

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА



# Фазы воспалительного процесса и возможные точки приложения ЛС

## Альтеративная фаза

### Выделение медиаторов воспаления:

- **клеточные** (кислородосодержащие радикалы, протеазы, цитокины);
- **метаболиты арахидоновой кислоты**,
- **плазменные** (вазоактивные амины, кинины, элементы системы комплемента, свертывания крови)

Дистрофии, некроз клеток паренхиматозных органов и эпителия, эндотелия сосудов

## Экссудативная фаза (сосудисто-клеточная реакция)

**Сосудистая реакция с экссудацией (жидкая часть) и миграция клеточных элементов**

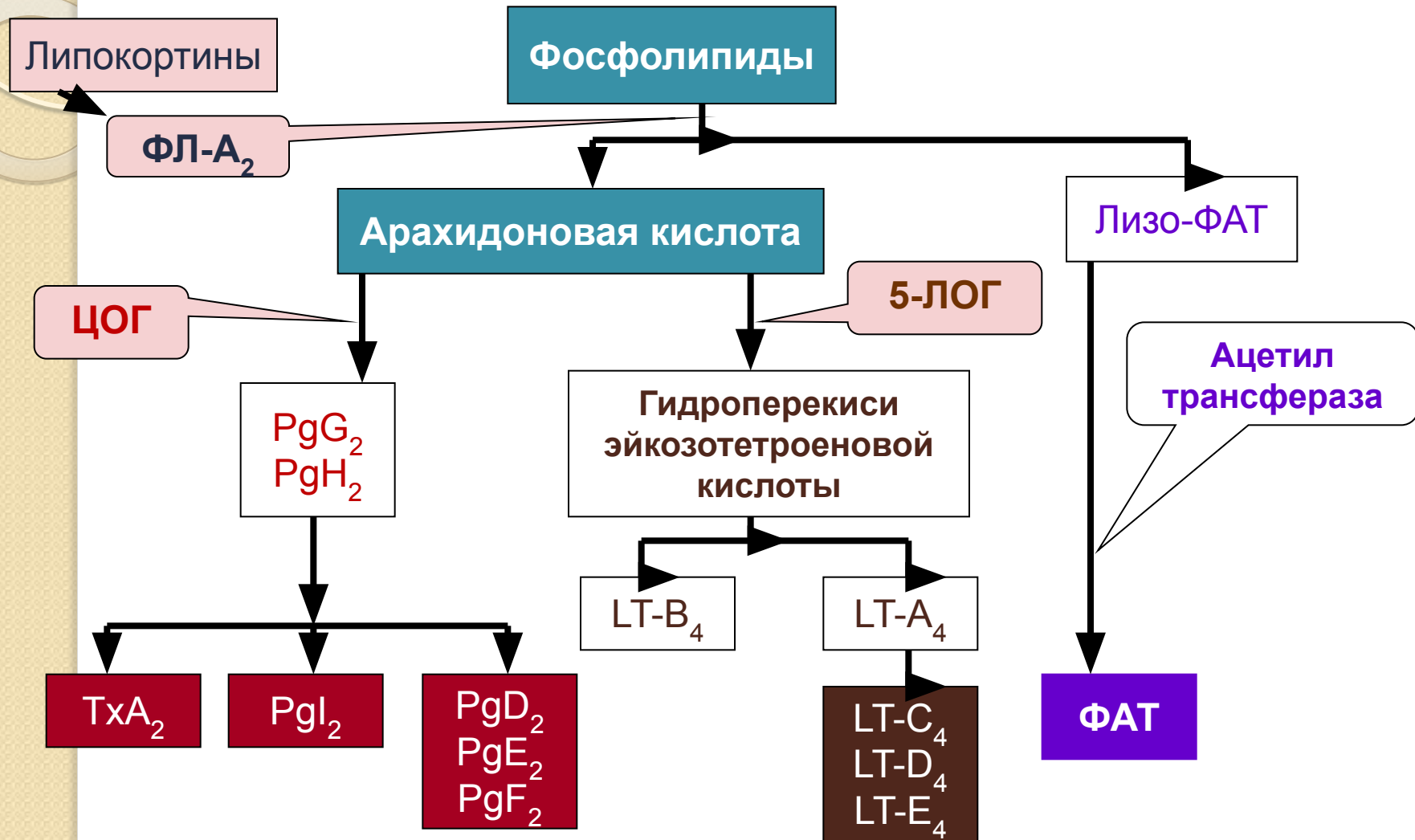
Стаз (венозный, лимфатический), выход лизосомальных ферментов с вторичной деструкцией тканей →

## Пролиферативная фаза (тканевая реакция)

**Пролиферация с последующей репарацией дефекта**

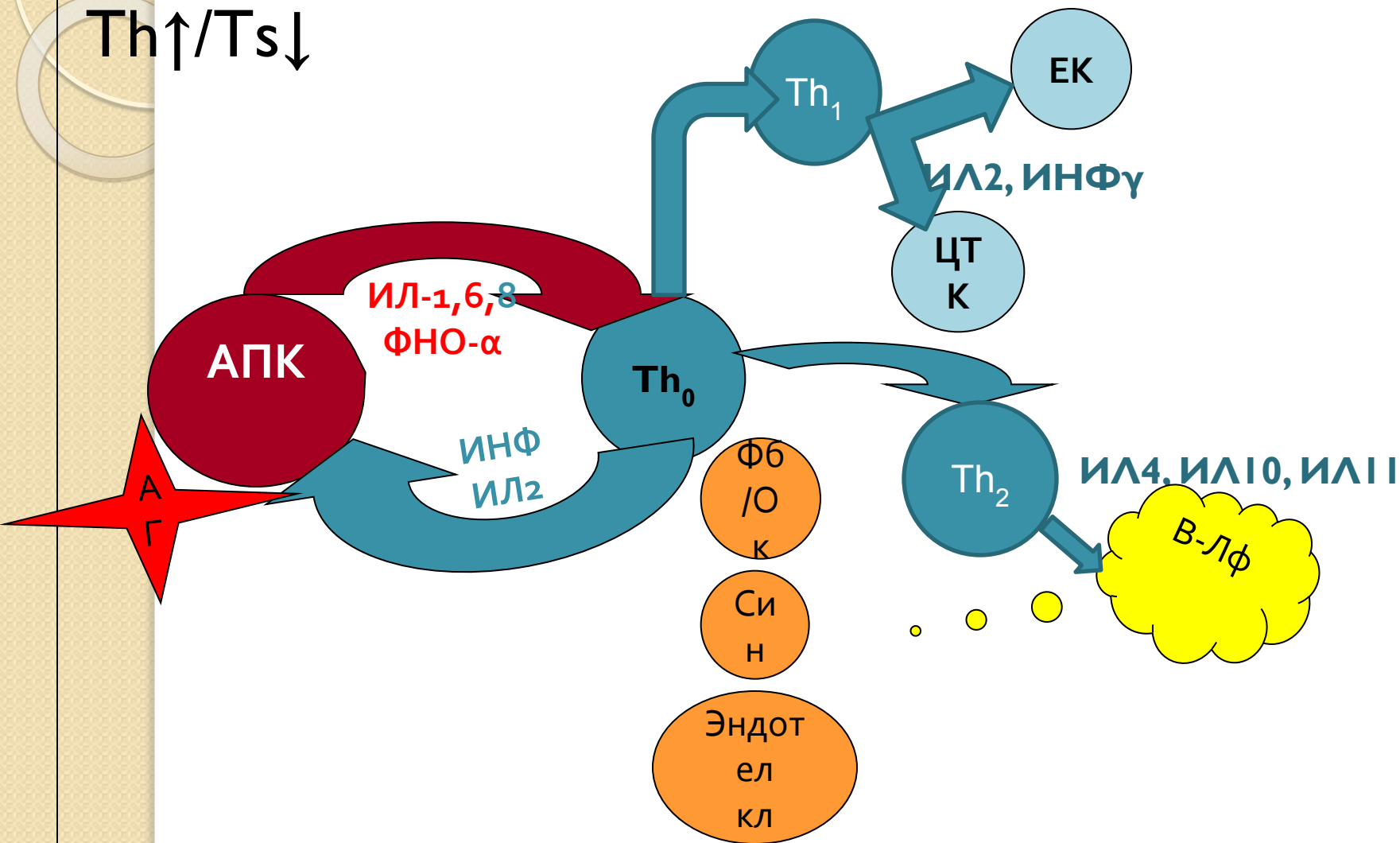
Пролиферация клеток в которой разворачивается процесс воспаления: **СТ** (*интерстициальное*), **эпителиоидных** (*гранулематозное*), клеток железистой ткани (*полипоз*)  
→ ↑ **иммунокомпетентных кл** с высвобождением специфических цитокинов (ИЛ-1,2,6; ФНО; CSF; GF; ИНФ-γ) – **хронизация воспалит-го процесса.**

# Медиаторы воспаления, образуемые из фосфолипидов мембран клеток



# КЛЮЧЕВЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Th↑/Ts↓



# Основные группы противовоспалительных ЛС

Экссудативное	Пролиферативное
<b>Ингибиторы ЦОГ (НПВС)</b>	<b>Нарушающие функции Мф:</b> Препараты золота 4-аминохинолина Антагонисты ФНО- $\alpha$ , блокаторы рецепторов ИЛ-1 блокаторы рецепторов ИЛ-6
<b>Ингибиторы ФАТ р-ов</b> Кетотифен, танакан	
<b>Ингибитор 5-ЛОГ</b> Зилеутон	
<b>Ингибиторы лейкотриеновых р-ов:</b> Зафирлукаст (Аколат), монтелукаст (Сингуляр)	<b>Нарушающие функции В-Лф:</b> МКА к CD20 <sup>+</sup> Лф (Ритуксимаб) Д-пеницилламин (Купренил) <b>Нарушающие функции Т-Лф:</b>
<b>Ингибитор ФЛ-А<sub>2</sub></b> Фенсперид (Эреспал)	<b>Неспецифического действия:</b> цитостатики, салазопрепараты
<b>Стероидные противовоспалительные средства - препараты ГКС гормонов и их синтетические аналоги</b>	

# СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА ЭКССУДАТИВНУЮ ФАЗУ ВОСПАЛЕНИЯ

НЕСТЕРОИДНЫЕ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫ  
Е СРЕДСТВА – НПВС  
(ингибиторы ЦОГ)



# Общие фармакологические эффекты НПВС

(ингибиторов ЦОГ: диоксигеназа, изомераза, редуктаза и др.)

- **Неспецифичность** противовоспалительного действия;
- Сочетание **противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего** действий, *влияние на агрегацию тр.*;
- Относительно хорошая переносимость;
- **Быстрое** развитие эффекта и быстрое выведение из организма;
- **Конкурентное связывание с альбумином** сыворотки крови.



# Классификация НПВС по активности и химической структуре

Химическая группа	Препараты
<b>Кислотные производные</b>	
<b>С выраженной противовоспалительной активностью</b>	
<b>Салицилаты</b>	Кислота ацетилсалициловая (аспирин), лизинмоноацетилсалицилат (аспизол), дифлунизал (долобит) метилсалицилат
<b>Пиразолидины</b>	Фенилбутазон (бутадион)
<b>Производные индолуксусной к-ты</b>	Индометацин (метиндол), сулиндак, этодолак
<b>Производные фенилуксусной к-ты</b>	Диклофенак натрия (вольтарен, ортафен), диклофенак калия (раптен-рапид)
<b>Оксикамы (эноловой к-ты)</b>	Пироксикам, лорноксикам (ксефокам), теноксикам, мелоксикам (мовалис)
<b>С умеренной противовоспалительной активностью</b>	
<b>Производные пропионовой кислоты</b>	Ибупрофен (Бруфен, нурофен) напроксен (Напросин), кетопрофен
<b>Производные анраниловой кислоты</b>	Кислота мефенамовая, кислота флуфенамовая



# Классификация НПВС по активности и химической структуре (продолжение)

Химическая группа	Препараты
<b>НПВС с выраженной противовоспалительной активностью</b>	
<b>Некислотные производные</b>	
<b>Алканоны</b>	<b>Набуметон</b> (релафен)
<b>Производные сульфонамида</b>	<b>Нимесулид</b> (нимесил, найз) <i>Коксибы:</i> <b>Целекоксиб</b> (целебрекс), <b>рофекоксиб</b> (виокс)

## Классификация НПВС по активности и химической структуре (продолжение)

НПВС со слабой противовоспалительной активностью  
= **анальгетики-антипиретики**

<b>Химическая группа</b>	<b>Препараты</b>
Пиразолоны	Метамизол ( <i>анальгин</i> ), аминофеназон ( <i>амидопирин</i> )
Производные пара-аминофенола	Фенацетин, <i>парацетамол</i> , ( <i>перфалган, панадол, эффералган, калпол</i> )
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак (кеторол) ТОЛМЕТИН

# ЦОГ<sub>2</sub> – индуцибельная образует ПГ, которые

- ↑ действие других медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина);
  - ↑ выход ферментов лизосом;
  - Активируют металлопротеиназы;
  - Участвуют в неоангиогенезе;
  - Стимулируют апоптоз нейронов;
  - ↑ фагоцитарную активность микроглии с последующей гибелью нейронов при болезни Альцгеймера;
  - ↑ мутагенез - являются фактором риска аденокарциномы молочных желез, желудка и прямой кишки;
- 
- Контроль репродуктивной функции
  - Костное ремоделирование (апоптоз хр. тк-ни)

**ЦОГ<sub>1</sub>** – конституциональная образует ПГ,  
которые контролируют

- гастрцитопротекцию,
- почечный кровоток, клубочковую фильтрацию,
- выведение Na<sup>+</sup> и воды,
- функцию тромбоцитов (адгезия, агрегация)
- активацию макрофагов
- Вырабатывается синовиальной оболочкой у больных РА

**ЦОГ<sub>3</sub>** - образует ноцицептивный  
нейротрасмиттер спинно-мозговой  
жидкости и таламуса

- центральная гипералгезия
- теплопродукция

# Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм ЦОГ-1/ЦОГ-2

Активность в плане блокирования ЦОГ <sub>1</sub> /ЦОГ <sub>2</sub>	Препараты ( коэффициент ЦОГ <sub>1</sub> /ЦОГ <sub>2</sub> )
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	АСК (166), Индометацин (107) Пироксикам (150-33) Ибупрофен (15)
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак (0,7-2,2) Флурбипрофен (1,3) Напроксен (0,6)
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ <sub>1</sub> и ЦОГ <sub>2</sub>	Лорноксикам (1,0)
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Нимесулид (0,2) Мелоксикам (0,33-0,8) Этодолак, Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб (0,001) Рофекоксиб (0,0001)
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-3	<i>Парацетамол</i>

# Противовоспалительное действие НПВС (через 10-14 дней в высоких дозах!)

**Механизм:** ингибирование ЦОГ →

1. ↓ синтеза  $\text{TxA}_2$ ,  $\text{Pgf}_2$ ,  $\text{Pge}_2$  и  $\text{Pgl}_2$ , (в умеренных дозах);
2. ↓ функций нейтрофилов (в больших дозах).

**Эффекты:**

- АО эффект НПВС обусловлен ↓ эндопероксидов ( $\text{Pgg}_2$  и  $\text{Pgh}_2$ );
- ↓ перекисного окисления липидов (НПВС связываясь с SH- группами цистеина мембр. белка → ↓ вход  $\text{Ca}^{2+}$  и тормозят ПОЛ в клеточных и субклеточных мембранах);  
→ стабилизация мембран:
  - лизосомальных → ↓ выхода ферментов и ↓ повреждение клеточных структур);
  - ТК → ↓ дегрануляцию ТК и выход из них

# Противовоспалительное действие НПВС связано с: (продолжение)

- ↓ образования макроэргов в процессах окислительного фосфорилирования и гликолиза → ↓ энергообеспечения;
- Антагонизм с медиаторами воспаления:
  - ↓ акт-ть ферментов участвующих в синтезе гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов → ↓ секреции хемокинов
  - блокируют рецепторы гистамина и серотонина
- ↓ синтеза и экспрессии молекул клеточной адгезии → ↓ локомоторной функции лейкоцитов;
- ↓ адгезии тромбоцитов и нейтрофилов → ↓ высвобождения из них провоспалительных факторов;



# Влияние НПВС на процессы пролиферации

1. Снижают активность фибробластов (синтез коллагена):
2. Нарушают энергообеспечение пролиферативных процессов

# Анальгезирующий эффект (через 20-40 мин в умеренных дозах при слабых и умеренных болях, локализованных в опорно-двигательном аппарате, головные, зубные, травматические)

**Локальный эффект:** Метилсалицилат (Пикарил-линимент, реоневрол), салициловая кислота (Випросал, камфоцин) и др.;

↑ образования NO, активация ГЦ-азы, активности  $K^+$ -каналов



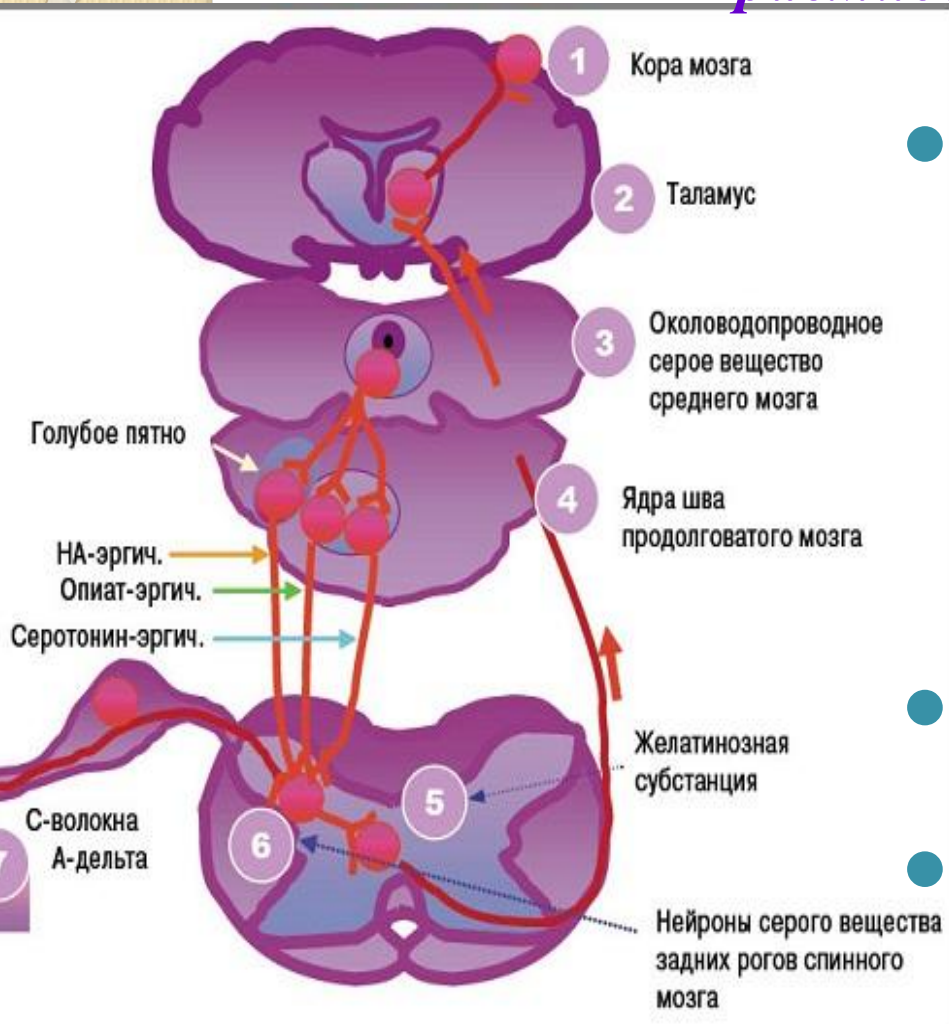
**Системный эффект:**

**Периферический компонент (трансдукция):**

- стабилизируя мембраны → ↓ число активных р-ов;
- ↑ порог болевой чувствительности рецепторов;
- ↓ активность протеолитических ферментов;
- **Ограничение экссудации (через 5-7 сут)** с последующим ↓ сдавливания болевых окончаний экссудатом.

# ЭФФЕКТ

## Центральный компонент (модуляция, центральная трансмиссия)



Уменьшение образования  $Pg-E_2$  в структурах спинного и головного мозга;

- ↓ проведение болевых импульсов по ноцицептивным проводящим путям спинного мозга:
  - ↓ деполяризацию мембран посредством угнетения ионных каналов и/или изменяют конфигурации G-протеина).
  - Контролируют уровень 5-НТ, НА, триптофана, субстанции Р и др. нейротрансмиттеров;
- ↑ блокаду NMDA рецепторов глутаминовой кислоты
- ↑ освобождение эндорфинов и ↑ тормозящее влияние околотоводпроводного серого вещества на трансмиссию ноцицептивной импульсации;

# Жаропонижающий эффект (через 20-40 мин в умеренных дозах)



## Периферический компонент

- ↓ синтез фагоцитами эндогенных пирогенов (ИЛ-1,6, ФНО- $\alpha$  и др).
- Расширяют сосуды кожи, ↑ потоотделение → ↑ теплоотдачу.

## Центральный компонент

Ингибируя ЦОГ, ↓ синтез P<sub>g</sub>-E<sub>1</sub> и P<sub>g</sub>-F<sub>2</sub>, НА и 5-НТ в ЦНС и восстанавливают

- чувствительность гипоталамических центров терморегуляции → равновесие центров теплопродукции и теплоотдачи в нейронах преоптической области гипоталамуса.

# Антиагрегационный эффект ТхА<sub>2</sub>/Pgi<sub>2</sub>

Ингибируя

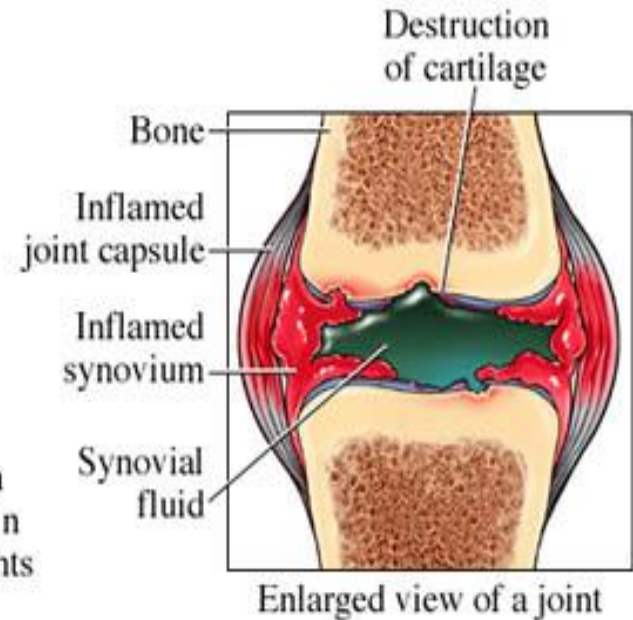
- ЦОГ<sub>1</sub> в тромбоцитах → ↓ синтез ТхА<sub>2</sub>.
- ЦОГ<sub>2</sub> нарушают синтез Pgi<sub>2</sub> → Селективные ингибиторы не обладают антиагрегационным эффектом!

## Иммunosuppressивный эффект опосредованный (через 3 мес)

- Затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с АГ
- ↓ расщепление плохо растворимых АГ
- ↓ синтез цитокинов (ИЛ-1,6,8, ИНФ-γ, ФНО-α), РФ, компонента и молекул адгезии.

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

- заболевания опорно-двигательного аппарата, ревматические и неревматические.
- Его травматические повреждения



- Неврологические заболевания воспалительной и травматической природы (миалгии, невралгии)



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

- Болевые синдромы (головная, зубная боли, болевой синдром спастического генеза и др.)
- Лихорадка
- Первичная дисменорея (индометацин, теноксикам)
- Профилактика артериальных тромбозов и ретромбозов (АСК).
- Ускорение закрытия артериального протока.
- Урикозурическое действие (фенилбутазон, индометацин)
- Антиканцерогенное, антиангиогенное действия (селективные ингибиторы ЦОГ<sub>2</sub>)



# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ



1. «Молчашие» гастропатии: язвы с ЖК кровотечениями,
2. риск рака желудка (амидопирин, анальгин - образование канцерогенных соединений)

- с малой вероятностью: метамизол натрий < диклофенак < амидопирин < ибупрофен.
- Со средней: бутадион < напроксен < пироксикам.
- С большой : индометацин < ацетилсалициловая кислота.

## ПГ в слизистой желудка регулируют:

- цитопротекцию: состав фосфолипидов, гликопротеинов, гликолипидов эпителиальных клеток;
- микроциркуляцию;
- карбоангидразный механизм секреции HCl

Снижение содержания ПГ в слизистой желудка сопровождается:

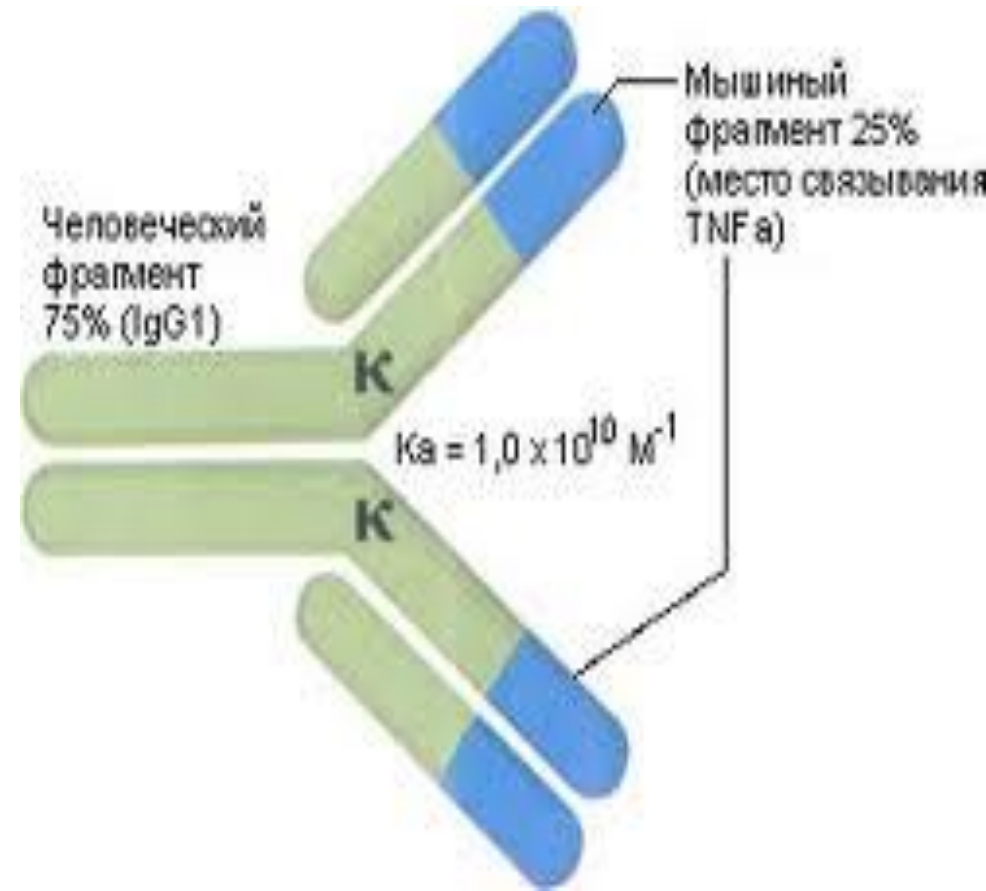
- а) повышением кислотности и переваривающей способности желудочного сока;
- б) дезорганизацией желудочного «сурфактанта»

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

1. Гематологические нарушения - цитопении: агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения.
2. Кожные реакции - любые.
3. Нефропатии: полиурия, как проявления тубуло-интерстициального нефрита ; ↓ клубочковой фильтрации с задержкой жидкости → отеки, ↑ АД
4. Поражение печени.
5. Психические и неврологические нарушения: заторможенность, сонливость, головная боль, депрессия
6. Пролонгация беременности и замедление родов  $PgF_2$  и  $PgE_2$
7. Идиосинкразия «аспириновая астма», ангионевротический отек, анафилактический шок, синдром Рея – гепатогенная энцефалопатия (аспирин): нарушается в митохондриях  $\beta$ -окисление ЖК, ↑ аммиак и др. продукты → токсическое д-е на мозг

# СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ ФАЗУ ВОСПАЛЕНИЯ

## БАЗИСНЫЕ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА



# Общие фармакологические эффекты базисных средств

- Влияние на воспалительный процесс, опосредованное через патогенетические факторы иммунного звена воспаления (иммуносупрессия);
- ↓ пролиферацию синовиоцитов и Фб
- ↓ развитие костных эрозий и деструкцию хрящей суставов;
- Медленное развитие терапевтического эффекта (латентный период не менее 1-3 мес);
- Длительное сохранение признаков улучшения (несколько месяцев после отмены).

# Базисные противовоспалительные средства (классификация)

Нарушающие функции макрофагов:

- **Препараты золота:**

ауранофин (*триэтилфосфин золота*),  
ауротиомалат натрия (тауредон) и кризанол.

- **Производные-4 аминохинолина:**

Хлорохин (делагил, хингамин),  
гидроксихлорохин (плаквенил).

- **Анти ФНО- $\alpha$ :**

**МКА:** Инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб  
(хумира), голимумаб

**Блокаторы рецепторов:** : Этанерсепт, онерсепт

- **Блокатор рецепторов ИЛ-1:** Анакинра (кинерет)

- **↓ синтез ИЛ-1:** Диацереин (артрокер)

- **Блокатор рецепторов ИЛ-6:** Тоцилизумаб (актемра)

# Базисные противовоспалительные средства

## Нарушающие преимущественно функции

### В-лимфоцитов:

- **МКА к CD20<sup>+</sup>**: Ритуксимаб (мабтера, ритуксан)
- **Производное пенициллина** Пеницилламин (купренил).

**Т-лимфоцитов:** Абатацепт предотвращает взаимодействие CD80 CD86 р-ры АПК с CD28 р-ми Т-Лф

### Неспецифические ингибиторы:

- **Цитостатики:** Лефлуномид (арава), циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн.
- **Салазосульфаниламиды:** Салазопиридазин, салазосульфапиридин.



# ПРЕПАРАТЫ СОЛЕЙ ЗОЛОТА

## Механизм действия

- Связываются с HLA-DR рецепторами Мф → изменяют их функции



## Эффекты:

- ↓ захват АГ и высвобождение ИЛ-1, 6 и ФНО-α Мф → ↓ митогенез Лф и продукцию Ig (РФ) В-Лф;
- ↓ активность и высвобождение лизосом. ферментов;
- ↓ C<sub>3</sub> компонента комплемента и активацию Нф, МоН/Мф;
- ↓ разрушение хряща, образование костных эрозий

## Нежелательные эффекты:

- Аллергические реакции (кожные высыпания, конъюнктивит)
- Эксфолиативный дерматит и некролизис.
- Протеинурия и нефротический синдром/энтероколиты
- Цитопения



# ПРЕПАРАТЫ ХИНОЛИНОВОГО РЯДА

## Фармакодинамика.

Подавляют активность нуклеиновых кислот иммунокомпетентных клеток, преимущественно Мф:

- Нарушают процесс расщепления и презентации АГ
- ↓ продукцию ИЛ-1 → ↓ активацию Лф
- Угнетают хемотаксис лейкоцитов
- Стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны
- Изменяют активность ряда ферментов

## Нежелательные эффекты

- ↓ секреции желудочного сока
- Кератопатия, ретинопатия
- Цитопения, миопатия,
- Гипогликемия

## Показания

- Ревматоидный ювенильный артрит,
- Системная красная волчанка,
- Заболевания кожи, вызванные или усугублённые солнечным светом,



# Антагонисты ФНО-α

**МКА:** Инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб (хумпра)

**Блокаторы рецепторов:** Этанерсепт, онерсепт

Механизм - образует устойчивое соединение с растворимой и трансмембранной формами человеческого ФНО-альфа - **активация комплемента и  $Vc1_2 \rightarrow$  апоптоз**

Эффекты - **угнетают**

- Синтез провоспалительных цитокинов
- Активность коллагеназы, др. металлопротеиназ
- Резорбцию костной ткани
- Ангиогенез
- Пролиферацию фибробластов

Нежелательные реакции:

- Лихорадка
- Головная боль
- Сыпь уртикарная
- Активация старых очагов туберкулеза



# Д-ПЕНИЦИЛЛАМИН

## Фармакодинамика

### Образуя комплексные соединения с Fe, Cu

- ↓ их каталитическую активность → антиоксидантное действие
- ↓ продукцию Ig В-Лф → ↓ титры РФ и ЦИК
- ↓ образование АГ коллагеновой структуры
- Изменяет соотношение водорастворимого и фибриллярного коллагена

## Нежелательные эффекты

- Подавляет заживление ран
- Цитопении
- Анорексия, тошнота, потеря вкуса
- Гиперплазия молочных желез
- Аллопеция, протеинурия
- Психические нарушения

## Показания

- Болезнь Вильсона-Кановалова
- Ревматоидные заболевания

# СУЛЬФАПРЕПАРАТЫ

(сульфаниламидный препарат + 5-аминосалициловая кислота)

## Фармакодинамика

- ↓ метаболизм арахидоновой кислоты по ЦОГ- и ЛОГ- путям
- ↓ синтез ФАТ
- ↓ образование ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , ИЛ-2
- ↓ основные функции Нф

## Нежелательные эффекты

- Диспепсические расстройства, интерстициальный нефрит
- Аллергические реакции
- Гемолитическая анемия

## Показания

- неспецифический язвенный колит;
- болезнь Крона;
- ревматоидный артрит;
- алопеция

# ЦИТОСТАТИКИ

## Фармакодинамика

Нарушают синтез нуклеиновых кислот в иммуннокомпетентных клетках, Фб, Хц, синовиальных клетках.

## Нежелательные эффекты

- Цитопении
- Диспепсические явления, ulcerогенное действие
- Аллопеция
- Органотоксичность
- Мутагенез, канцерогенез, тератогенность

## Механизм антипролиферативного действия ЛЕФЛУНОМИДА (арава) :

**Ингибирует de novo синтез пиримидиновых нуклеотидов лимфоцитов:**



1. ↓ дигидрооротатдегидрогеназу → ↓ факторы активирующие транскрипцию, регулирующие синтез провоспалительных медиаторов → ↓ пролиферацию Т-Лф
2. ↓ экспрессию рецепторов к ИЛ-2 и ядерных АГ (маркеров пролиферации)



# **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБЕ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ**

**СТЕРОИДНЫЕ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА**



# **Препараты глюкокортикостероидов**

(кортизон, гидрокортизон и их синтетические аналоги - преднизолон, дексаметазон и др.)

Высокоэффективны при любом типе воспаления независимо от его причины, угнетают и ранние, и поздние проявления воспаления

## **Механизм**

Изменяют функциональную активность гистонов, экспрессию генетической информации в иммунокомпетентных клетках

# Противовоспалительные эффекты ГКС физиологических концентраций

1. Модулируют селекцию  $Th_1 / Th_2$
2. Регулируют секрецию цитокинов и :
  - ↓  $Th_1$ -тип иммунного ответа (ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ )
  - ↑ Стимулируют  $Th_2$ -тип иммунного ответа (ИЛ-4)

# Эффекты фармакологических концентраций в отношении ранних проявлений воспаления

- ↑ синтез липокортина → ↓ ФЛ-А<sub>2</sub>;
- ↓ экспрессию гена ЦОГ<sub>2</sub>;
- ↓ продукцию медиаторов воспаления: ФАТ, ЛТ, простагландины, гистамин, брадикинин;
- ↓ проницаемость сосудов и ↑ их тонус → ↓ экссудацию
- ↓ экспрессию ELAM-1 и ICAM-1;
- ↓ пролиферацию и рекрутирование воспалительных кл-ок
- Изменяют функциональную активность ЛК, ЭК - ↓ хемотаксис и бактерицидность фагоцитов, секрецию ими нейтральных протеаз, не влияя на их фагоцитарную активность
- ↓ активацию и синтез компонентов комплемента, металлопротеиназ

# ЭФФЕКТЫ

## В ОТНОШЕНИИ ПОЗДНИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВОСПАЛЕНИЯ

- ↓ распознавание АГ,
- ↓ активацию Лф и АПК, ↓ рециркуляцию Лф
- ↓ пролиферацию иммунокомпетентных клеток, дифференцировку Т- и В-лимфоцитов,
- ↓ образование АТ и ЕК,
- ↓ продукцию Лф-х цитокинов и экспрессию цитокиновых рецепторов.
- ↑ апоптоз Т- и В-лимфоцитов
- ↓ пролиферацию фибробластов и процессов грануляции и образования рубцовой ткани
- ↓ скорость заживления ран