

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОПАДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



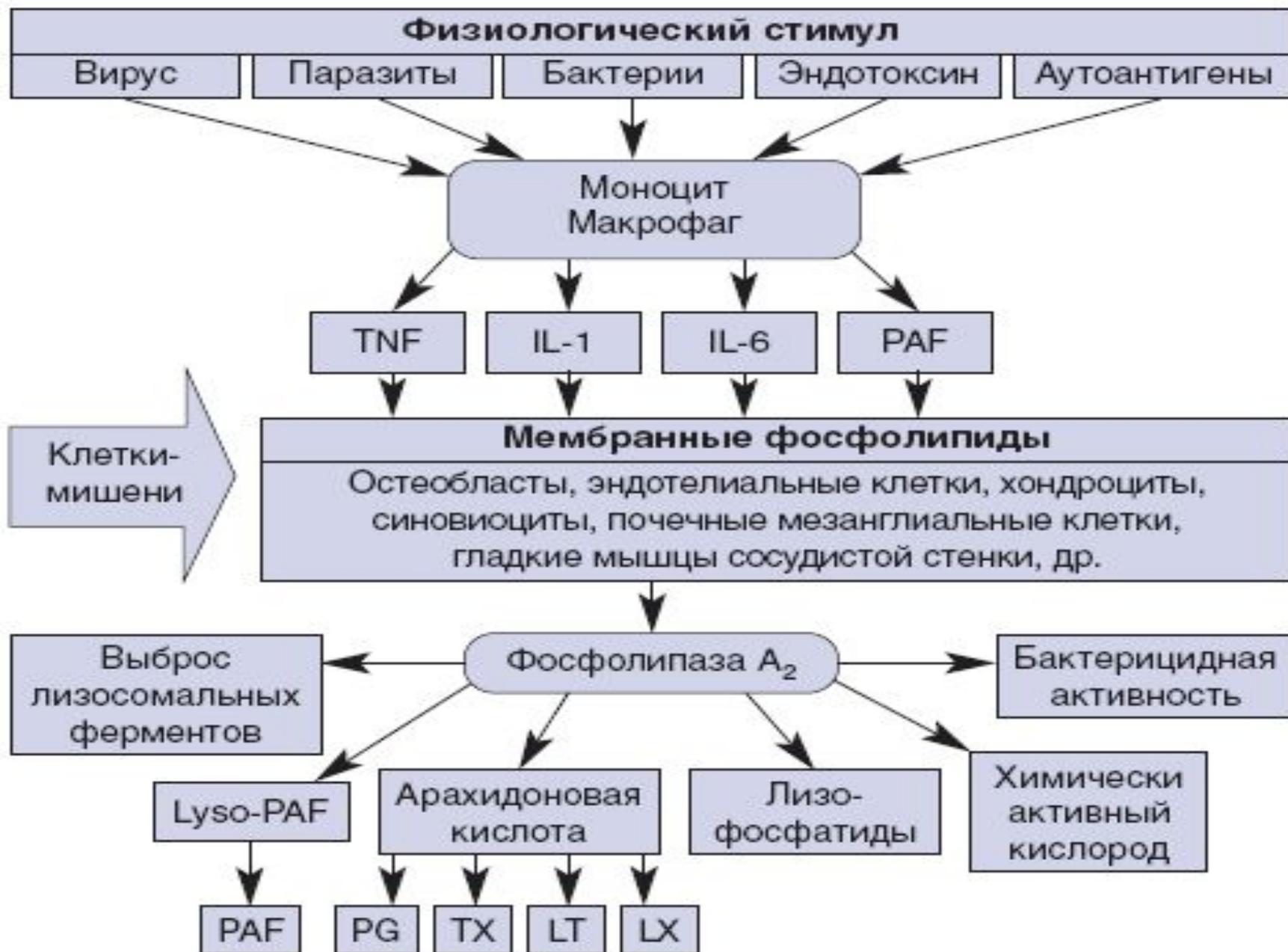
КАФЕДРА ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ**

**СРЕДСТВА** – это вещества, применяющиеся для лечения воспалительных заболеваний, и прежде всего, системных заболеваний соединительной ткани.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ:**

- Нестероидные противовоспалительные средства
- Глюкокортикоиды
- 5-аминосалицилаты: сульфасалазин, месалазин
- Иммуномодуляторы и иммуносупрессоры (базисные, медленно действующие противовоспалительные средства)



**Рис. 1. Патогенез воспалительного процесса**

**НПВС** – это вещества, которые обладают противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим эффектом.

**Химически НПВС** (за небольшим исключением) – слабые органические кислоты.



# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

## 1. С ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

### • **КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ:**

- ✓ **ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ:**  
ацетилсалициловая кислота, салициламид, салсалат, дифлунисал, лизинмоноацетилсалицилат
- ✓ **ПРОИЗВОДНЫЕ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ:** индометацин, диклофенак, толметин, сулиндак, этодолак
- ✓ **ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ:** ибупрофен, напроксен, кетопрофен, флурбипрофен, фенпрофен, фенбуфен, тиапрофеновая кислота
- ✓ **ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ:** нифлумовая кислота
- ✓ **ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (ФЕНАМАТЫ):** мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, толфенамовая кислота.

- **ЭНОЛИНОВЫЕ КИСЛОТЫ:**
- ✓ **ПИРАЗОЛОНЫ:** азапропазон, клофезон, фенилбутазон, оксифенилбутазон
- ✓ **ОКСИКАМЫ:** пироксикам, теноксикам, мелоксикам, порноксикам
- **КОКСИБЫ:** целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб натрия для инъекций
- **ДРУГОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ:** алканоны - набуметон

## **2. АНАЛЬГЕТИКИ-АНТИПИРЕТИКИ**

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ПАРААМИНОФЕНОЛА:** фенацетин, парацетамол
- **ПРОИЗВОДНЫЕ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ:** кеторолак
- **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ:** метамизол, пропифеназон

# СЕЛЕКТИВНЫЕ ЦОГ-2 ИНГИБИТОРЫ

## СЕЛЕКТИВНЫЕ ЦОГ-2 ИНГИБИТОРЫ:

о Коксибы

## ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦОГ-2 ИНГИБИТОРЫ

о Мелоксикам

## ЦОГ-3 ИНГИБИТОРЫ:

о Парацетамол



# ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Угнетают синтез простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ).

ПГ являются медиаторами воспалительной реакции (вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию и другие эффекты); сенсбилизируют рецепторы к медиаторами боли (т.е. повышают их чувствительность к гистамину, брадикинину); участвуют в повышении температуры тела (повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов).



Рис.1 Механизм действия стероидных препаратов и НПВС

# ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦОГ

**ЦОГ-1** - контролирует выработку ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов и почечный кровоток.

**ЦОГ-2** - участвует в синтезе ПГ при воспалении. ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.). В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции – ингибированием ЦОГ-1.

**ЦОГ-3** преимущественно экспрессируется в тканях коры головного мозга определяют анальгетическую и жаропонижающую активность.

# ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НПВС

- тормозят ПОЛ,
- стабилизируют мембраны лизосом, предупреждают повреждение клеточных структур;
- ингибируют миграцию нейтрофилов к месту воспаления;
- уменьшают фагоцитоз;
- снижают образование АТФ, уменьшают энергообеспечение воспалительной реакции.

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

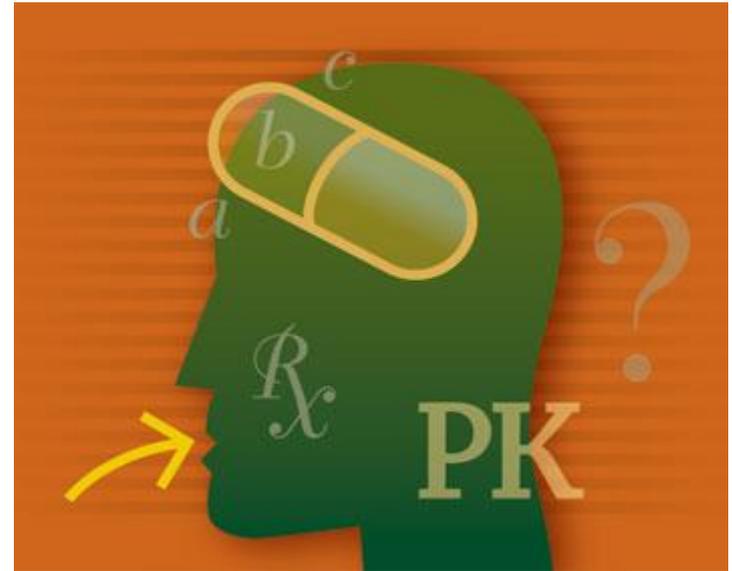
- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ.** Подавляют преимущественно фазу экссудации, в меньшей степени действуют на фазу пролиферации. На фазу альтерации практически не влияют. Наиболее мощные препараты: *индометацин, диклофенак, фенилбутазон.*
- **АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ.** Нарушают образование простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, которые повышают чувствительность болевых рецепторов к брадикинину. Анальгетики-антипиретики в большей степени подавляют синтез простагландинов в ЦНС, чем в периферических тканях. Поэтому оказывает преимущественно "центральное" анальгезирующее и жаропонижающее действие и имеют очень слабую "периферическую" противовоспалительную активность.



- **ЖАРОПонижающее действие** обусловлено снижением синтеза простагландинов E1, возбуждающих центр терморегуляции в гипоталамусе. Из-за расширения периферических сосудов увеличивается теплоотдача, а повышенная температура тела снижается. Поскольку в поддержании нормальной температуры тела простагландины не участвуют, НПВС не влияют на величину нормальной температуры, чем отличаются от "гипотермических" средств (хлорпромазин и др.).
- **Антиагрегационный эффект** заключается в ингибировании ЦОГ-1 в тромбоцитах, что сопровождается подавлением синтеза сильного эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает **аспирин**, который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней).
- **Иммуносупрессивный эффект** выражен слабо, проявляется при длительном применении, имеет «вторичный» характер: НПВС снижают проницаемость капилляров и затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.

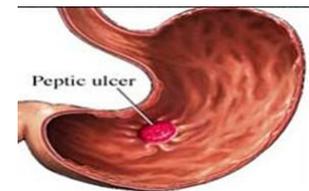
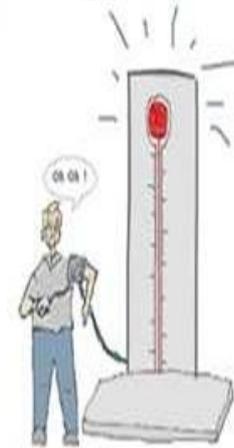
# ФАРМАКОКИНЕТИКА

- хорошо всасываются в ЖКТ;
- практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные средства (наиболее опасны в этом отношении салицилаты и фенилбутазон);
- хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов;
- метаболизируются в печени и выделяются через почки.



# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 1. РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ** (например, ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты и др.), и **НЕРЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА** (например, остеоартроз, миоз и др.).
- 2. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ** (например, невралгии др.).
- 3. БОЛЕВОЙ СИНДРОМ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли.
- 4. ЛИХОРАДКА** (как правило, при температуре тела выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ );
- 5. ПРОФИЛАКТИКА АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ;**
- 6. ДИСМЕНОРЕЯ** (НПВС применяют при первичной дисменорее для купирования болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции ПГ-F2a . Помимо анальгезирующего действия НПВС уменьшают объём кровопотери; хороший клинический эффект отмечен при применении напроксена, и особенно его натриевой соли, диклофенака, ибупрофена, кетопрофена. НПВС назначают при первом появлении болей 3-дневным курсом или накануне месячных. Нежелательные реакции, учитывая кратковременный приём, отмечаются редко).



# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Язвенная болезнь, любые эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, особенно в стадии обострения.
2. Бактериальные артриты и другие заболевания, симптомы которого маскируются противовоспалительным действием НПВС.
3. Беременность и период кормления грудью.
4. Дети до 2 лет.
5. Цитопенические состояния, особенно лейкопении.
6. Тяжёлые нарушения функции печени, сердца и почек.



# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ЖКТ расстройства (тошнота, рвота),
- ЖКТ кровотечение и изъязвление,
- гематологические реакции: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз (чаще у бутадиона, анальгина), панцитопения,
- поражение печени (пиразолоны, индометацин, аспирин),
- реакции гиперчувствительности,
- угнетение сокращения матки,
- задержка соли и воды.



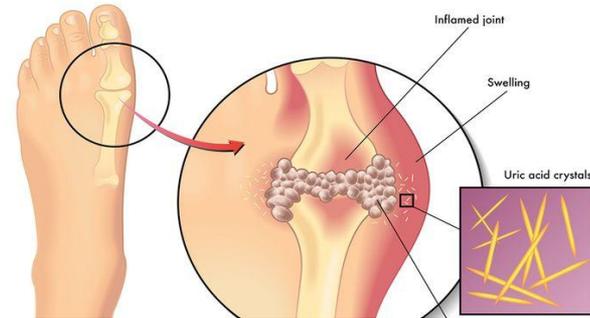
# СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СОХ-2

- мощный противовоспалительный эффект, а также антипиретический и анальгетический эффекты;
- сниженный риск НПВС-гастропатии,
- отсутствие влияния на агрегацию тромбоцитов,
- общие побочные эффекты: почечная токсичность, диспепсия, аллергические реакции, кардиотоксичность (не имеет кардиопротективных эффектов неселективной группы).



# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Краткосрочное применение у послеоперационных пациентов
- Острый подагрический артрит
- Анкилозирующий спондилит
- Суставная и мышечная боли



# ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

**ПРИРОДНЫЕ:** КОРТИЗОН И ГИДРОКОРТИЗОН (кортизол)

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ:**

● **СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ:**

преднизолон, преднизон, метилпреднизолон,

● **ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ:**

дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон,

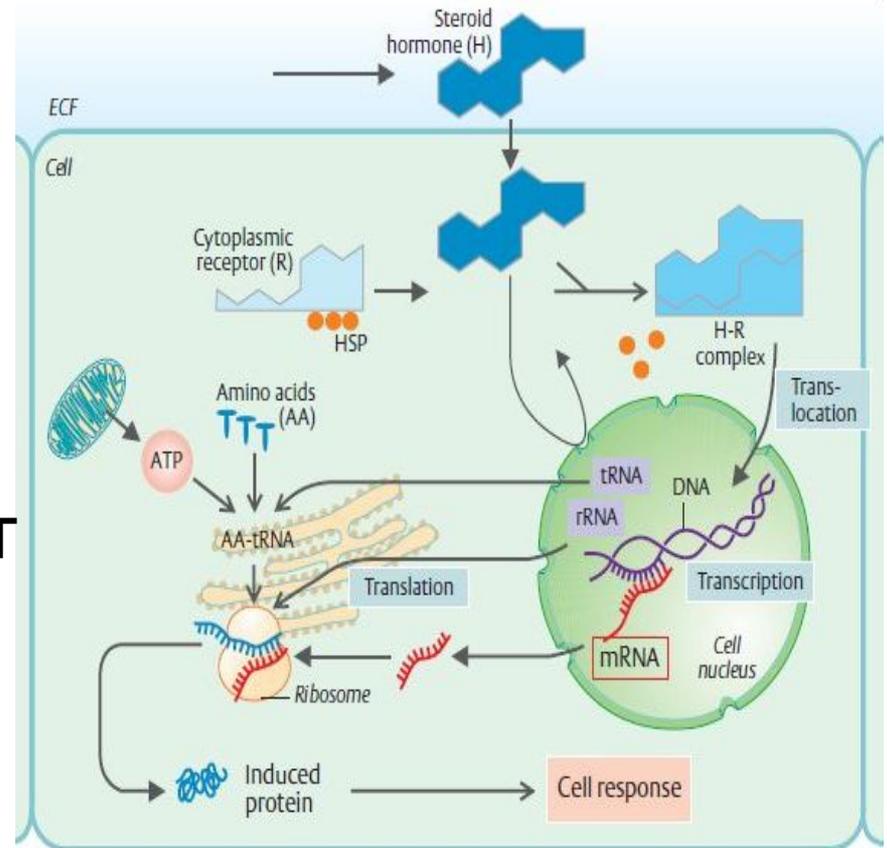
● **ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ:** беклометазон, будесонид,

● **ДЛЯ МЕСТНОГО (ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО) ПРИМЕНЕНИЯ:** бетаметазон



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

ГК соединяются со специфическими внутриклеточными рецепторами и образуют комплекс рецептор-гормон, который транспортируется в ядро клетки и взаимодействует с ДНК, вызывая синтез специфических матричных РНК, способствующих синтезу белка в клетке.



# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

- снижают уровень, распределение, функции Т и В-лимфоцитов и ингибируют фосфолипазу А<sub>2</sub>, т.е. нарушают синтез медиаторов воспаления – простагландинов и лейкотриенов
- стабилизируют мембраны лизосом
- снижают высвобождение гистамина базофилами
- тормозят все три стадии воспаления.

## ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ

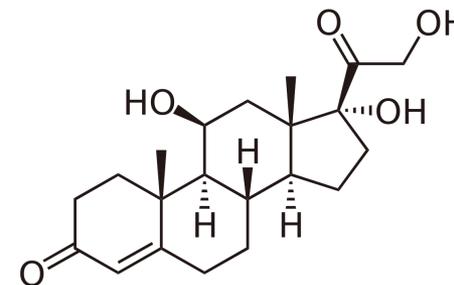
- вызывают депрессию генов интерлейкинов
- подавляют функцию макрофагов
- угнетают клеточный и гуморальный иммунитет

## ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- снижают количество тучных клеток;
- снижают количество рецепторов к IgE на поверхности тучных клеток;
- стабилизируют мембраны тучных клеток;
- ингибируют образование комплекса АГ-АТ

## ПРОТИВОШОКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ

- повышают АД за счет нарушения экстранейронального захвата (захвата тканями) катехоламинов – адреналина и норадреналина.



# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Заместительная терапия
- Аутоиммунные заболевания
- Базисная терапия бронхиальной астмы
- Кожные проявления ГЗТ (экзема, псориаз)
- Реакция отторжения при пересадки органов и тканей
- Противошоковая терапия

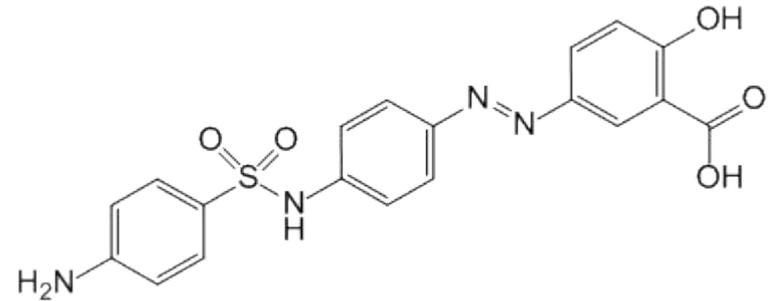
# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- При ингаляционном введении развивается кандидоз ротовой полости
- Вторичная инфекция
- Атрофия коры надпочечников
- Кушингоидный синдром
- Ульцерогенное действие
- Остеопороз
- Отеки и повышение АД
- Стрии
- Стероидный диабет



# СУЛЬФАСАЛАЗИН

- Ингибирует пролиферацию В-лимфоцитов, экспрессию провоспалительных цитокинов, уменьшает системное воспаление и обладает антибактериальным действием.
- Побочные явления: головокружение, рвота, головная боль; при лейкопении прием препарата следует прекратить.



# ПОДАГРА

Это состояние, которое является следствием неадекватного метаболизма мочевой кислоты:

- нарушение выведения мочевой кислоты
- избыточная продукция мочевой кислоты
- отложение кристаллов мочевой кислоты в суставах и тканях, что сопровождается болевым синдромом



# АНТИПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

## **ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ:**

**КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПА**

**ПОДАГРЫ:** Колхицин, НПВС,  
кортикостероиды,

**ПРОФИЛАКТИКА НОВЫХ**

**ПОДАГРИЧЕСКИХ ЭПИЗОДОВ:**

урикозурические агенты, аллопуринол,  
фебуксостат

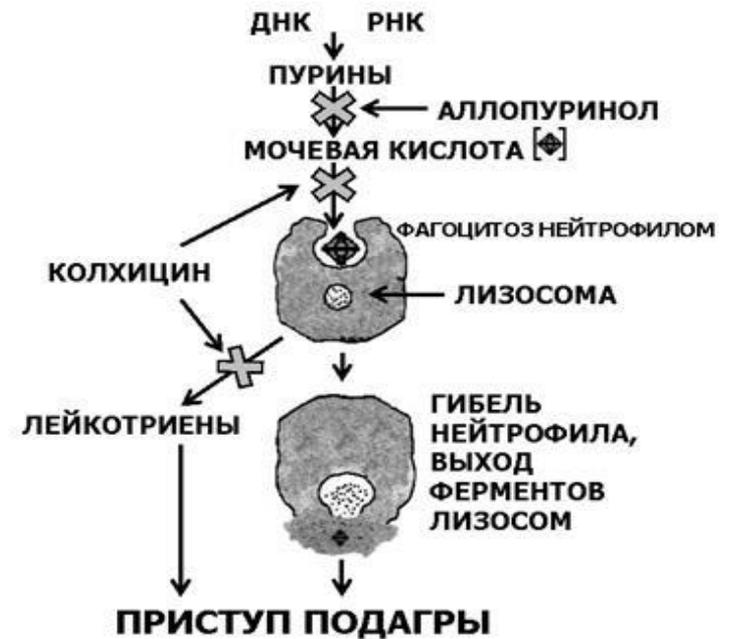
## **КЛАССИФИКАЦИЯ:**

1. Алколоиды колхикума: колхицин
2. Нестероидные противовоспалительные препараты: напроксен, индометацин, ибупрофен
3. Урикозурические средства: пробенецид, сульфинпиразон
4. Ингибиторы синтеза уратов: аллопуринол
5. Фебуксостат



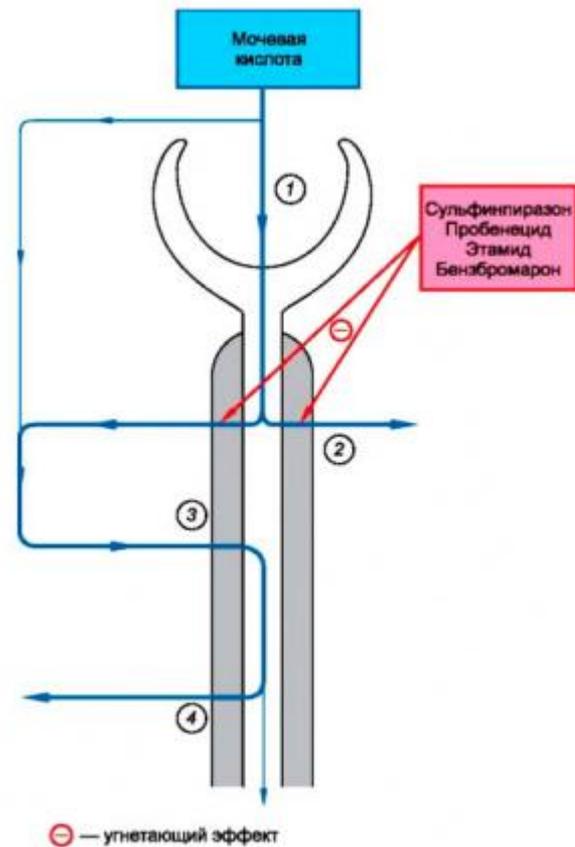
# КОЛХИЦИН

- Ингибирует полимеризацию тубулина и образования микротрубочек, лишая нейтрофильные лейкоциты способности к передвижению.
- Снимает боль и воспаление подагрического артрита через 12-24 часа.
- Побочные эффекты: потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея угнетение кроветворения.



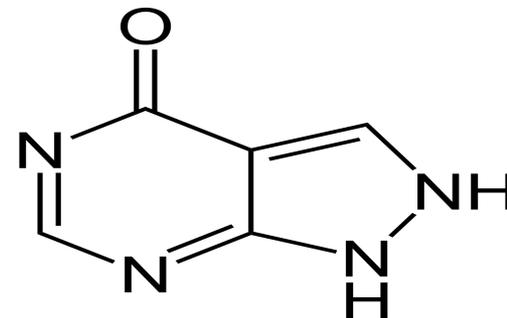
# УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- В больших дозах угнетают реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах, что повышает ее выведение с мочой.
- Побочные явления: желудочно-кишечные расстройства, сыпь, нефротический синдром (пробенецид), апластическая анемия.



# АЛЛОПУРИНОЛ

- Стандарт терапии в межприступном периоде.
- Снижает общую нагрузку организма на мочевую кислоту.
- Ингибирует ксантиноксидазу, что препятствует образованию из гипоксантина и ксантина мочевой кислоты. На фоне действия аллопуринола с мочой вместо мочевой кислоты выделяются более легко растворимые гипоксантин и ксантин.
- Побочные эффекты: кожные аллергические реакции, диспепсические нарушения, сонливость, головная боль, обострения подагры, угнетение лейкопоэза, апластическая анемия.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЛЛОПУРИНОЛА

Ингибирование ксантиноксидазы



Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче

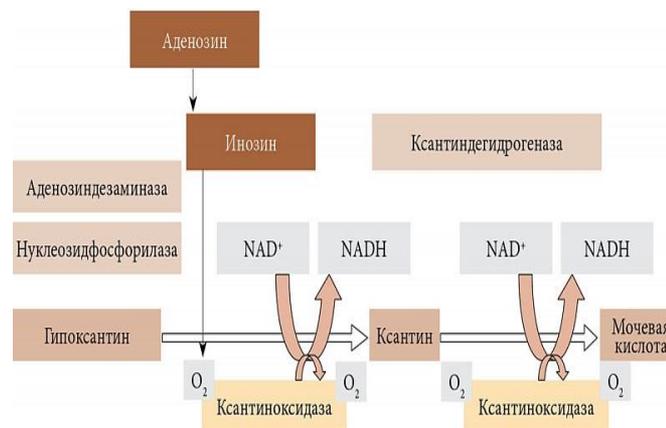
Увеличение секреции ксантина и гипоксантина с мочой

MyShared



# ФЕБУКСОСТАТ

- Первый непуринный ингибитор ксантиноксидазы.
- Безопасен при почечной недостаточности, т.к. метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.
- Избирательно блокирует ксантиноксидазу, не влияя на другие компоненты обмена пуринов/пиримидинов.
- Побочные эффекты: повышение содержания ферментов печени в плазме, головокружение, миозиты, тахикардия.



Примечание. NAD<sup>+</sup> (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида, NADH – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида.



A pair of glasses with a red ribbon tied around the bridge. The glasses are slightly out of focus, and the background is a soft, light blue gradient. The text is overlaid in the center of the image.

**БЛАГОДАРЮ ЗА  
ВНИМАНИЕ!**