



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 A<sub>2</sub>, 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 A<sub>2</sub>, 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 Дексаметазон Триамцинолон Синафлан (флуоцинолонаацетонид) Флуметазона пивалат Беклометазон

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 E<sub>1</sub>
  - 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

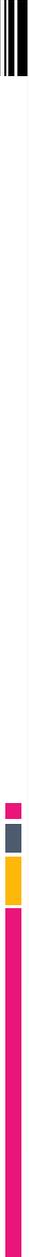
- 
- головная боль, звон в ушах, расстройства зрения, психики, желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области), кислотно-основного состояния
  - респираторный алкалоз или метаболический ацидоз

- 
- 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.

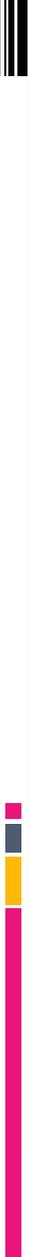
- 
- Индометацин считают одним из наиболее эффективных противовоспалительных средств. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В организме индометацин подвергается
  - биотрансформации, частично выделяется в неизмененном виде. Выводится почками

- 
- 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

