



---

# Противовоспалительные средства

---

**Медико-биологический факультет**

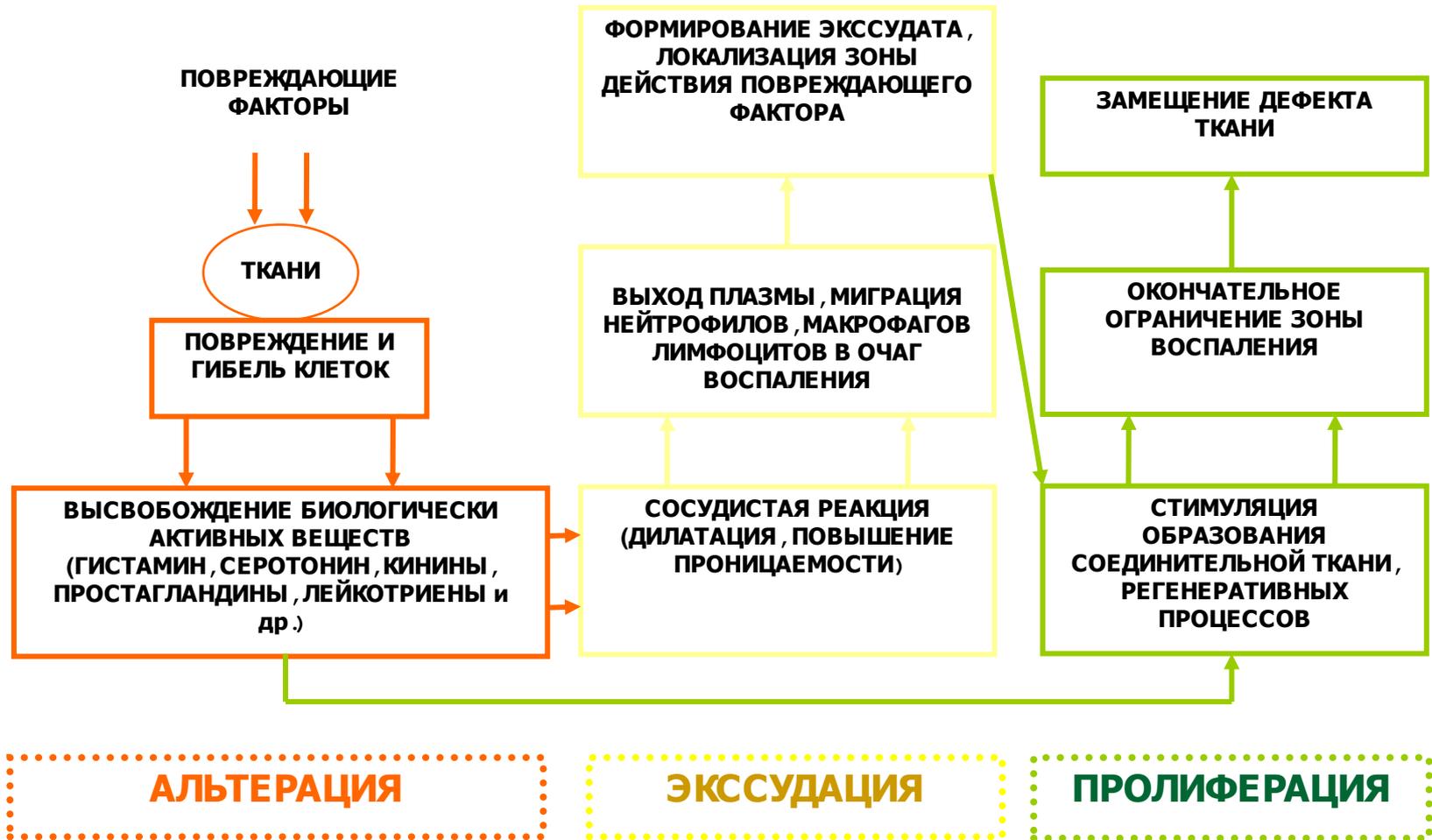
# Вопросы

- 1. Основные механизмы развития воспалительной реакции и пути ее фармакологической коррекции**
- 2. Стероидные противовоспалительные средства** (классификация, механизм действия, эффекты, показания к применению, побочные эффекты, сравнительная характеристика)
- 3. Нестероидные противовоспалительные средства** (классификация, ЦОГ1 и ЦОГ2 в механизме действия НПВС, эффекты, показания к применению, нежелательные эффекты)
- 4. ПВС природного происхождения**
- 5. Медленнодействующие ПВС**

# Воспаление

- **универсальная, защитно-приспособительная реакция организма на болезнетворное воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов (бактериального, вирусного, паразитарного, аллергического, физических и химических агентов), проявляющаяся в симптомокомплексе: нарушение локального кровотока и сосудистой проницаемости в сочетании с явлениями тканевой дистрофии и пролиферации**

# Фазы воспаления

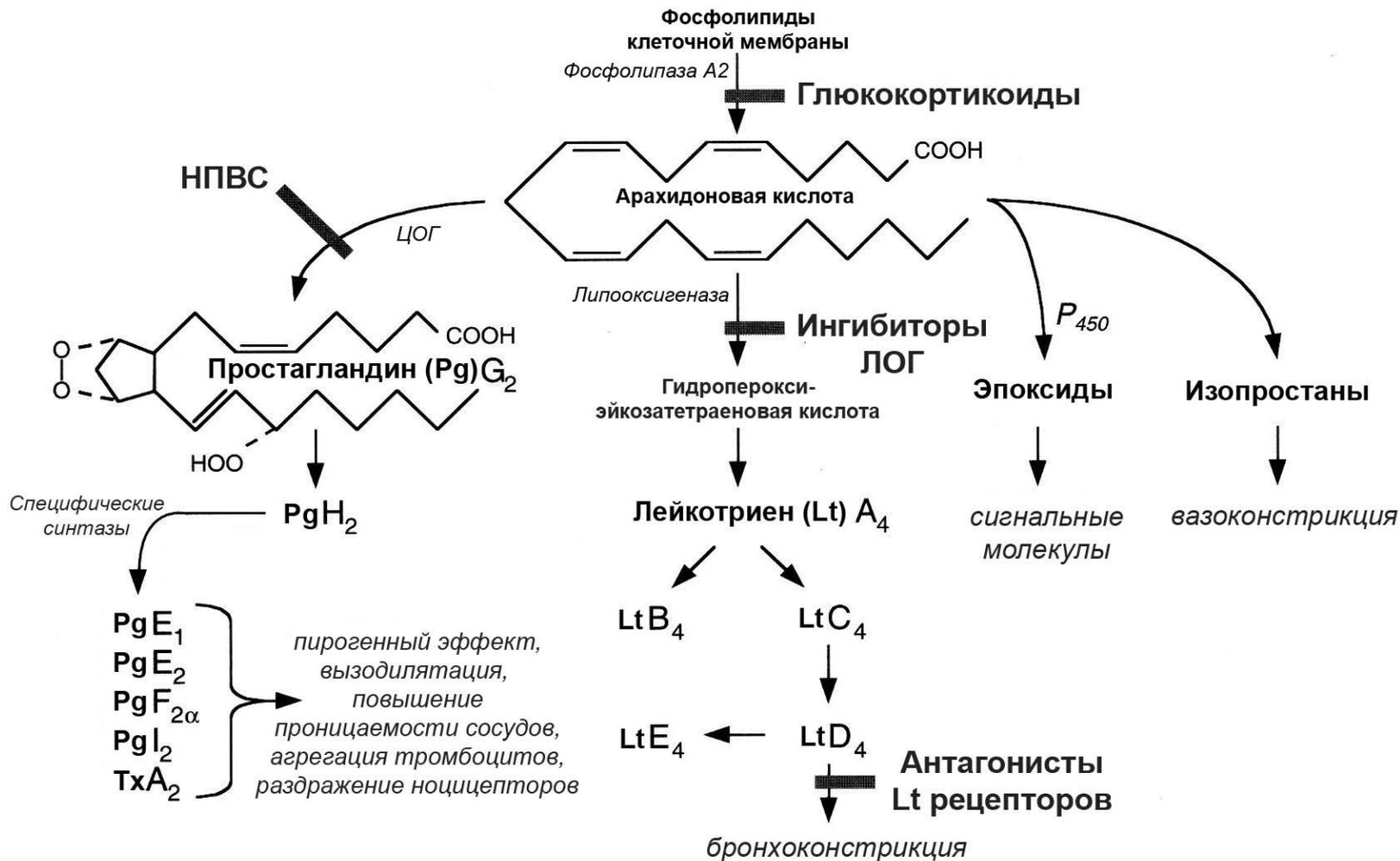


# Участие эйкозаноидов в развитии симптомов воспаления

<b>Симптомы воспаления</b>	<b>Метаболиты арахидоновой кислоты</b>
<b>Rubor – краснота, эритема (вазодилатация)</b>	<b>PgE<sub>2</sub>, PgI<sub>2</sub></b>
<b>Calor – жар, лихорадка (гипертермия)</b>	<b>PgE<sub>2</sub></b>
<b>Dolor – боль (гипералгезия)</b>	<b>PgE<sub>2</sub>, PgI<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub></b>
<b>Tumor – отек (повышение проницаемости сосудов)</b>	<b>PgE<sub>2</sub>, PgI<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub></b>
<b>Functio laesa – нарушение функции органа</b>	<b>LT разных классов</b>



# Пути фармакологической коррекции воспалительного процесса



# Общая классификация противовоспалительных средств

- **Системные:**
  - **Стероидные - глюкокортикоиды**
  - **Нестероидные (НПВС)**
  - **Медленно действующие средства**
- **Топические (для местного применения):**
  - **Стероидные - глюкокортикоиды**
  - **Нестероидные (НПВС)**
  - **Препараты биологического происхождения**
  - **Препараты неорганического происхождения (солевые)**

# Классификация по влиянию на образование БАВ из фосфолипидов клеточных мембран

- **Ингибирование фосфолипазы А2 –** глюкокортикоиды
- **Ингибирование циклооксигеназы –** НПВС
- **Блокирование простаноидных рецепторов –** сулотробан (антагонист тромбоксана)
- **Ингибирование 5-липоксигеназы –** zileuton
- **Блокирование лейкотриеновых рецепторов –** зафирлукаст
- **Блокирование рецепторов ФАТ –** алпразолам
- **Ингибирование цитокинов и их рецепторов –** адалимумаб, этанерцепт (TNF-а); анакинра (Ил-1)

---

# **Стероидные противовоспалительные средства (СПВС)**

# Классификация стероидных противовоспалительных средств

- **Эндогенные (естественные, природные):**
  - Кортизон\*, Гидрокортизон\*
- **Синтетические:**
  - **А) не содержащие фтор –**
    - Преднизолон\*, Метилпреднизолона ацепонат\*, Беклометазон\*, Будесонид\*
  - **Б) содержащие 1 атом фтора –**
    - Дексаметазон\*, Бетаметазон\*, Триамцинолон\*
  - **В) содержащие 2 атома фтора –**
    - Флуоцинолона ацетонид\* (Синафлан), Флутиказон\*

# Сравнительная активность некоторых глюкокортикоидов

Препарат	Противовоспалительная активность	Минералокортикоидная активность	Продолжительность действия
Гидрокортизон*	1	1	$T_{1/2}$ 8-12 ч
Преднизолон*	4	0,8	$T_{1/2}$ 12-36 ч
Метил-преднизолон*	5	0,5	$T_{1/2}$ 12-36 ч
Триамцинолон*	5	0	$T_{1/2}$ 12-36 ч
Бетаметазон*	25	0	$T_{1/2}$ 36-72 ч
Дексаметазон*	25	0	$T_{1/2}$ 36-72 ч

# Влияние глюкокортикоидов на фазы воспаления

- **Антиальтеративное действие**
  - стабилизируют клеточные мембраны
  - стабилизируют мембраны лизосом
  - подавляют активность гиалуронидазы и уменьшают проницаемость капилляров
- **Антиэкссудативное действие**
  - подавляют синтез PGE<sub>2</sub> и кининов
  - тормозят миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления за счет угнетения продукции хемотаксических факторов
  - тормозят фагоцитарную активность фагоцитов
- **Антипролиферативное действие**
  - подавляют пролиферацию фибробластов и гистиоцитов
  - уменьшают синтез коллагена

# Основные фармакодинамические эффекты глюкокортикоидов

- **Влияние на белковый обмен:**
  - угнетение синтеза белка
  - усиление процессов катаболизма (особенно в коже, мышечной и костной ткани)
  - подавление клеточной пролиферации и фибропластических процессов
  
- **Влияние на углеводный обмен:**
  - стимуляция глюконеогенеза в печени за счет утилизации аминокислот
  - уменьшение проницаемости мембран для глюкозы
  - ⇒ гипергликемия, глюкозурия (контринсулярное действие)

# Основные фармакодинамические эффекты глюкокортикоидов

- **Влияние на липидный обмен:**
  - перераспределение жировой клетчатки
- **Влияние на водно-электролитный обмен:**
  - минералокортикоидное действие -
  - замедление выделения из организма  $\text{Na}^+$  и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев
  - усиление выведения  $\text{K}^+$
- **Влияние на фосфорно-кальциевый обмен:**
  - угнетение всасывания  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике
  - усиление выхода  $\text{Ca}^{2+}$  из костной ткани
  - усиление почечной экскреции  $\text{Ca}^{2+}$
  - ⇒ гипокальциемия, гиперкальциурия, остеопороз

# Показания к применению глюкокортикоидов при воспалении

**Относительные показания .**

**Фармакодинамическая терапия :**

- **Системная противовоспалительная**
  - ревматические заболевания – коллагенозы , ревматизм , ревматоидный артрит
  - неревматические заболевания – полиартерииты , язвенный колит , множественный склероз и др .
- **Местная (топическая) противовоспалительная**
  - дерматология – псориаз , экзема , дерматиты , красный плоский лишай , эритродермия и др .
  - офтальмология – ириты , иридоциклиты , склериты , кератиты , увеиты , конъюнктивиты и др .
  - отоларингология – отиты , аллергический и вазомоторный ринит и др .
  - бронхиальная астма - ингаляционные кортикостероиды .

# Нежелательные эффекты глюкокортикоидов

- Минералокортикоидная активность - отеки, повышение артериального давления
- Контринсулярное действие - гипергликемия
- Влияние на жировой обмен - ожирение по типу «кушингоида»
- Замедление регенерации - изъязвление слизистой ЖКТ
- Иммунодепрессия - инфекционные осложнения
- Психические расстройства
- Расстройства менструального цикла
- Остеопороз
- Влияние на белковый обмен - похудание конечностей, мышечная слабость, атрофия кожи и мышц, стрии, замедление заживления ран, замедление роста

---

# **Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)**

# Основные характеристики форм ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

Параметр	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Тип фермента	Конституционный	Индукцибельный
Факторы, активирующие биосинтез	Физиологические	Воспалительные
Степень усиления биосинтеза под влиянием активирующих факторов	В 2-4 раза	В 10-80 раз
Локализация в клетке	Цитоплазма	Околоядерная область
Молекулярная масса	70 kD	70 kD (60% гомологии с ЦОГ-1)

# Участие изоформ ЦОГ в физиологических и патологических процессах



# Классификация нестероидных противовоспалительных средств

Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2):

- Производные салициловой кислоты
  - Ацетилсалициловая кислота \*, Натрия салицилат, Метилсалицилат, Дифлунизал
- Производные индолуксусной кислоты
  - Индометацин \*, Сулиндак
- Производные фенилуксусной кислоты
  - Диклофенак
- Производные гетероарилуксусной кислоты
  - Толметин, Кеторолак \*
- Производные арилпропионовой кислоты
  - Ибупрофен \*, Фенопрофен, Кетопрофен \*, Флурбипрофен \*, Напроксен \*
- Производные антраниловой кислоты (фенаматы)
  - Мефенамовая, Меклофенамовая, Флуфенамовая кислоты
- Оксикамы
  - Пироксикам \*, Теноксикам, Лорноксикам \*

# Классификация нестероидных противовоспалительных средств

## Избирательные ингибиторы циклооксигеназы 2:

### ■ Оксикамы

- Мелоксикам \*

### ■ Сульфонанилиды

- Нимесулид \*

### ■ Алканоны

- Набуметон

### ■ Диарилзамещенные фураноны

- Рофекоксиб

### ■ Диарилзамещенные пиразолы

- Целекоксиб \*

# Основные фармакодинамические эффекты НПВС

- **Противовоспалительный эффект**
  - на фазу альтерации практически не влияют
  - подавляют преимущественно фазу экссудации
  - на фазу пролиферации действуют только наиболее сильнодействующие НПВС (индометацин, диклофенак, фенилбутазон) - тормозят синтез коллагена
  
- **Анальгезирующий эффект:**
  - боли слабой и средней интенсивности
  - локализация в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а так же при головной и зубной боли

# Основные фармакодинамические эффекты НПВС

- **Жаропонижающий эффект:**
  - действуют только при лихорадке, на нормальную температуру не влияют
  - эффект обусловлен снижением продукции PGE<sub>2</sub>, являющимся эндогенным пирогеном
  
- **Антиагрегантный эффект:**
  - тормозят синтез в тромбоцитах эндогенного проагреганта TxA<sub>2</sub>

# Показания к применению НПВС

- **Ревматические заболевания**
  - ревматизм, ревматоидный артрит и др. артриты, болезнь Бехтерева, синдром Рейтера
- **Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата**
  - остеоартроз, миозит, тендовагинит, травмы
- **Неврологические заболевания**
  - невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго
- **Болевой синдром различной этиологии**
- **Лихорадка**
- **Профилактика артериальных тромбозов**
- **Дисменорея— купирование болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции P<sub>g</sub>F<sub>2</sub> $\alpha$**

# Нежелательные эффекты НПВС

## I. Со стороны ЖКТ:

- ❑ 30-40% - диспепсические расстройства
- ❑ 10-20% - эрозии и язвы желудка
- ❑ 2-5% - кровотечения и перфорации
- ❑ В настоящее время выделен специфический синдром – НПВС-гастродуоденопатия

## II. Со стороны почек:

- ❑ нарушения водно-электролитного баланса, задержка воды, отеки, гипернатриемия, повышение уровня креатинина в сыворотке, повышение АД, вследствие блокады синтеза PgE<sub>2</sub> и простаглицлина в почках, сужения сосудов и ухудшения почечного кровотока

## III. Со стороны системы кроветворения:

- ❑ апластическая анемия и агранулоцитоз

# Нежелательные эффекты НПВС

**IV. Коагулопатия – снижение агрегации тромбоцитов и умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения синтеза протромбина в печени – проявляется кровотечениями, чаще из ЖКТ**

**V. Гепатотоксичность**

**VI. Аллергия – сыпи, отек Квинке, анафилактический шок, аллергический интерстициальный нефрит**

**VII. Бронхоспазм – у больных бронхиальной астмой – за счет снижения продукции PgE2 (бронходилататор) и увеличения продукции Lt (бронхоконстрикторы)**

**VIII. Пролонгация беременности и замедление родов**

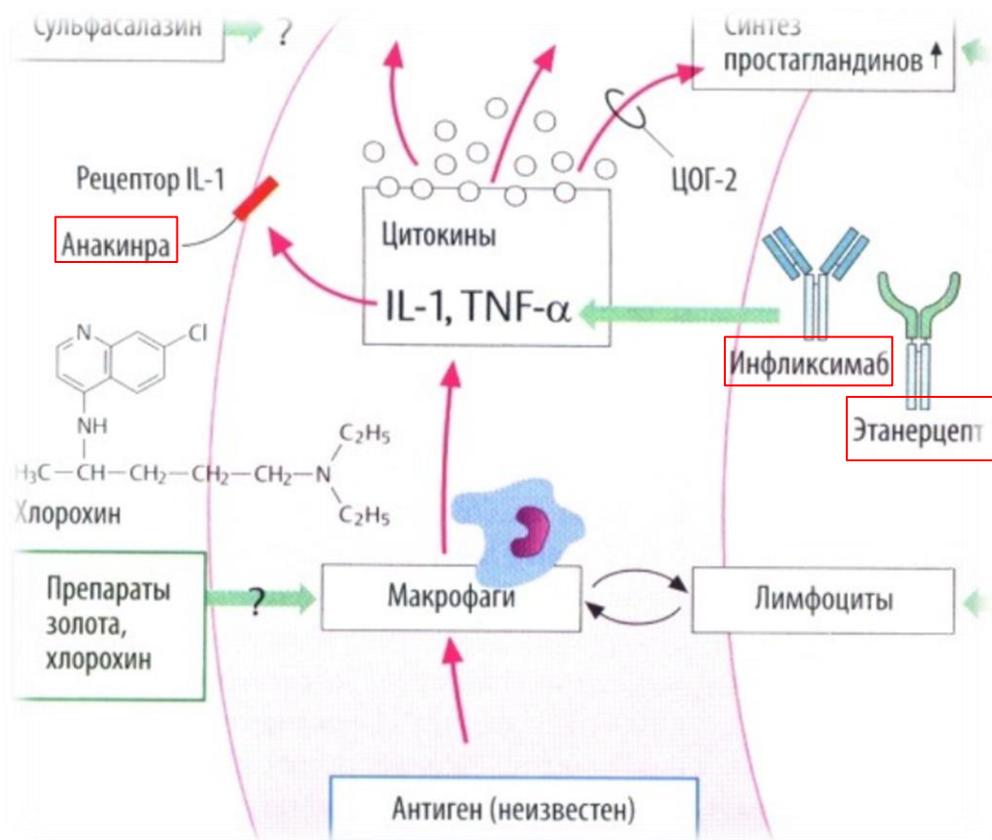
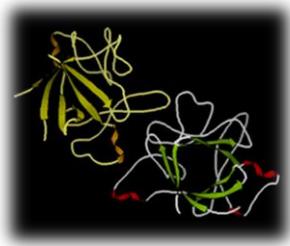
---

# **Ингибирование цитокинов и их рецепторов**

# Препараты для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний

Относятся к белковым препаратам (моноклональные антитела)

- **Этанерцепт, инфликимаб** – антагонисты фактора некроза опухолей. Связываются с ФНО-α, препятствуя его взаимодействию со специфическими рецепторами и развитию воспалительного процесса.
- **Анакинра** – блокатор рецепторов интерлейкина 1, также обладает противовоспалительным действием



---

# **Противовоспалительные средства природного происхождения**

# Классификация противовоспалительных средств природного происхождения

## Биологические препараты:

- из яда пчёл –
  - Яд пчелиный (Апифор, Унгапивен),
  - Яд пчелиный + метилсалициат (Апизартрон),
- из яда змей –
  - Яд гадюки (Випраксин),
  - Яд гадюки + Салициловая кислота\* + Камфора + Скипидар (Алвипсал),
  - Яд гюрзы + Салициловая кислота\* + Камфора + Скипидар (Випросал)

## Солевые препараты:

- Бишофит (Бишолин, Поликатан),
- Поморийского озера маточный щелок (Вульнузан, Полиминерол)

# Механизмы действия противовоспалительных средств природного происхождения

- **Биологические препараты:**
  - оказывают рефлекторно-трофическое влияние, вследствие раздражения афферентных окончаний возникает аксон-рефлекс и, как следствие, улучшается микроциркуляция, повышается доставка кислорода и питательных веществ, усиливается миграция макрофагов
- **Солевые препараты:**
  - рефлекторно-трофическое влияние вследствие раздражающего действия
  - угнетение циклооксигеназы
  - инактивация медиаторов воспаления (гистамина, серотонина)
  - активация фагоцитоза
  - стабилизация энергетического обмена

# Показания к применению противовоспалительных средств природного происхождения

- **Биологические препараты:**
  - **заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, ревматическое поражение мягких тканей, артралгия, миалгия, невралгия, ишиас, люмбаго, нарушения периферического кровообращения, нарушение функции мышц, связок и сухожилий)**
  
- **Солевые препараты:**
  - **заболевания опорно-двигательного аппарата (деформирующий артроз, ревматоидный артрит, остеохондроз позвоночника, радикулит, люмбаго, мышечные контрактуры, последствия травм, растяжения и разрывы связок, сухожилий и мышц, костные разрастания и деформации стопы), малые гнойно-воспалительные заболевания кожи, псориаз, воспалительные заболевания полости рта и верхних дыхательных путей**

---

# **Медленно действующие противовоспалительные средства**

# Медленно действующие противовоспалительные средства

- **Препараты золота**  
(в России не зарегистрированы)
  - Ауранофин, Ауротиопрол
- **Производные хинолина**
  - Хлорохин (Хингамин, Делагил),  
Гидроксихлорохин (Плаквенил) \*
- **D-пеницилламин \***

# Влияние медленно действующих средств на воспалительный процесс

## Механизмы действия

- Препараты золота – поглощение фагоцитами частичек коллоидного золота приводит к угнетению фагоцитарной активности и тормозит синтез коллагена
- Производные хинолина – подавляют активность лимфоцитов, тормозят хемотаксис; за счет активного связывания с нуклеиновыми кислотами оказывают цитотоксический эффект, подавляют аутоаллергические процессы
- Д-пеницилламин – угнетает Т-хелперную активность и хемотаксис нейтрофилов, подавляет синтез коллагена

## Показания к применению

- Ревматоидный артрит, псориатический артрит, системная красная волчанка, склеродермия