моноциты, макрофаги продуцируют биологически активные соединения, называемые цитокинами. Цитокины играют важнейшую роль в развитии иммунной реакции, оказывают большое влияние на течение воспалительного процесса, обладают противомикробным и противоопухолевым эффектом.

Реакции гиперчувствительности подразделяют на следующие типы:

. немедленного типа - в развитии которых большую роль играет гистамин, высвобождающийся из тучных клеток, которые повреждаются комплексами аллерген-антитело.

Гистамин - тканевый амин, депонированный в тучных клетках и циркулирующих базофилах. Вызывает многочисленные эффекты, действуя на Н-1 и Н-2 -рецепторы.

Через Н1-рецепторы он сокращает гладкомышечные органы, через Н-2-рецепторы осуществляет стимуляцию секреции соляной кислоты в желудке. Оба типа рецепторов участвуют в расширении сосудов и формировании отека.

. замедленного типа - связаны с клеточным иммунитетом, при этом медиаторами аллергии являются цитокины. При аллергии немедленного типа применяют следующие группы препаратов:

) Препараты, тормозящие высвобождение и активность гистамина. Кромолин-натрий- тормозит дегрануляцию тучных клеток слизистой оболочки дыхательных путей и задерживает высвобождение из них не только гистамина, но брадикинина (медленно реагирующей субстанции медиаторов аллергии и воспаления).

Урежает и облегчает приступы бронхиальной астмы. Для купирования острых приступов не используют. Применяют в виде порошка в капсулах для ингаляций. Распыляют при помощи специального карманного тур-боингалятора. Может вызывать кашель и бронхоспазм в начале ингаляции. Для предупреждения бронхоспазма используют изадрин.

На основе кромоглициевой кислоты разработаны лекарственные формы для приема внутрь: налкром (капсулы), для интраназального введения - ломусол (капли).

Форма выпуска: порошок в капсулах по 0,02 г для ингаляции.

Хранение: список Б.

Кетотифен- препарат тормозит высвобождение медиаторных веществ из тучных клеток и оказывает блокирующее действие на Н)-рецепторы. Показан для лечения бронхиальной астмы, аллергических бронхитов, ринитов, аллергических кожных реакций.

Принимают внутрь утром и вечером во время еды. Кетотифен вызывает седативное действие, поэтому противопоказан водителям транспорта, операторам.

Форма выпуска: таблетки по 0,001 г; сироп, содержащий в 1 мл 0,2 мг препарата.

Хранение: список Б.

Недокромил-натрий - близок по структуре к кромолин-натрию. Применяется для профилактики и лечения разных форм бронхиальной астмы.

Форма выпуска: аэрозольные баллончики для вдыхания.

Хранение: список Б.

) Антигистаминные средства - это лекарственные вещества, которые конкурентно блокируют действие гистамина на уровне рецепторов.

Антагонисты Н-1 рецепторов - представляют собой препараты разных химических групп. Устраняют стимулирующее действие гистамина на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, матки, кровеносных сосудов, уменьшают гиперемию, воспаление, зуд и болезненность, но практически не влияют на отек, а также на секрецию желудка. Препараты этого типа проявляют эффекты, которые не связаны с антигистаминной активностью, например снотворный, седативный (димедрол, дипразин), затруднение концентрации внимания, головокружение, нарушение координации движения и функции вестибулярного аппарата, местноанестезирующее, атропиноподобное действия.

Антигистаминные средства указанного типа хорошо всасываются при приеме внутрь. Действие наступает через 15-30 мин и продолжается от 3 до б ч. Показаны при поллинозах, крапивнице, сезонной лихорадке, вазомоторном рините, атопическом контактном дерматите, спровоцированном разными лекарственными веществами, химическими агентами и растениями. Зуд и болезненность, обусловленные воспалением, укусами пчел или ос, можно облегчить комбинированным применением системно действующих антигистаминных препаратов и местных кортикостероидов.

Антигистаминные препараты устраняют сыпь и ангионевротический отек при сывороточной болезни, но не уменьшают артралгию при этом заболевании. Они также не эффективны при лихорадке и гемолизе на почве трансфузионных реакций, бронхиальной астме. Недостаточно эффективны при хроническом аллергическом рините.

Димедрол и дипразин используют также в качестве снотворных. Некоторые антигистаминные препараты обладают выраженным антипаркинсоническим, противотошнотным и противорвотным действиями. В отдельных случаях (непереносимость местных анестетиков) димедрол и дипразин могут использоваться для местного обезболивания.

Димедрол- один из основных представителей антигистаминных средств. Обладает выраженной активностью в отношении Н-1 рецепторов. Оказывает сильное седативное, а в соответствующих дозах -снотворное действие, а также заметное центральное холиноблокирующее действие. Применяют димедрол внутрь, внутримышечно, иногда в вену, местно на кожу и слизистые оболочки, ректально. Под кожу не вводят из-за раздражающего действия.

Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,02, 0,03, 0,05 г; 1 % раствор в ампулах; свечи с димедролом для применения в детской практике.

Хранение: список Б.

Дипразин - сильное антигистаминное средство, производное группы аминазина. Блокирует Н1 -рецепторы, обладает также довольно сильной седативной активностью, снижает температуру тела, предупреждает и успокаивает рвоту. Оказывает выраженное холино- и адренолитическое действия. Помимо общих для антигистаминных средств показаний, его используют в качестве основного компонента в смеси для потенцирования наркоза, усиления действия анальгетиков и местных анестетиков. Назначают внутрь (после еды), внутримышечно, внутривенно, но не подкожно.

Форма выпуска: таблетки и драже по 0,025 г; 2,5 % раствор в ампулах по 2 мл.

Хранение: список Б.

Диазолин- практически нерастворимое в воде вещество. Обладает умеренной антигистаминной активностью. В отличие от димедрола и дипразина седа-тивного и снотворного действия не проявляет. Применяют при различных аллергических заболеваниях, когда угнетение ЦНС нежелательно. Назначают внутрь после еды.

Форма выпуска: драже по 0,05 и 0,1 г.

Хранение: список Б.

Фенкарол- блокирует Н1 -рецепторы гистамина. Эффективен при различных аллергических заболеваниях. Практически не оказывает седативного и снотворного действия, не обладает холинолитической активностью. Имеются данные, что препарат проявляет антиаритмический эффект. Помимо блокады Нр рецепторов, фенкарол уменьшает содержание гистамина в тканях, активируя диаминоксидазу - фермент, инак-тивирующий гистамин. Назначают внутрь (после еды) при аллергических заболеваниях и осложнениях, связанных с приемом лекарств, пищевых продуктов. Можно назначать лицам, которым противопоказаны димедрол, дипразин. Противопоказан лицам, страдающим язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки из-за раздражающего действия.

Форма выпуска: таблетки по 0,01, 0,025 и 0,05 г.

Хранение: список Б.

Тавегил- по строению и фармакологическим свойствам близок к димедролу, но более активен и действует более длительно (8-12 ч). Оказывает умеренный седативный эффект.

Форма выпуска: таблетки по 0,001 г.

Хранение: список Б.

Астемизол - относится к антигистаминным препаратам длительного действия. Не оказывает седативного и снотворного эффекта. Назначается внутрь один раз в день натощак не более 7 дней.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г; суспензия для приема внутрь.

Хранение: список Б.

Антагонисты Н2-рецепторов - к этой группе препаратов относятся циметидин, ранидин, фамотидин.

Они угнетают секрецию желудочного сока, стимулированную гистамином, пентагастрином, кофеином, уменьшают выделение пепсина. Применяют при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (см. "Средства, влияющие на функции органов пищеварения").

) Средства для лечения анафилактических реакций. В формировании аллергических реакций и анафилаксии участвует гистамин. Аллергические реакции могут возникать вследствие применения многих лекарственных средств (пенициллин, сыворотка), химических веществ (моющие средства), пищевых ингредиентов (крабы, раки и др.).

Если организм сенсибилизирован к антигену (аллергену), последующий контакт с ним может привести к развитию реакции типа анафилаксии (бронхоспазм, падение АД, асфиксия и смерть). Для лечения анафилактического шока используют следующие препараты. Адреналина гидрохлорид- жизненно важный препарат при анафилактическом шоке. Вводят внутримышечно. Введение в вену опасно, так как может вызывать тяжелую аритмию сердца. Адреналин быстро повышает АД, снимает бронхоспазм, отек гортани. Через 10-15 мин введение препарата можно повторить. Лечебный эффект адреналина закрепляют введением эфедрина гидрохлорида. После возмещения объема циркулирующей жидкости можно ввести изадрин. Глюкокортикоиды - гидрокортизона гемисукцинат вводят в вену, затем назначают преднизолон внутрь. Эти препараты не заменяют собой адреналин. Специфические антидоты - при анафилаксии, вызванной пенициллином, вводят специфический фермент пенициллиназу. Антигистаминные средства - эти препараты малоэффективны при анафилаксии, не устраняют бронхоспазм, гипертензию. Возможно, это связано с вовлечением в генез анафилактического шока кроме гистамина других факторов.

. Иммунодепрессанты

При аллергии замедленного типа применяют средства, подавляющие иммуногенез, и средства, уменьшающие повреждение тканей.

) К средствам, подавляющим иммуногенез относятся глюкокортикоиды, циклоспорин, такролимус. Иммунодепрессивное действие этих препаратов связывают с угнетением образования лимфоцитов.

Эффективным иммунодепрессантом является циклоспорин (сандиммун), который является пептидным антибиотиком. Продуцируется грибами. Блокирует активность лимфоцитов. Обладает нефротоксичностью и может нарушать функцию печени. Применяют при пересадке органов и тканей. Возможно использование при аутоиммунных заболеваниях. Вводят препарат внутрь и в/в.

С целью подавления иммунитета используют также цитотоксические препараты (азатиоприн, метотрексат, меркаптопурин, циклофосфан). Но все эти препараты угнетают костный мозг, приводят к развитию лейкопении, анемии, тромбоцитопении. Наименьшим цитотоксическим действием обладает азатиоприн.

) Средства, уменьшающие повреждение тканей. Эта фаза аллергического процесса характеризуется развитием очагов асептического воспаления, поэтому в данном случае эффективны противовоспалительные средства стероидной и нестероидной структуры (нестероидные противовоспалительные средства рассматриваются далее).

3. Иммуностимулирующие средства

Средства, стимулирующие иммунные реакции, используют в комплексной терапии иммунодефицитных состояний, хронических инфекций, злокачественных опухолей. В качестве иммуностимуляторов применяют биогенные вещества (препараты тимуса, интерфероны) и синтетические соединения (левамизол).

Препараты тимуса - тималин, тактивин.

Тактивин нормализует количество и функцию Т-лимфоцитов, стимулирует продукцию цитокинов. Применяют при иммунодефицитных состояниях (после лучевой терапии и химиотерапии у онкологических больных, при хронических гнойных и воспалительных процессах).

Интерфероны оказывают противовирусное, иммуностимулирующее действие. Применяют при лечении ряда вирусных инфекций (гриппа, гепатита), а также при некоторых опухолевых заболеваниях.

Левамизол обладает иммуностимулирующим эффектом, а также выраженной противоглистной активностью. Применяют при иммунодефицитных состояниях, хронических инфекциях, ряде опухолей. Вводят внутрь. Побочные явления: сыпь, лихорадка, стоматит, угнетение кроветворения, возбуждение, бессонница, тошнота, рвота, диарея.

Препараты.

Димедрол (Dimedrolum)

Внутрь 0,025-0,05 г; в/м 0,01-0,04 г; в/в (капельно) 0,02-0,04 г; наружно 3-10 % мазь, в конъюнктивальный мешок 1-2 капли 0,2-0,5 % р-ра.

Порошок; таблетки по 0,05 г; ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% р-ра.

Супрастин (Suprastin)

Внутрь 0.025 г; в/м и в/в 0,02-0,04 г.

Таблетки по 0,025 г; ампулы по 1 мл 2% р-ра.

Фенкарол (Phencarolum)

Внутрь 0,025-0,05 г.

Порошок; таблетки по 0,025 г.

Лоратидин (Loratadine)

Внутрь 0,01 г.

Таблетки по 0,01 г; сироп (в 5 мл - 5 мг) во флаконах по 120 мл.

4. Противовоспалительные лекарственные средства

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, к которым относятся возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а также аллергены, физические и химические стимулы. Они вызывают как местные, так и общие (генерализованные) реакции.

Воспаление - сложный процесс, регулируемый многими эндогенными веществами. Последние продуцируются различными клеточными элементами (тучные клетки, лейкоциты, моноциты, макрофаги, клетки эндотелия, тромбоциты). Они секретируют такие биологически активные вещества, как простагландины, лейкотриены, гистамин. Воспалительные реакции приводят к нарушению функции органов и тканей. Поэтому противовоспалительные средства являются обязательным компонентом фармакотерапии многих заболеваний и патологических состояний.

Противовоспалительные средства по химическому строению принято подразделять на стероидные и нестероидные.

К стероидным относятся глюкокортикостероиды.

К нестероидным относятся вещества, оказывающие ингибирующее влияние на циклоксигеназу и таким путем снижающие биосинтез простаноидов. Существует две разновидности циклоксигеназ - 1-го и 2-го типов. ЦОГ-1 продуцируется в обычных условиях. ЦОГ-2 в значительной степени индуцируется воспалением.

Все нестероидные противовоспалительные средства классифицируются следующим образом:

1. Ингибиторы циклооксигеназы-1 и -2: кислота ацетилсалициловая, кислота мефенамовая, индометацин, диклофенак, ибупрофен, напроксен, пироксикам.

2. Избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2: целекоксиб.

Большинство нестероидных противовоспалительных средств оказывают противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Все препараты ингибируют фермент циклооксигеназу, в результате уменьшается продукция простгландинов, снижаются такие проявления воспаления, как гиперемия, отек, боль.

Типичным представителем первой группы являются производные салициловой кислоты. Из них наиболее часто используют кислоту ацетилсалициловую (аспирин). Салицилаты оказывают болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, стимулируют дыхание, особенно в больших дозах. Салицилаты могут влиять на печень, усиливая отделение желчи. На кроветворение в терапевтических дозах не влияют. Кислота ацетилсалициловая препятствует агрегации тромбоцитов, что имеет важное практическое значение.

При введении внутрь салицилаты всасываются частично в желудке, но в основном в тонкой кишке. Применяют их при лечении острых и хронических ревматических заболеваний, а также как анальгетические средства при невралгии, миалгии, суставных болях.

Побочные эффекты проявляются преимущественно диспепсическими явлениями. Вследствие нарушения синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и раздражающего действия салицилаты вызывают ее повреждение; появляются изъязвления, геморрагии.

Индометацин: основной эффект - противовоспалительный; выражено и анальгетическое действие. Кроме того, у индометацина имеются жаропонижающие свойства. Это один из наиболее эффективных противовоспалительных средств. Применяют при ревматоидном артрите, других хронических ревматических заболеваниях.

Неблагоприятные влияния индометацина наблюдаются у значительной части больных. Часты осложнения со стороны жкт (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области). Иногда бывают депрессии и галлюцинации. В ряде случаев нарушается зрение. Реже встречаются угнетения кроветворения. В целом индометацин относится к весьма токсичным препаратам.

Диклофенак-натрий (ортофен, вольтарен) яваляется одним из наиболее активных противовоспалительных препаратов. Обладает выраженными анальгетическими свойствами, а также жаропонижающей активностью. Токсичность у диклофенака низкая, препарат хорошо переносится. Может вызывать диспептические нарушения, аллергические реакции.

Ибупрофен (бруфен) оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. Переносится хорошо. Применяют по тем же показаниям, что и индометацин.

Напроксен уступает по противовоспалительной активности диклофенаку, но превосходит его по болеутоляющему действию. Отличается более длительным эффектом. Назначают 2 раза в сутки.

Пироксикам, мелоксикам действую продолжительно (принимают 1 раз в сутки). Аналогичен по свойствам и применению другим неизбирательным ингибиторам циклооксигензы.

К нестероидным противовоспалительным средствам относится бутадион и анальгин. Анальгетическое действие больше выражено у анальгина,противовоспалительное - у бутадиона. Анальгин легко растворяется в воде, поэтому удобен для парентерального введения. Применяют анальгин в качестве анальгетика при головной, зубной боли, невралгии, миалгии. Угрожающим моментом является возможность развития агранулоцитоза.

Большое внимание в настоящее время привлекают избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2. Они в основном угнетают активность фермента, который образуется в очаге воспаления. Поэтому такие препараты в меньшей степени вызывают побочные эффекты (например, со стороны жкт).

Одним из препаратов этого типа является целекоксиб (целебрекс). Обладает противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим эффектом. Вводят внутрь. Из побочных эффектов отмечаются аллергические реакции, возможно нефротоксическое действие. Иногда отмечается анемия.

Препараты.

Кислота ацетилсалициловая (Acidum acetylsalicylicum)

Внутрь 0,25-1 г.

Порошок; таблетки по 0,1; 0,25 и 0,5 г.

Индометацин (Indometacin)

Внутрь 0,025-0,05 г; ректально 0,05 г.

Капсулы и драже по 0,025 г; суппозитории ректальные по 0,05 г; 10% мазь по 30 и 40 г.

Ибупрофен (Ibuprofen)

Внутрь 0,2-0,4 г.

Таблетки покрытые оболочкой, по 0,2; 0,4 и 0,6 г.

Диклофенак-натрий (Diclofenac-natrium)

Внутрь 0,025-0,05 г; в/м по 0,075 г.

Таблетки покрытые оболочкой, по 0,025 г и 0,015 г; 2,5% р-р в ампулах по 3 мл.

Напроксен (Naproxen)

Внутрь 0,25-0,375 г.

Таблетки по 0,25; 0,375 и 0,5 г.

Целекоксиб (Celecoxib)

Внутрь 0.1-0,2 г.

Таблетки по 0,1 г.

Литература

1. Аничков С.В., Беленький М.Л. Учебник фармакологии. - МЕДГИЗ ленинградское объединение, 1955.

. Крылов Ю.Ф., Бобырев В.М. Фармакология. - М.: ВХНМЦ МЗ РФ, 1999. - 352 с.

. Кудрин А.Н., Скакун Н.П. Фармакогенетика и лекарства: серия "Медицина". - М.: Знание, 1975

. Прозоровский В.Б. Рассказы о лекарствах. - М.: Медицина, 1986. - 144 с. - (Науч.-попул. мед. лит.).

противовоспалительный стероидный иммуностимулятор противоаллергический