



Кафедра фармакологии

Тема: Стероидные и
нестероидные
противовоспалительные
средства



Лектор: д.м.н., доцент Изатова А.Е.

□ Воспаление - сложный процесс, регулируемый многими эндогенными веществами, участвующими в воспалении:

□ тучные клетки


□ полиморфноядерные лейкоциты

□ моноциты/ макрофаги


□ клетки эндотелия

□ Тромбоциты

Они секретируют такие биологически активные вещества: простаноиды, лейкотриены, NO, фактор активирующий тромбоциты (ФАТ; PAF1), гистамин и интерлейкины





Основная направленность действия глюкокортикоидов



- 1. Ингибирование фосфолипазы A₂, контролирующей образование простаноидов
 - Простагландинов, тромбоксана, лейкотриенов и ФАТ
- 




Нестероидные противовоспалительные средства


- 2. Ингибирование циклооксигеназы, регулирующей биосинтез простаноидов
- 


- 
- 3. Блокада простаноидных рецепторов (например, антагонист тромбоксана сулотробан).
 - 4. Блокада 5-липоксигеназы, участвующей в образовании лейкотриенов (зилеутон).

- 
- 5. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст).
 - 6. Блокада рецепторов, с которыми взаимодействует ФАТ (аналоги ФАТ, алпразолам).
- 



Противовоспалительные средства по химическому строению принято подразделять на:

- стероидные
 - нестероидные.
- 




К стероидным
противовоспалительным
средствам относятся
глюкокортикоиды.



Механизм их

противовоспалительного
действия связан с угнетением
фосфолипазы A₂, необходимой
для

- синтеза арахидоновой кислоты

- 
- глюкокортикоиды не оказывают прямого действия на фосфолипазу, а способствуют синтезу и
 - высвобождению группы эндогенных протеинов - липокортинов (синоним - аннексины), которые и ингибируют указанный фермент

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ)


Кора надпочечников продуцирует более
40 стероидов.

Многие из них играют важную
биологическую роль.

- Ряд кортикостероидов жизненно
необходим (гидрокортизон,
кортикостерон, альдостерон

Кортикостероиды подразделяют на 3 группы.


- 1. Глюкокортикоиды
 - Гидрокортизон 11-Дегидрокортикостерон
Кортикостерон
- 2. Минералокортикоиды
 - Альдостерон
 - 11-Дезоксикортикостерон 11-Дезокси-17-оксикортикостерон
- 3. Половые гормоны
 - Андростерон
Андростендион Эстрон Прогестерон





Кортикостероиды синтезируются
из **холестерина**

Биосинтез и выделение
глюкокортикоидов

контролируются в основном АКТГ
передней доли гипофиза



- 
- Продукция минералокортикоидов зависит от общего объема
 - экстрацеллюлярной жидкости и содержания в плазме ионов натрия и калия. Важную роль
 - играет также система ренин-ангиотензин.

- 
- Большая часть кортикостероидов подвергается химическим превращениям в печени, где они образуют конъюгаты с остатками глюкуроновой и серной кислот. Выделяются с мочой

Основные гормоны коры надпочечников, их препараты и синтетические аналоги

Кортикостероиды	Гормоны	Препараты
Глюкокортикоиды	Гидрокортизон Кортикостерон	Препараты естественных гормонов и их эфиров Гидрокортизон Гидрокортизона ацетат
		Синтетические препараты Преднизолон ДексаметазонТриамцинолон Синафлан (флуоцинолонаацетонид) Флуметазона пивалатБеклометазон


Минералокр тикоиды	Альдостерон 11-Дезоксикортико- стерон	Дезоксикортикост ерона ацетат Дезоксикортикост ерона триметилацетат


ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ


Действуют глюкокортикоиды
внутриклеточно.


Они взаимодействуют со
специфическими
рецепторами в цитоплазме клеток.


При этом рецептор «активируется»,
что приводит к его
конформационным изменениям.


- 
- Образовавшийся комплекс «стероид+рецептор» проникает в
 - ядро клетки и, связываясь с ДНК, регулирует транскрипцию определенных генов.
 - Это стимулирует образование специфических иРНК, которые влияют на синтез белков и ферментов.


- 
- Глюкокортикоиды (гидрокортизон и др.) оказывают выраженное и многообразное влияние на
 - обмен веществ. Со стороны углеводного обмена это проявляется повышением содержания
 - глюкозы в крови, что связано с более интенсивным гликонеогенезом в печени


- 
- Утилизация аминокислот для гликонеогенеза приводит к угнетению синтеза белка при
 - сохраненном или несколько ускоренном его катаболизме (возникает отрицательный
 - азотистый баланс).


- 
- Это является одной из причин задержки регенеративных процессов
 - (кроме того, подавляются клеточная пролиферация и фибробластическая функция).
 - У детей нарушается формирование тканей (в том числе костной), замедляется рост.

- 
- Влияние на жировой обмен проявляется перераспределением жира.
 - При систематическом
 - Применении глюкокортикоидов значительные количества жира накапливаются на лице (лунообразное лицо), дорсальной части шеи, плечах.


- 
- Глюкокортикоиды обладают
 - минералокортикоидной активностью: задерживают в организме ионы натрия (увеличивается их реабсорбция в почечных канальцах) и повышают выделение (секрецию) ионов калия.
 - В связи с задержкой ионов натрия возрастают объем плазмы, гидрофильность тканей,


- 
- Повышается артериальное давление
 - Больше выводится ионов кальция (особенно при повышенном содержании его в организме)
 - Возможен остеопороз


- 
- Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное и иммунодепрессивное действие




Противовоспалительный эффект
глюкокортикоидов связан с их
влиянием на образование

- медиаторов воспаления
 - на сосудистый компонент
 - а также на клетки, участвующие
в воспалении.
- 


- 
- Под влиянием глюкокортикоидов суживаются мелкие сосуды и уменьшается
 - экссудация жидкости.


- 
- Сокращается накопление в зоне воспаления лейкоцитов, снижается
 - активность макрофагов и фибробластов. Уменьшается продукция простаноидов,
 - лейкотриенов и фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ).


Последнее обусловлено ингибированием фосфолипазы А






В данном случае стероиды действуют опосредованно. Они индуцируют биосинтез в лейкоцитах


- специальных белков липокортинов (синоним: аннексины), которые и ингибируют указанный фермент
 - Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают экспрессию индуцированной циклооксигеназы (ЦОГ-2).
- 


- 
- Иммунодепрессивный эффект глюкокортикоидов связан с подавлением активности Т- и В-лимфоцитов, уменьшением продукции ряда интерлейкинов и других цитокинов, а также
 - содержания компонента в плазме крови, снижением уровня циркулирующих лимфоцитов и
 - макрофагов, а также с угнетающим влиянием на фактор, ингибирующий миграцию (МИФ).


- 
- При применении препаратов глюкокортикоидов изменяется кроветворение.
 - Характерно уменьшение в крови количества эозинофилов и лимфоцитов. Одновременно возрастает
 - содержание эритроцитов, ретикулоцитов и нейтрофилов

- 
- Могут возникать нарушения высшей нервной деятельности. Проявляется это эйфорией,
 - психомоторным возбуждением, психическими реакциями.
- 


- 
- В качестве лекарственного средства используют естественный гидрокортизон или его эфиры
 - (ацетат, сукцинат).
 - Применяют препараты гидрокортизона парентерально и местно в мазях;
 - внутрь и внутримышечно назначают редко.


- 
- При недостаточности надпочечников и при других
 - экстренных показаниях следует внутривенно вводить водорастворимый препарат
 - гидрокортизона гемисукцинат (сополкорт).


- 
- Преднизолон (дегидрированный аналог гидрокортизона) по противовоспалительной
 - активности превосходит гидрокортизон в 3-4 раза; в несколько меньшей степени, чем
 - гидрокортизон, задерживает в организме ионы натрия





Для внутривенного введения
используют водорастворимый
преднизолона гемисукцинат.


- Выпускается также производное преднизолона метилпреднизолон (метипред).
- 


- 
- Минералокортикоидная активность выражена у него в небольшой степени.
 - Имеются препараты метилпреднизолона пролонгированного действия.


- 
- Метилпреднизолона ацепонат (адвантан) используется местно в виде мазей, крема, эмульсии
 - Он легко проникает через роговой слой кожи.
 - Обладает выраженной
 - противовоспалительной и
 - противоаллергической активностью, значительно превосходящей
 - таковую преднизолона.


- 
- Применяется 1 раз в сутки.
 - Системные эффекты препарата незначительны, так как с кожной поверхности всасывается
 - менее 1%. Кроме того, он быстро инактивируется в печени.
 - Атрофии кожи практически не вызывает или она минимальна, чем существенно отличается от
 - фторсодержащих глюкокортикоидов.


- 
- противовоспалительной и минералокортикоидной
 - активностью у фторсодержащих производных преднизолона - дексаметазона и
 - триамцинолона.
 - Дексаметазон (дексазон) как противовоспалительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона, при этом влияние на водно-солевой обмен минимальное.


- 
- Имеется водорастворимый препарат дексаметазона для
 - внутривенного и внутримышечного введения (дексаметазон-21-фосфата натриевая соль).
 - Сходным с дексаметазоном препаратом является бетаметазон.

- 
- Триамцинолон (полкортолон) как противовоспалительное средство активнее гидрокортизона примерно в 5 раз.
 - На выведение ионов натрия, хлора, калия и воды практически не влияет.
 - Однако триамцинолон может вызывать другие побочные эффекты: атрофию мышц, потерю аппетита, депрессивные состояния.


- 
- Прямым показанием к применению препаратов глюкокортикоидов является острая и
 - хроническая недостаточность надпочечников. Однако наиболее широко их используют в
 - качестве противовоспалительных и противоаллергических средств



- 
- Благодаря этим
 - свойствам глюкокортикоиды с успехом применяют при коллагенозах, ревматизме,
 - воспалительных заболеваниях кожи (экзема и др.), аллергических состояниях (например, при
 - бронхиальной астме, сенной лихорадке), некоторых заболеваниях глаз (ириты, кератиты).


- 
- **назначают** также при лечении острых лейкозов. Нередко в медицинской практике
 - глюкокортикоиды используют при шоке. Иммунодепрессивное действие может быть полезным
 - для подавления иммунных реакций при пересадке органов и тканей.


- 
- Однако большинство отмеченных препаратов всасываются
 - при накожном нанесении и, оказывая резорбтивное действие, вызывают нежелательные
 - побочные эффекты. В связи с этим возникла необходимость в препаратах, плохо всасывающихся при местном применении. Такие глюкокортикоиды были синтезированы.


- Это производные преднизолона, содержащие в своей молекуле по 2 атома фтора, - синафлан
- (флуоцинолонаацетонид) и флуметазонапивалат. Они обладают высокой
- противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью.


- 
- Применяют их
 - только местно в мазях кремах. Они очень мало всасываются через кожу и практически не
 - оказывают резорбтивного действия. Следует, однако, учитывать, что, помимо терапевтического эффекта, такие препараты снижают сопротивляемость кожи и слизистых
 - оболочек и могут быть причиной суперинфекции.


- 
- Поэтому считают рациональным сочетать их
 - с противомикробными средствами, например с неомицином (мази «Синалар-Н», «Локакортен-Н»).
- 


- 
- Для местного применения рекомендован глюкокортикоидный препарат будесонид (апулеин),
 - выпускаемый в виде мази и крема. Всасывание активного вещества из мази происходит
 - медленнее, чем из крема

- 
- В связи с этим местный противовоспалительный эффект
 - сохраняется более продолжительно при использовании препарата на вазелиновой основе.
 - Будесонид применяется также в виде порошка для ингаляций (бенакорт).

- 
- К препаратам глюкокортикоидов, которые практически не оказывают системного действия,
 - относится также беклометазонадипропионат
 - применяющийся в виде ингаляций главным образом при бронхиальной астме и вазомоторном рините (поллинозе). Для ингаляций
 - предназначен также глюкокортикоид флутиказонапропионат (фликсотид), практически не оказывающий системного


- 
- Для ингаляций
 - предназначен также глюкокортикоид флутиказонапропионат (фликсотид), практически не
 - оказывающий системного действия

- 
- Выпускается также в виде порошка в ингаляторе с дозирующим устройством (бекотид,
 - бекодиск, беклофорте).
 - действия (биодоступность при ингаляционном пути введения около 1%).


- 
- Выпускается в виде
 - аэрозоли или мелкодисперсной пудры в ингаляторах с дозирующим устройством. Применяют
 - при бронхиальной астме. Назначают 2 раза в день

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

- Естественными минералокортикоидами являются альдостерон и 11-дезоксикортикостерон.
- Основной минералокортикоид альдостерон по влиянию на обмен электролитов превосходит
- 11-дезоксикортикостерон в 20-30 раз.


- 
- Альдостерон аналогично глюкокортикоидам
 - связывается с рецепторами, которые локализуются внутриклеточно. Главным проявлением
 - физиологической активности минералокортикоидов является влияние на водно-солевой обмен.


-


- 
- Воздействуя на дистальные отделы нефрона, минералокортикоиды повышают
 - обратное всасывание ионов натрия и изоосмотических количеств воды

Одновременно

- повышается секреция ионов калия
- 

- 
- Углеводный обмен
минералокортикоиды изменяют
незначительно.
Противовоспалительные и
 - противоаллергические свойства у них
отсутствуют.

- 
- Применяют минералокортикоиды при хронической недостаточности коры надпочечников (в том числе при болезни Аддисона), при миастении, адинамии, так
 - как они повышают тонус и работоспособность мышц.
 - Побочные эффекты связаны с чрезмерной задержкой в организме ионов натрия и воды.
 - Появляются отеки, пастозность тканей, асцит

- 
- Повышается артериальное давление
 - В тяжелых случаях может развиваться левожелудочковая недостаточность с отеком легких.

НЕСТЕРОИДНЫЕ СРЕДСТВА

- К нестероидным соединениям, обладающим противовоспалительной активностью, относятся вещества, оказывающие ингибирующее влияние на циклооксигеназу и таким путем снижающие биосинтез простаноидов (простагландинов и тромбоксана).

Нестероидные противовоспалительные средства

Классификация:

- I. Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы-1 и -2 (ЦОГ-1 + ЦОГ-2)
- Производные салициловой (орто-оксибензойной) кислоты
- Кислота ацетилсалициловая

- Производные антраниловой (орто-аминобензойной) кислоты
- Кислота мефенамовая Кислота флуфенамовая
- Производные индолуксусной кислоты
- Индометацин
- Производные фенилуксусной кислоты
- Диклофенак-натрий


- 
- Производные фенилпропионовой кислоты
 - Ибупрофен

- Производные фенилпропионовой кислоты
- Ибупрофен

- 
- Производные нафтилпропионовой кислоты
 - Напроксен

Оксикамы

- Пироксикам Лорноксикам



- II. Избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)

- Целекоксиб Рофекоксиб

Нестероидные


противовоспалительные средства


оказывают:

- противовоспалительное
- анальгетическое
- жаропонижающее действие





Механизм противовоспалительного действия связывают


- с их ингибирующим влиянием на фермент циклооксигеназу, необходимую для синтеза
 - циклических эндопероксидов.
- 

- 
- В результате уменьшается продукция простаноидов
 - Это приводит к снижению таких проявлений воспаления:
 - гиперемия, отек, боль.

- Механизм анальгетического действия связан с угнетающим влиянием этой группы веществ на
- синтез простагландинов (в результате ингибирования фермента циклооксигеназы

- 
- Простагландины вызывают гиперальгезию - повышают чувствительность -
 - ноцицепторов к химическим и механическим стимулам


- 
- Поэтому угнетение синтеза простагландинов предупреждает развитие гиперальгезии.
 - Порог чувствительности к болевым стимулам при этом повышается.


- 
- С уменьшением отека, инфильтрации тканей снижается
 - давление на рецепторные окончания, что способствует ослаблению болевых ощущений


Кеторолак.


Является производным гетероарилуксусной кислоты.


- Из ингибиторов периферической циклооксигеназы он наиболее эффективен как
- болеутоляющее средство и в этом отношении сопоставим с опиоидными анальгетиками.


- 
- Однако противовоспалительное действие выражено у него в небольшой степени. Оказывает:
 - жаропонижающее и антиагрегантное действие.
 - Биодоступность при энтеральном
 - введении 80-100%.


- 
- Применяется для подавления боли в послеоперационном периоде, при
 - опухолях, травмах, при родах, почечной колике.
 - Вводят внутрь и внутримышечно через 4-6 ч.


- 
- При длительном применении выражено отрицательное влияние на желудочно-кишечный
 - тракт (изъязвление слизистой оболочки) и почки. В связи с этим в ряде стран Европы
 - использование препарата прекращено.


- 
- Нестероидные противовоспалительные средства характеризуются жаропонижающим эффектом.
 - Последний также связан с нарушением синтеза простагландинов, что проявляется
 - уменьшением их пирогенного действия на центр терморегуляции, расположенный в
 - гипоталамусе.


- 
- Особенно активным пирогеном является простагландин E₁
 - Снижение температуры тела происходит вследствие увеличения теплоотдачи (расширяются
 - сосуды кожи, возрастает потоотделение)


- 
- При нормотермии они практически не изменяют температуру тела.


- 
- Типичными представителями этой группы являются производные салициловой
 - кислоты (салицилаты)
 - Из них наиболее часто используют кислоту ацетилсалициловую
 - (аспирин).


- 
- Салицилаты оказывают болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие.


- 
- Они влияют на функции многих систем и органов.
 - В частности, стимулируют дыхание, что особенно четко проявляется при их введении в больших дозах.



- 
- Объясняется это прямым возбуждением центра дыхания, а также повышенным образованием в тканях угольной кислоты
 - Увеличение частоты и амплитуды дыхания может приводить к
 - респираторному алкалозу.


- 
- На сердечно-сосудистую
 - систему салицилаты влияют мало. Лишь в высоких дозах они оказывают некоторое прямое
 - сосудорасширяющее действие.
 - Салицилаты могут влиять на печень, усиливая отделение желчи
 - Выделительную функцию
 - почек они в целом не нарушают, угнетается лишь реабсорбция уратов и фосфатов


- 
- Салицилаты оказывают влияние на обмен веществ. При введении их в больших дозах
 - наблюдаются уменьшение синтеза и увеличение распада аминокислот, белков и жирных кислот.


- 
- При введении внутрь салицилаты всасываются частично в желудке, но в основном в тонкой
 - кишке. Абсорбируются быстро и полно. Метилсалицилат хорошо всасывается с кожной поверхности


- 
- Легко проникают салицилаты через тканевые барьеры. Более половины их
 - связывается с белками крови.
Химические превращения салицилатов происходят главным образом в печени


- 
- Образующиеся конъюгаты и неизменные соединения выделяются
 - почками.
- 


- 
- Применяют салицилаты в качестве противовоспалительных средств при лечении острых и
 - хронических ревматических заболеваний, а также как анальгетические средства при
 - невралгии, миалгии, суставных болях.


- 
- Побочные эффекты при назначении салицилатов проявляются преимущественно
 - диспепсическими явлениями. Так, довольно часты тошнота и рвота


- 
- Объясняется это в
 - основном центральным влиянием веществ (на хеморецепторы пусковой зоны рвотного центра) и частично раздражением слизистой оболочки желудка.


- 
- При систематическом приеме кислоты ацетилсалициловой эти явления
 - возникают в значительном проценте случаев. Кроме того, у ряда больных отмечаются звон в ушах, ослабление слуха, аллергические реакции (ангионевротический отек, кожные
 - высыпания, бронхоспазм и др.); в отдельных случаях бывает идиосинкразия к салицилатам.


- 
- Кроме того, у ряда больных отмечаются звон в ушах, ослабление слуха, аллергические реакции (ангионевротический отек, кожные высыпания, бронхоспазм и др.); в отдельных случаях бывает идиосинкразия к салицилатам.


- 
- Привыкание к салицилатам и лекарственная зависимость не развиваются.
 - При остром отравлении салицилатами наблюдаются нарушения со стороны ЦНС


- 
- головная боль, звон в ушах, расстройства зрения, психики, желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области), кислотно-основного состояния
 - респираторный алкалоз или метаболический ацидоз


- 
- Кроме того, возникают гипокалиемия и
 - дегидратация тканей, приводящие к повышению содержания в крови ионов натрия.
 - Температура тела повышается.


- 
- Выраженный ацидоз нивелируется дробным
 - внутривенным введением раствора натрия гидрокарбоната, дегидратация - внутривенной
 - инфузией жидкости, гипокалиемия - калия хлоридом.
 - Применение мочегонных (например, фуросемида) с растворами щелочей (натрия гидрокарбонат)



- 
- Индометацин (метиндол). Основной
 - эффект этого препарата - противовоспалительный; выражено и анальгетическое действие.
 - Кроме того, у индометацина имеются жаропонижающие свойства.


- 
- Индометацин считают одним из наиболее эффективных противовоспалительных средств. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В организме индометацин подвергается
 - биотрансформации, частично выделяется в неизмененном виде. Выводится почками


- 
- Применяют индометацин в качестве противовоспалительного средства при ревматоидном
 - артрите и других хронических ревматических заболеваниях. Его используют также при острой подагре.


- 
- Неблагоприятные влияния индометацина наблюдаются у значительной части больных (30-50%). Часты осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, изъязвление слизистой оболочки, диарея) и ЦНС (головная боль, головокружение).

- 
- Иногда отмечаются психические расстройства в виде депрессий,
 - галлюцинаций. В ряде случаев нарушается зрение. Реже побочные эффекты связаны с
 - угнетением кроветворения (лейкопения, апластическая анемия).

- 
- К производным фенилуксусной кислоты относится **диклофенак-натрий** (ортофен, вольтарен).
 - Он является одним из наиболее активных противовоспалительных средств.
- 

- 
- Обладает
 - выраженными анальгетическими свойствами, а также жаропонижающей активностью.
 - Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

- 
- Почти полностью
 - связывается с белками сыворотки крови. Выделяется из организма с мочой и желчью,
 - главным образом в виде метаболитов.

- 
- Токсичность у диклофенак-натрия низкая, широта
 - терапевтического действия значительная. Препарат хорошо переносится. Может вызывать
 - диспепсические нарушения, аллергические реакции.



- Спасибо за внимание

