

ВНИМАНИЕ

Для лекарственных средств, которые следует уметь выписывать в различных лекарственных формах, необходимые сведения о формах выпуска, дозах и концентрациях приведены в списке препаратов. Названия лекарственных веществ даны в латинском написании: первое – наиболее распространенное в Украине, в скобках – международное название.

Принятые сокращения

АЦ – аденилатциклаза

АХ – ацетилхолин

БАВ – биологически активное (ые) вещество (ва)

ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал

В-ва – вещества

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГМК – гладкомышечные клетки

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДА – дофамин

ДАГ – диацилглицерин

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИТФ – инозитолтрифосфат

КУД – критический уровень деполяризации (порог возбудимости)

ЛВ – лекарственное вещество (средство)

МОК – минутный объем кровотока

МНН – международное непатентованное название лекарственного вещества

МП – мембранный потенциал

НА – норадреналин

ОПС – общее периферическое сопротивление (сосудов току крови)

ОЦП – объем циркулирующей плазмы (крови)

ПГ – простагландины

ПД – потенциал действия

п/з – потенциалозависимые

ПК – протеинкиназа (А и С)

РФ – ретикулярная формация

Р-р – раствор

САД – системное артериальное давление

ТПСП – тормозный постсинаптический потенциал

ФДЭ – фосфодиэстераза

ФЛС – фосфолипаза С

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЦОГ – циклооксигеназа

МОДУЛЬ 1. РЕЦЕПТУРА. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ. ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

РЕЦЕПТУРА

Лекарства, вводимые в организм человека, могут иметь различный внешний вид (таблетки, растворы, свечи и т.п.). Его выбирает врач, исходя из особенностей, состояния больного и необходимости обеспечить поступление вещества к нужным органам и клеткам (биологическая доступность или биодоступность). *Состояние (внешний вид), обеспечивающее удобство применения и биодоступность лекарственных веществ (ЛВ), называется лекарственной формой. Лекарственное вещество в определенной лекарственной форме называется лекарственным препаратом (лекарством).* Врач должен уметь выписывать в рецептах лекарственные вещества в основных лекарственных формах. Способы выписывания различных лекарственных форм изучает раздел фармации – рецептура.

Классификация лекарственных форм

I. По месту изготовления (это обстоятельство влияет на способ прописывания)

1. Готовые (изготавливаемые на фармацевтических заводах и аптеками только отпускаемые).
2. Экстемпоральные (изготавливаемые в аптеке в соответствии с рецептом врача).

II. По способу дозирования

1. Разделенные или дозированные (общее количество лекарства разделено производителем на отдельные приемы).
2. Неразделенные (пользователь самостоятельно берет нужное количество из общей массы по указанию врача).

III. По способу введения

1. Энтеральные (через желудочно-кишечный тракт)
 - а) вводимые "внутрь" (через рот, per os, перорально)
 - б) через прямую кишку (per rectum, ректально)
2. Парентеральные (минуя ЖКТ)
 - а) инъекционные — вводимые с нарушением целостности кожных покровов подкожно, а так же внутрикжно, внутриартериально, перидурально, субарахноидально, внутрикостно и т.д. Инъекционные лекарственные формы должны быть стерильны (без живых микроорганизмов) и апиrogenны (без веществ повышающих температуру тела (пирогенов), убитых микробов). Для обеспечения стерильности используются разнообразные

методы, прежде всего нагревание. Апирогенность достигается использованием специальных растворителей и фильтрацией в асептических условиях через микропористые антимикробные фильтры. Промышленность выпускает четыре вида лекарственных форм для инъекций: порошки, растворы, суспензии и новогаленовы препараты. Они выпускаются в ампулах (*in ampullis*, сокращенно *in. amp.*) и флаконах (*in vitro originale*, сокращенно *in vitr. orig.*), представляющих стеклянные вместилища, гарантирующие сохранение стерильности и апирогенности (флаконы удобны возможностью асептически растворять или суспендировать лекарственные вещества и вводить содержимое в несколько приемов).

б) неинъекционные

- через кожу (аппликация на кожу, ионофорез)

- через слизистые (сублингвально, интраназально, интравагинально)

- через дыхательные пути (ингаляционно).

IV. По консистенции

1. Твердые: таблетки, драже, порошки, гранулы.

ТАБЛЕТКИ (*Tabuletta* (nom. sing), *tabulettas* (acc. pl.)) — готовая, твердая, дозированная лекарственная форма, получаемая путем прессования порошкообразных или гранулированных веществ. По составу различают простые (содержащие одно лекарственное вещество, вспомогательные и технологические вещества не учитываются) и сложные (два и более лекарственных веществ). Таблеткам могут присваиваться условные (патентованные, коммерческие) названия. Таблетки могут иметь разную форму (плоские, округлые и т.п.), оболочку, содержащую сахара, декстран, муку пшеничную, какао. Они должны распадаться в подогретой воде в течение 15 минут.

ДРАЖЕ (*Drage*, не склоняется) - твердая дозированная готовая лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных веществ на сахарные гранулы. Как и таблетки, содержат вспомогательные вещества. Бывают простыми и сложными (патентованными). Драже должны распадаться в желудочно-кишечном тракте в течение 30 минут.

Менее распространены такие твердые разделенные лекарственные формы, как глосетты (*Glosettae*, -*arum*) - таблетки для сублингвального применения, пастилки (*Trochisci*, -*orum*) - лепешки из сахаристой массы с лекарственными веществами, удерживаемые во рту до рассасывания для местного воздействия на слизистую, карамели (*Carameles*, -*orum*) – лекарственная форма в виде конфет, предназначенных для сосания, воздействия на слизистую рта и др.

ПОРОШОК (*Pulvis* (nom. sing.)) – твердая лекарственная форма для внутреннего (чаще разделенная) и наружного (обычно неразделенная) употребления, обладающая сыпучестью. Если порошок обладает раздражаю-

шим действием, неприятным вкусом или запахом, он может назначаться в капсулах.

Капсулы (Capsula (nom. sing.), capsulis (abl. pl.) — оболочки-вместители для дозированных порошкообразных, гранулированных или жидких лекарственных веществ, предназначенных для внутреннего применения.

ГРАНУЛЫ (Granulum (nom. sing.), granulorum (gen. pl.)- *готовая твердая лекарственная форма в виде однородных крупинок (зернышек), размером 0,2-0,3 мм, предназначенная для внутреннего применения.* Это лекарственная форма, чаще всего, выписывается как неразделенная и отпускается общим количеством (50,0-100,0). Отмеренное количество гранул рекомендуют перед приемом растворять в воде. Спансула (Spansulae, -arum) - разновидность капсул, содержащих смесь микродраже с разным временем высвобождения лекарственных веществ.

2. Мягкие: линименты, мази, пасты, суппозитории. Составляют одну группу, хотя имеют разную консистенцию, создаваемую специальными формообразователями (жирами и жироподобными веществами): Adeps suillus depuratus (жир свиной очищенный), Lanolinum, Vaselineum - в мазях и пастах; Oleum Helianthi (масло подсолнечное), Oleum Ricini (масло касторовое) - в линиментах, Oleum Cacao, Butyrolum — в суппозиториях.

МАЗЬ (Unguentum (nom. sing.), unguenti (gen. sing.)) - *мягкая неразделенная лекарственная форма вязкой консистенции, предназначенная для наружного применения.* Получается смешением лекарственных веществ (basis) и формообразующих веществ, мазевых основ (constituens). Мазевыми основами могут быть продукты переработки нефти (смеси углеводородов: вазелин, вазелиновое масло, парафин), стойкие при хранении и плохо всасывающиеся через кожу; жиры животного происхождения, которые легко проникают в глубокие слои кожи и способствуют всасыванию смешанных с ними лекарственных веществ. Для лечения заболеваний кожи и слизистых мази обычно выписываются в количестве 20,0-100,0, глазные мази — 5,0 - 10,0. Если мазь выпускается промышленностью с лекарственным веществом только в одной концентрации, то указывать ее в рецепте не обязательно.

ПАСТА (Pasta (nom. sing.), pastae (gen. sing.)) - *разновидность мазей с содержанием не менее 25 % порошкообразных веществ (до 60-65 %).* При температуре тела пасты размягчаются. Благодаря большому содержанию порошкообразных веществ пасты обладают более выраженными адсорбирующими и подсушивающими свойствами, чем мази.

ЛИНИМЕНТ (Linimentum (nom. sing.), linimenti (gen. sing.)) *или жидкая мазь – мягкая лекарственная форма жидкой консистенции для наружного применения.* Линименты-эмульсии и линименты-суспензии перед употреблением необходимо взбалтывать.

ГЕЛЬ (Gelium, -i) - лекарственная форма, образованная лекарственным и гелеобразующим веществом в смеси с водой или гидрофильной жидкостью. Используются для нанесения на кожу или слизистые.

Для нанесения на кожу предназначены также аппликации (Application, -is), припарки (Cataplasmata, -is) и коллодии (Collodium, -ii), кремы (Crem, -moris), лосьоны (Lotion, -nis) и др.

СУППОЗИТОРИИ (Suppositorium (nom. sing.), suppositoria (acc. pl.)), *свечи или "мыльца"* - мягкая дозированная лекарственная форма, плавящаяся при температуре тела и предназначенная для введения в прямую кишку (Suppositorium rectale) или во влагалище (Suppositorium vaginale). Для ректальных суппозитория вид в рецепте не указывается (по умолчанию), для вагинальных должен быть оговорен. Пессарии (Pessaria, -um) - плоские суппозитории для введения во влагалище.

3. Жидкие: растворы, суспензии, микстуры и др.

РАСТВОР (Solutio (nom. sing.), solutionis (gen. sing.)) - *однородная прозрачная жидкая лекарственная форма, содержащая лекарственное вещество и растворитель*. Растворы могут предназначаться для наружного, внутреннего применения или для инъекций. Для приготовления инъекционных растворов используют растворители, лишенные раздражающего действия, апиrogenную дважды дистиллированную воду (Aqua pro injectionibus) и не содержащие жмыха растительные масла персиковое и миндальное (Ol. Persicorum, Ol. Amygdalarum). При прописывании готовых растворов указывают концентрацию раствора в процентах и его объем. При необходимости разведения раствора указывается объем растворителя.

Некоторые инъекционные растворы выпускаются под официальными условными названиями. Например, 25 % раствор диэтиламида никотиновой кислоты является препаратом, называемым Cordiaminum. При прописывании таких растворов указывается только название препарата и его количество.

СУСПЕНЗИЯ (Suspensio (nom. sing.), suspensionis (gen. sing.)) - *жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, причем дисперсионной средой является жидкость (вода или масло), а дисперсной фазой — мелкокристаллический или аморфный порошок*. При хранении суспензии могут расслаиваться, поэтому при употреблении должны тщательно взбалтываться.

4. Отдельно выделяют пленки, аэрозоли, сборы, галеновы и новогаленовы препараты.

АЭРОЗОЛИ (Aerosolum (nom. et acc. sing.), aerosola (acc. pl.)) - *аэродисперсные системы с газовой дисперсионной средой и дисперсной фазой, представленной твердыми или жидкими веществами с размером частиц порядка нескольких микрометров*. Аэрозоли выпускают в пластмассовых или металлических упаковках, снабженных клапанным устройством. Они

предназначены для ингаляционного применения при лечении заболеваний легких и верхних дыхательных путей и местного при лечении поражений кожи или слизистых оболочек. Поскольку аэрозоли для ингаляционного применения имеют автоматический дозатор, а аэрозоли для наружного употребления дозируются по обстоятельствам (в зависимости от площади поражения), то в сигнатуре рецепта доза не указывается.

ПЛЕНКИ (*Membranula (nom. sing), membranulas (acc. pl.)*)- *пропитанные лекарственным веществом полимерные пластинки*, обеспечивающие равномерное и длительное всасывание вещества. Рассчитаны как на местное, например, в глазной практике, так и на резорбтивное действие лекарственных веществ, содержание которых в пленке строго дозируется. Глазные пленки (*Membranulae ophthalmicae seu Lamellae*) выпускаются стерильными.

ГАЛЕНОВЫ ПРЕПАРАТЫ (в честь древнеримского врача Галена) — *экстрактивные вытяжки из растительного (реже животного) лекарственного сырья*, содержащие помимо биологически активных веществ ("действующих начал") много "балластных" веществ (смол, пигментов, пектинов и т.д.). Важнейшими галеновыми препаратами являются настойки и экстракты.

НАСТОЙКА (*Tinctura (nom. sing.), tincturae (gen. sing.)*) – *спиртовая, спирто-водная или спирто-эфирная вытяжка из лекарственного сырья, получаемая без нагревания (настаиванием или вытеснением)*. Будучи концентрированными вытяжками, при назначении внутрь они, как правило, дозируются каплями (от 5 до 30 на прием) и отпускаются в небольшом объеме (5-50 мл).

ЭКСТРАКТ (*Extractum (nom. sing.), extracti (gen. sing.)*) – *концентрированная вытяжка из растительного сырья*. Различают экстракты сухие (*Extracta sicca*), густые (*Extracta spissa*) и жидкие (*Extracta fluida*). Первые два типа экстрактов используются в твердых или мягких лекарственных формах. Жидкие экстракты прописываются как настойки.

НОВОГАЛЕНОВЫ ПРЕПАРАТЫ – *максимально очищенные от балластных веществ извлечения (экстракты) из растительного или животного лекарственного сырья*. При выписывании в рецепте лекарственная форма не указывается, так как название этих средств обозначает лекарственный препарат (а не вещество). Поскольку содержание действующего вещества (веществ) в определенном объеме этих препаратов определяется не в весовых, а условных единицах (ЕД), при их прописывании указание процентного содержания вещества невозможно и указывается только объем (в мл). Новогаленовы препараты для внутреннего применения дозируются, подобно галеновым, каплями.

Рецепт — письменное, установленной формы обращение врача в аптеку с предписанием об изготовлении и (или) отпуске лекарства и указа-

нием способа его употребления. В оформлении рецепта следует различать формально-юридическую сторону (определяемую приказами по Минздраву — в настоящее время действует приказ № 360 от 19 июля 2005 г.) и профессионально-медицинскую, определяемую рецептурой.

Формальная структура рецепта включает 4 части:

Inscriptio (надпись: дата, ф.и.о. больного, возраст; ф.и.о. врача);

Designatio materialiarum, обозначающая материальную структуру прописи (лекарственную форму, вещество или перечень веществ, их количества);

Subscriptio (указания фармацевту на процесс приготовления и (или) отпуск его в определенном количестве);

Signatura — описание способа применения лекарства.

Готовые лекарственные формы, которые являются основными в настоящее время, прописываются сокращенным способом.

Схема сокращенного прописывания готовых лекарственных форм

| | | |
|------------------------------------|---|------------|
| Рр.: Лекарственная форма | Лекарственное вещество | Количество |
| Для неразделенных лек форм: Da. | Для разделенных лек форм: Da tales doses numero (D.t.d. N.) Указание упаковки по медицинским и фармацевтическим основаниям: in caps., in ch. ser., in amp., in vitr. orig. | |
| Signa: | | |

Пояснения к схеме

Название лекарственной формы указывается всегда (в винительном падеже для разделенных, родительном — для неразделенных). Форма не указывается для порошков (включая инъекционные и назначаемые в капсулах) и препаратов (галеновых, новогаленовых и других).

Название ЛВ (в родительном падеже).

Названия лекарственных веществ

Существуют 4 типа названий лекарственных веществ: рациональные химические (применяемые, как правило, узкими специалистами), традиционные (для веществ, применявшихся до 1950 года), торговые и непатентованные.

Традиционные названия ЛВ природного происхождения часто отражает его источник: атропин — из растения *Atropa belladonna* (красавка), эфедрин — из растения *Ephedra equisitina* (эфедра), пенициллин — из плесневого грибка *Penicillium notatum*, адреналин — из *glandula adrenalis* (надпочечники), инсулин — из *insula* (островок Лангерганса поджелудочной железы).

Названия синтетических ЛВ могут быть их химическими названиями (*Acidum acetylsalicylicum*, *Acidum aminocaproicum*), или состоять из нескольких слогов химического названия. Например, диметиламиноэтиловый эфир бензгидрола — димедрол, дитилин — диацетилхолин.

Торговые (фирменные, патентованные, trade name) названия лекарственных веществ произвольны и могут иметь сотни синонимов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала (1950 г.) систему Международных непатентованных наименований (МНН, INN — International Nonproprietary Names) ЛВ. Согласно рекомендациям ВОЗ на упаковке (в инструкции) лекарственного препарата, выпускаемого фирмой под патентованным названием, должна быть также международное название фармакологически активной субстанции (ЛВ), которое должно по возможности отражать групповую принадлежность вещества (generic name). Чаще всего название веществ образуется с помощью стандартных суффиксов или префиксов. Например, транквилизаторы и снотворные группы бензодиазепина имеют суффикс -азепам, антибиотики группы цефалоспоринов префикс цеф-.

В написании солей первым указывается действующая часть, обычно катион (в родительном падеже), вторым — анион в именительном. Например, *Magnesii sulfas* — магния сульфат, *Atropini sulfas* — атропина сульфат. Если действующая часть является анионом, то обе части даются в именительном падеже через дефис: *Benzylpenicillinum-natrium*, *Thiopentalum-natrium*. Кислородсодержащие кислотные остатки в солях имеют окончание «as» (в родительном падеже (atis), а бескислородные — «idum», в родительном падеже (idi). Английские названия ЛВ в рецепте должны латинизироваться добавлением в именительном падеже окончания существительного среднего рода «um» (*Chlordiazepoxide* – *Chlordiazepoxidum*).

Количество обозначается в весовых, объемных, условных единицах (ЕД, единицах действия) или единицах отпуска.

Весовые количества измеряются в граммах.

1.0 – 1 грамм (г)

0.1 – 1 дециграмм (дг)

0.01 – 1 сантиграмм (сг)

0.001 – 1 миллиграмм (мг)

0.0001 – 1 децимиллиграмм (дмг)

0.00001 – 1 сантимиллиграмм (смг)

0.000001 – 1 микрограмм (мкг)

Объемы указываются в миллилитрах (1 мл)

В штуках (единицах отпуска) задается количество разделенных лекарственных форм (таблеток, драже, суппозиторийев) с условным (патентованным) названием.

Сигнатура должна содержать способ применения, в частности количество, способ введения и частоту (или повод, если вещество используется не регулярно, а только при надобности). Если до приема требуются какие-нибудь действия, то они должны быть указаны. В случае порошков для инъекций следует указать объем и природу растворителя (например, содержимое флакона растворить в 10 мл воды для инъекций), для масляных растворов — перед употреблением подогреть, для суспензий — взболтать. При наружном применении, когда количество лекарства автоматически определяется площадью поражения, оно опускается.

Выписывание твердых и мягких готовых лекарственных форм

Таблетки простые: Таб. дигитоксина по 0,1 мг

Rp.: Tabulettas Digitoxini 0,0001

Dentur tales doses numero 20

Signa: По 1 табл. 3 раза в день внутрь

Таблетки сложные: Таб. амидопирин по 25 мг, кофеина по 30 мг и фенобарбитала по 20 мг:

Rp.: Tab. Amidopyrini 0,25

et Coffeini 0,03

cum Phenobarbitalo 0,02

D.t.d.N 20

S. По 1 табл. при головной боли внутрь

Таблетки патентованные: Таб. под названием «Теофедрин»:

Rp.: Tab. "Theophedrinum" N 20

D.S. По 1 табл. утром и днем внутрь

Драже: Др. аминазина по 2,5 мг: Rp.: Drage Aminazini 0,025

D.t.d.N 20

S. По 1 драже 3 раза в день внутрь

Драже с патентованным названием: Др. под названием «Гендевит»:

Rp.: Dr. "Hendevitum" N 50

D.S. по 2 драже 2 раза в день после еды

Капсулы: Метациклина гидрохлорида в капсулах по 1,5 мг:

Rp.: Metacyclini hydrochloridi 0,15

D.t.d.N 20 in capsulis (in caps.)

S. По две капсулы на прием через каждые 12 часов

Гранулы: Гранулы натрия парааминосалицилата для приема внутрь по 1 чайной ложке:

Rp.: Granulorum (Gran.) Natrii paraaminosalicylatis 100,0
D.S. по 1 чайной ложке в 1/4 стакана воды, 3 раза в день
внутри

Мази: 10 % мазь (выпускается и 20 %) ихтиола для смазывания пораженных участков кожи 2 раза в день:

Rp.: Unguenti (Ung.) Ichthyoli 10 % 20,0
D.S. Смазывать пораженные участки кожи 2 раза в день.

Мазь нистатина (выпускается в единственной концентрации) для смазывания пораженных участков кожи 2 раза в день:

Rp.: Ung. Nystatini 20,0
D.S. Смазывать пораженные области кожи 2 раза в день.

Мази с патентованным названием: Мазь под названием «Оксизон»

Rp.: Ung. "Oxysonum" 20,0
D.S. Втирать в пораженную область 2 раза в день

Пасты: Салицилово-цинковую пасту:

Rp.: Pastae (Past.) Zinci-salicylatae 25,0
D.S. Наносить на мокнущие участки кожи
1 раз в день

Линименты: Бальзамический линимент Вишневого:

Rp.: Linimenti (Lin.) balsamici Wischnevski 100,0
D.S. Взболтать, смочить салфетку, прикладывать на рану под бинт.

Суппозитории ректальные: Ректальные суппозитории с 0,15 мг дигитоксина:

Rp.: Suppositoria (Supp.) cum Digitoxino 0,00015
D.t.d.N 10
S. по 1 свече в задний проход утром и на ночь.

Суппозитории вагинальные с патентованным названием: Вагинальные суппозитории под названием «Осарбон»:

Rp.: Supp. vaginalia (vag.) "Osarbonum" N 10
D.S. По 1 шарик в вагиналище 2 раза в день.

Выписывание инъекционных и прочих готовых лекарственных форм

Инъекционные порошки

При выписывании в ампулах (оригинальных склянках, флаконах) сухого вещества (порошки, лиофилизированные массы) указывают только название вещества и его количество в одной ампуле. В сигнатуре указывается объем растворителя (1-2мл при подкожном, 1-10 мл, чаще 3-5 мл при внутримышечном, 10-20 мл при внутривенном струйном (болюс) и 100-400 мл при внутривенном капельном), в котором следует растворить вещество (вода для инъекций, физиологический раствор (0.9 % раствор NaCl), 0.5 % раствор новокаина).

Пример: выписать бензилпенициллин-натрия во флаконах по 500000 ЕД для в/м введения по 250000 ЕД 4 р. в день.

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 500000 ED

D.t.d.N 10 in vitr. orig.

S. Содержимое флакона растворить в 5 мл 0,5 % раствора новокаина, вводить в/м по 2,5 мл через каждые 6 часов

Инъекционные растворы

Инъекционные растворы выписываются сокращенным способом с указанием процентной концентрации и объема.

Примеры: выписать 2 % раствор промедола в ампулах по 1мл для п/к введения по 0.5мл при болях и рассчитать вводимую дозу.

Rp: Sol. Promedoli 2 % - 1ml

D.t.d.N.10 in amp.

S: вводить по 0.5мл (0,01) п/к при болях

Для инъекционных растворов следует различать объем введения (количество мл вводимого раствора) и дозу вводимого ЛВ (его весовое количество в граммах, содержащееся во вводимом объеме). Врач должен уметь рассчитать количество вещества в заданном объеме раствора известной процентной концентрации, объем раствора известной концентрации, содержащий нужную дозу, и процентную концентрацию раствора в том случае, когда известен объем раствора и содержание в нем вещества. Для проведения расчетов необходимо помнить, что процентная концентрация означает количество граммов вещества в 100 мл раствора (pro cento — на сто). Т.е. 1 % концентрация обозначает, что 100 мл раствора содержат 1 грамм сухого вещества. Для проведения расчета можно воспользоваться форму-

лой $c = \frac{m}{v} * 100$, где c – концентрация в %, m – масса в г, v – объем в мл, отку-

да следует, что $m = \frac{c * v}{100}$ или пропорцией следующего типа (см. рецепт):

2 % раствор означает, что 2 г содержатся в 100 мл, а

X г — в 0,5 мл, откуда следует $X = 0,5 * 2 / 100 = 0,01$

В том случае, когда в условии процентная концентрация отсутствует, ее следует рассчитать из содержащихся в условии сведений.

Например: выписать раствор промедола в ампулах по 1мл. Содержание вещества в ампуле 2 сг.

Из условия известно, что 0,02 (2 сг) содержатся в 1 мл, а процентной концентрацией будет

количество вещества X в 100 мл.

Отсюда $X = 0,02 * 100 / 1 = 2$. Или $c = \frac{m}{v} * 100$

Rp: Sol. Promedoli 2 % - 1ml

D.t.d.N.10 in amp.

S: вводить по 1мл (0.02) п/к при болях

Зная необходимую дозу вещества, нужно уметь рассчитать объем раствора (известной концентрации), который ее содержит.

Например: выписать 2 % раствор промедола в ампулах по 1мл. Назначить в таком объеме, чтобы разовая доза равнялась 4сг.

2 % раствор содержит 2 г в 100 мл,

следовательно 0,04 (4 сг) содержатся в X мл.

$X = 0,04 * 100 / 2 = 2$ мл. Или по формуле $v = \frac{m}{c} * 100$.

Rp: Sol. Promedoli 2 % - 1ml

D.t.d.N.10 in amp.

S: вводить по 2 мл (0.04) п/к при болях

При выписывании масляного раствора (Solutio oleosa), необходимо оговорить это обстоятельство (после названия лекарственного вещества указывается сокращение ol.). Перед употреблением их рекомендуют подогреть. Масляные растворы нельзя вводить внутривенно.

Например: выписать 20 % масляный раствор камфоры в ампулах по 2 мл для внутримышечного введения по 2 мл.

Rp.: Sol. Camphorae ol.(eosae) 20 % - 2 ml

D.t.d.N 10 in amp.

S. Ампулу подогреть, вводить в/м по 2 мл (0,4) 2
раза в день

Инъекционные суспензии

Выписываются так же, как и растворы. Их не вводят внутрисосудисто, нежелательно подкожно и обычно инъецируют внутримышечно. Перед употреблением суспензии должны взбалтываться.

Например: выписать 2,5 % суспензию гидрокортизона ацетата во флаконах по 5 мл

Rp.: Susp. Hydrocortisoni acetatis 2,5 % - 5 ml
D.t.d.N 10 in vit. orig
S. По 2 мл (0,05) в/м 3 раза в сутки. Перед употреблением взболтать.

Новогаленовы препараты для инъекций: выписать адонизид в ампулах по 1 мл

Rp.: Adonisidi 1 ml
D.t.d.N 10 in amp.
S. По 1 мл п/к 2 раза в день

Аэрозоли: выписать аэрозоль фенотерола для вдыхания при бронхоспазме (приступе удушья)

Rp.: Aer. Fenoteroli N1
D.S 1-2 порции аэрозоля вдыхать при приступе удушья

Галеновы препараты: выписать настойку полыни

Rp.: T-rae Absinthii 30 ml
D.S. По 15 кап в ложке воды за 10 мин до еды

Выписать жидкий экстракт элеутерококка

Rp.: Extr. Eleutherococci fl. 50 ml
D.S. По 20-30 кап. в ложке воды за 20 мин до еды

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакология — медико-биологическая наука о действии химических веществ на живые организмы и возможностях их применения для профилактики, диагностики и лечения болезней (человека и животных).

Объектом изучения фармакологии являются биологически активные вещества (БАВ). БАВ – химические вещества, которые растворяются в жидкостях и средах организма (т.е. переходят в молекулярное состояние) и изменяют его биологические функции (в результате физико-химического,

но не механического или какого-нибудь иного взаимодействия). Все БАВ условно делятся на яды и фармакологические вещества. Яды — вещества, нарушающие жизнедеятельность организма (вызывающие отравление). Фармакологические вещества должны, хотя бы потенциально, нормализовать функции, нарушенные болезнью. Поэтому, *фармакологические вещества (средства) — это вещества с установленной фармакологической активностью, потенциально пригодные для лечения, профилактики или диагностики болезней и подлежащие клиническому изучению (испытанию)*. Часть фармакологических средств становится лекарственными веществами. *Лекарственное вещество (средство или медикамент) — фармакологическое вещество (средство), прошедшее клинические испытания и разрешенное к применению для лечения, профилактики или диагностики болезней уполномоченным на то органом страны (Государственный экспертный центр МОЗ Украины)*. Вносится в Государственный реестр лекарственных средств.

Лекарственные средства в зависимости от объекта воздействия и цели применения делятся на фармакотерапевтические и химиотерапевтические. *Фармакотерапевтические — средства, применяемые для коррекции функций органов и систем человека и животных. Химиотерапевтические — средства для (резорбтивного) подавления жизнедеятельности опухолевых клеток, гельминтов или микроорганизмов, паразитирующих в организме человека и животного.*

Взаимодействие веществ с живыми организмами состоит из действия организма на вещество (фармакокинетика) и действия вещества на организм (фармакодинамика).

Фармакокинетика

Фармакокинетикой лекарств называют совокупность факторов и процессов, определяющих концентрацию ЛВ в плазме крови, в тканевой жидкости или внутри клеток, т.е. в местах первичного действия ЛВ (биофазе).

К фармакокинетическим процессам относятся:

- а) всасывание
- б) распределение
- в) элиминация

Всасывание есть поступление ЛВ с места введения (аппликации) в общий кровоток. Оно обеспечивается такими процессами как диффузия (основной способ всасывания в большинстве случаев, движущей силой которого есть градиент концентраций), фильтрация, активный транспорт, иногда пиноцитоз. Всасывание определяет полноту и скорость поступления вещества в кровь и зависит как от свойств вещества, так и от свойств всасывающей поверхности. Всасывающая поверхность определяется спо-

собом введения. При неинъекционном введении вещество должно пройти через эпителиальный барьер, не имеющий межклеточных пор. Преодолеть его можно только диффузией через цитоплазматическую мембрану. Способность веществ диффундировать через цитоплазматическую мембрану пропорциональна их растворимости в жирах (липофильности). Липофильны вещества неполярные, незаряженные, неионизирующиеся. Вещества полярные и диссоциирующие на ионы обычно растворяются в воде (гидрофильны) и не растворимы в жирах. Азотсодержащие вещества менее полярны, когда содержат трехвалентный азот и более полярны, когда азот пятивалентен (образует 4 ковалентных и одну ионную связь). Степень ионизации слабых электролитов (кислот, щелочей, солей слабых кислот или слабых оснований) зависит от рН среды, так кислые вещества отщепляют протон, а основные (щелочные) его присоединяют. В кислых средах плохо диссоциируют (являются неполярными) слабые кислоты и их соли, а в щелочных — слабые основания и их соли. Поэтому степень всасывания не одинакова в разных отделах ЖКТ, изменяется реабсорбция в почках в зависимости от концентрации водородных ионов в моче, может различаться действие в здоровых (слабощелочных) и воспаленных (кислых) тканях. Слабые кислоты, например ацетилсалициловая, всасываются преимущественно в желудке, а слабые щелочи, к которым принадлежит большинство алкалоидов и других органических аминов, — в тонком кишечнике, где среда щелочная. Ионы из просвета кишечника в кровь могут перемещаться с помощью переносчиков (облегченная диффузия, например, Fe^{2+}) или путем активного транспорта (Na^+ , Cl^-). Многие ЛВ разрушаются в кислой среде желудка (некоторые антибиотики) или пищеварительными ферментами (инсулин и др. ЛВ белковой природы) и не вводятся через рот.

Вводимые энтерально, ЛВ всасываются относительно медленно (20-60 мин). ЛВ, являющиеся газами, летучими жидкостями или используемые в форме аэрозолей, вводятся ингаляционно. ЛВ в этом случае попадает в общий кровоток через 1-2 мин., т.к. диффундирует через тонкую (около 5 мкм) стенку альвеол, общей площадью около 90 кв.м. у взрослого. ЛВ быстро попадают в общий кровоток (через 2-3 мин.) после внутривенного введения. При подкожном и внутримышечном введении ЛВ попадают в межтканевые и межклеточные пространства, откуда путем диффузии и фильтрации через стенки капилляров поступают внутрь венозных концов капилляров, затем в венозную и артериальную систему. Поэтому действие их развивается через 10-15 мин. Скорость всасывания ЛВ, инъекцируемых в виде водных, масляных растворов или суспензий будет наибольшей в первом и наименьшей в последнем случае.

Через неповрежденную кожу с толстым слоем ороговевшего эпителия, покрытого снаружи жировой пленкой, всасываются только неполярные жирорастворимые вещества. Некоторые ЛВ лучше всасываются сли-

зистыми полости рта (нитроглицерин), носа (адиурекрин), чем слизистыми ЖКТ.

Полноту всасывания отражает биодоступность, измеряемая той долей введенной дозы ЛВ (в процентах), которая поступает в общий кровоток и межклеточные пространства, образует свободную фракцию и определяет действенную концентрацию ЛВ в биофазе (способную изменять функции клеток и органов).

Распределение ЛВ — поступление их из капилляров (общего кровотока) во все части организма (органы и ткани, межклеточные пространства, внутрь клеток). Растворенное в плазме крови ЛВ фильтруется через пористую стенку артериального конца капилляров под влиянием гидростатического давления и поступает в межклеточные пространства органов, если размер его молекул не превышает диаметра пор (2 нм), т.е. молекулярная масса менее 25000 атомных единиц массы (дальтон (Да)). Белки плазмы крови (особенно альбумины и кислые гликопротеины) связывают многие ЛВ. Степень адсорбции разных ЛВ может составлять от 5 % до 90 % и более. Связанные с белками, ЛВ не выходят из сосудистого русла и не поступают в межклеточные пространства органов и тканей. Стенка капилляра отделяет кровь от тканей — гистогематический барьер. Его свойства неодинаковы в разных органах. В некоторых органах он представлен не только стенкой капилляров, но и тесно прилегающими к ней снаружи клетками, например клетками астроглии, образующими вместе с капиллярной стенкой гематоэнцефалический барьер. В этом случае молекулы ЛВ диффундируют в клетки, а затем в интерстициальное пространство. Поэтому ГЭБ проницаем для неполярных липофильных ЛВ, но трудно преодолим для полярных и ионизированных (адреналин и др.). Кроме гистогематических барьеров свободному распределению веществ могут препятствовать цитоплазматические мембраны. Названные барьеры могут делить пространство организма на отсеки (камеры), концентрации веществ в которых могут не совпадать.

Скорость фильтрации через пористую стенку капилляров зависит от соотношения гидростатического и онкотического давления крови. Из артериолярного конца капилляров, где гидростатическое давление превышает онкотическое, жидкая часть крови и растворенное в ней ЛВ выходит в интерстиций. При падении системного артериального давления (коллапс, шок) резко снижается гидростатическое давление в капиллярах и поступление ЛВ в интерстиций. Поскольку величина онкотического давления плазмы зависит от концентрации в ней белков, изменение концентрации последних (голодание, кровопотеря) также изменяет распределение ЛВ.

Через некоторое время после введения определенной дозы ЛВ в крови создается максимальная его концентрация. Если разделить введен-

ную дозу (D) на максимальную концентрацию ЛВ (C_0), то получится "кажущийся объем распределения" ($V_{app} = D/C_0$). Объем называется кажущимся, потому что часть ЛВ находится в организме не в свободной форме, а в связи с молекулами тела, что вызывает уменьшение концентрации свободного вещества и, следовательно, завышение объема при использовании приведенной формулы. Если рассчитанный V_{app} близок реальному объему внеклеточной жидкости (0,25-0,3 л на кг массы тела, у взрослого человека около 25 % массы тела (6,5-7,5 % -объем плазмы крови и 15-20 % -объем межклеточной жидкости)), это значит, что такие ЛВ плохо проникают в клетки органов человека. У ЛВ, которые легко проникают в клетки, V_{app} значительно выше объема внеклеточной жидкости. Очевидно, что определение кажущегося объема распределения может помочь в выборе, например, антибиотика, который должен губительно воздействовать на внутриклеточно обитающие микроорганизмы, вызвавшие инфекционное заболевание.

В ходе распределения вещества могут временно задерживаться (депонироваться) в отдельных частях организма: липофильные вещества в жировой ткани (например, наркотическое средство тиопентал-натрий), антибиотики группы тетрациклинов — в костной ткани, многие вещества депонируются в крови, связываясь с белками плазмы крови. В связанном состоянии вещества не проявляют фармакологической активности, но, высвобождаясь при вытеснении другими медикаментами, могут оказать избыточное действие. Например, сульфаниламиды, салицилаты могут высвобождаться из соединения с альбуминами непрямыми антикоагулянтами, понижающими свертывание крови, что провоцирует кровотечения.

Важнейшей характеристикой распределения является степень его равномерности, определяемая отношением концентраций в разных фазах организма. В общем случае, чем липофильнее вещество, тем равномернее оно распределяется.

Элиминация — удаление (буквально - ликвидация) ЛВ из организма осуществляется двумя способами: биотрансформацией и выведением их из организма.

Биотрансформация химически модифицирует ЛВ, превращая их в другие вещества. Особенно интенсивно она осуществляется внутри клеток (поэтому происходит прежде всего с липофильными веществами), особенно печени, так как гепатоциты имеют разветвленную систему эндоплазматического ретикулума, мембраны которого содержат разнообразные (микросомальные) ферменты, в том числе мощную окислительную систему флавопротеид - цитохром Р-450. В результате биотрансформации ЛВ обычно образуются метаболиты с большей полярностью и способностью к диссоциации на ионы, лучше растворимые в воде и быстрее выводимые из организма, фармакологически менее активные и менее токсич-

ные, чем исходные ЛВ (лишь иногда биотрансформация образует более активные и более токсичные соединения). ЛВ могут элиминировать уже в процессе всасывания, "на путях" в систему кровообращения (предсистемная элиминация). Например, при оральном введении ЛВ, всасываясь в желудке и кишечнике, поступают с кровью через систему воротной вены в печень и частично трансформируются еще до поступления в системный (артериальный) кровоток ("эффект первого прохождения").

Биотрансформация может состоять в разрушении исходных молекул до более простых (метаболическая – в результате окисления, восстановления, декарбоксилирования, дезаминирования, деметилирования, гидролиза) или в образовании более сложных молекул (синтетическая – путем ацетилирования, метилирования, сульфирования, образования конъюгатов (эфиров) ЛВ с серной или глюкуроновой кислотами). Обычно ЛВ претерпевают оба вида трансформации, в результате чего образуются 2-3 и более метаболитов. Количество ферментов, осуществляющих биотрансформацию, не является постоянным. ЛВ могут увеличивать его (индукция синтеза), что сопровождается уменьшением и укорочением действия как этих веществ, так и других, назначаемых с ними совместно. ЛВ могут и уменьшать активность биотрансформирующих ферментов, что ведет к противоположным результатам.

Выведение ЛВ (и их метаболитов) осуществляется преимущественно почками фильтрацией через стенку капилляров клубочков. Некоторые ЛВ, органические кислоты или основания, выделяются почками путем активной секреции. Если такие ЛВ не реабсорбируются в канальцах почек, они выводятся очень быстро (антибиотики пенициллины, некоторые красители и рентгенконтрастные вещества). Многие ЛВ и их метаболиты (с молекулярной массой около 400 Да и более) в значительной степени выделяются с желчью. В зависимости от способности всасываться в кишечнике они либо снова поступают в общий кровоток, либо выводятся с экскрементами. Летучие вещества, например спирт этиловый, выделяются легкими. Отдельные ЛВ выводятся из организма железами: потовыми, слюнными, молочными, секреторными клетками слизистых оболочек желудка или кишечника.

Общим результатом элиминации является уменьшение количества ЛВ и его концентрации в плазме крови. Элиминация вещества существенно зависит от количества отсеков-камер, в которых распределено вещество. Наиболее проста элиминация в случае однокамерной модели. Скорость снижения концентрации для некоторых ЛВ (например, этанола) является постоянной, т.е. зависимость концентрации ЛВ в плазме от времени – прямолинейна (кинетика нулевого порядка). Для большинства ЛВ скорость удаления пропорциональна концентрации вещества в крови, а зависимость концентрации вещества в крови от времени экспоненциальна (кинетика первого порядка). В этом случае время снижения концен-

трации вдвое (время полуэлиминации ($t_{1/2}$)) постоянно. Часть кажущегося объема распределения, которая "очищается" от ЛВ в единицу времени, называется клиренсом. Элиминация определяет продолжительность действия ЛВ. Так как за один период полувыведения элиминирует 50 % введенной дозы, за 2 периода - 75 % (50 % + 25 %) и т. д., то практически полное удаление ЛВ (94-97 % %) осуществляется за 4-5 периодов полувыведения. Для поддержания в плазме эффективной концентрации ЛВ с коротким периодом полуэлиминации (до часа) необходимы либо частые повторные инъекции, либо капельное их введение. Если интервал между введением разовой дозы меньше $4 \cdot t_{1/2}$, количество ЛВ, вводимого повторно, суммируется с тем количеством, которое сохранилось в организме от предыдущего введения (материальная кумуляция).

Фармакодинамика

Фармакодинамика — совокупность изменений, возникающих в организме под действием ЛВ, и механизмов их развития.

Изменения организма (его функций, свойств, структуры) на уровне систем органов, отдельных органов, клеток или их частей называются фармакологическими эффектами. Изменения, возникающие на более глубоких уровнях, например, молекулярном или фазовом, являются не фармакологическими эффектами (биологическими феноменами), а физико-химическими событиями.

Факторами, определяющими совокупность изменений, возникающих в организме под действием ЛВ, является химическая структура вещества и его концентрация в месте взаимодействия. Так как лекарственные вещества находятся в организме в виде молекул, то последовательность процессов, ведущих к изменению функций, неизбежно является следующей:

1. Начало, причина последующих фармакологических эффектов, есть взаимодействие молекул ЛВ с функционирующими молекулами организма. *Физико-химическое взаимодействие молекул ЛВ с молекулами организма, ведущее к развитию фармакологических эффектов, называют первичной фармакологической реакцией (ПФР).*
2. Изменение свойств молекул, образующих субклеточные структуры (цитоплазматическую мембрану, саркоплазматический ретикулум, митохондрии и т.п.) изменяет их функции.
3. Изменение функций частей клеток изменяет функции клеток (например, миокардиоцитов).
4. Изменение функции клеток вызывает изменение функций органа (например, сердца).
5. Изменение функций органа вызывает изменение функций систем органов (например, сердечно-сосудистой).

6. Изменение систем органов изменяет состояние организма.

ПФР может иметь неспецифический ("фазовый") и специфический ("молекулярный") характер. ЛВ фазового действия слабо взаимодействуют с молекулами какой-то фазы организма (плазмы крови, межклеточной жидкости, первичной мочи и т.д.) или клеток (липидный матрикс цитоплазматических и других мембран клеток, цитозоль) и лишь равномерно распределяются (растворяются) в этой фазе и изменяют ее свойства. Например, плазмозаменители изменяют онкотическое, осмотическое давление плазмы крови.

ЛВ специфического действия, взаимодействуя с определенными функционально значимыми молекулами, соединяются с ними. Возможность соединения молекул ЛВ и молекул клеток обеспечивается структурным соответствием взаимодействующих молекул (комплементарностью) и образованием множества связей: ван-дер-ваальсовых, водородных, электростатических и, реже, ковалентных. ЛВ характеризуется сродством (аффинностью). Чем аффинность больше, тем выше способность ЛВ к взаимодействию, тем при более низких концентрациях ЛВ в биофазе образуются связи с определенным типом функционально значимых молекул. Образующийся комплекс молекул чаще всего временный, поэтому эффект сохраняется, пока в соответствующей биофазе присутствует достаточная концентрация вещества. *Функционально значимые молекулы, взаимодействуя с которыми ЛВ изменяет свойства субклеточных структур и клеток, называют молекулярным субстратом (мишенями) действия ЛВ.* Важнейшими субстратами действия ЛВ являются ферменты, транспортные молекулы (транслоказы), сократительные и регуляторные белки, информационные молекулы, ионные каналы, клеточные рецепторы. Ферменты могут быть объектом действия веществ, действующих на синаптическую передачу (антихолинэстеразные средства, ингибиторы моноаминоксидазы), нестероидных противовоспалительных средств, угнетающих синтез медиаторов воспаления – простагландинов, многих противомикробных средств. Ингибция переносчиков-транслоказ обеспечивает нарушение реабсорбции ионов в почках и мочегонный эффект. Ионные каналы являются мишенью воздействия веществ, действующих на возбудимые структуры: местноанестезирующих, противосудорожных, противоритмических. Ионные каналы в зависимости от способа управления их состоянием (открытием) бывают потенциалозависимые и хемочувствительные. Клеточные рецепторы обеспечивают межклеточное взаимодействие с помощью гормонов, медиаторов и других регуляторных веществ. *Цепочка процессов, запускаемая активацией рецептора и ведущая к изменению функций клетки, называется трансдукцией.* Трансдукция может осуществляться через посредство изменения трансмембранной разности потенциалов (деполяризация-гиперполяризация), модификации функци-

ональных белков (фосфорилирование с помощью протеинкиназ или дефосфорилирование с помощью протеинфосфатаз), за счет модуляции генома (репрессия-дерепрессия генов). Соответственно этому рецепторы бывают мембранные и ядерные. Мембранные рецепторы (см. табл. 1) по способу функционирования делятся на канальные (ионотропные) и метаботропные. Метаботропные рецепторы обычно активируют протеинкиназы. Киназная активность может обеспечиваться внутриклеточной частью самого метаботропного рецептора (рецепторы типа 1 ТМ (с одним трансмембранным доменом), например, для инсулина) или цепочкой белок-посредник (G-белок), фермент (аденилатциклаза или фосфолипаза С) и вторичный посредник (цАМФ, цГМФ, ДАГ, ИТФ, ионы Ca^{2+}). Последнее характерно для мембранных рецепторов с 7-ю трансмембранными доменами (7 ТМ). Вторичные посредники по разному влияют на функции клеток. Кальций всегда их активирует, а цАМФ в одних клетках действует синергично ему (сердце, секреторные клетки, нейроны), в других антагонистично (гладкие мышцы, тучные клетки, тромбоциты). Ионотропные рецепторы обеспечивают более высокую скорость передачи сигнала, они локализуются в скелетных мышцах и нейронах. Более медленные метаботропные рецепторы находятся в миокардиоцитах, гладких мышцах, железах внешней секреции (метаботропные рецепторы могут быть так же в нейронах и синаптических структурах, но они, в отличие от ионотропных, обеспечивают не передачу сигнала, а модуляцию их свойств). Механизмы трансдукции выполняют не только роль молекулярного трансформатора (преобразователя сигнала), но и молекулярного усилителя: активация одного рецептора, канала, транслоказы обеспечивает образование многих молекул вторичного посредника или движение через мембрану многих молекул (ионов). Через ядерные рецепторы, регулирующие активность генома, осуществляется регуляция функций стероидными и тиреоидными гормонами, некоторыми жирорастворимыми витаминами (А, Д). Ядерные рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (естественные активаторы – свободные жирные кислоты, простагландины и лейкотриены), являются объектом воздействия некоторых противодиабетических (тиазолидиндионов) и противоатеросклеротических средств (фибратов).

Мишенью воздействия медикаментов могут исполнительные и регуляторные молекулы, в частности компоненты цитоскелета — динамичной, изменяющейся структура, обеспечивающая поддержание и адаптацию формы клетки ко внешним воздействиям, экзо- и эндоцитоз, движение клетки как целого, активный внутриклеточный транспорт и клеточное деление. Основные элементы цитоскелета – актиновые филаменты, более толстые промежуточные филаменты и микротрубочки, состоящие из димерного белка альфа – и бета-тубулина. Филаменты и микротрубочки служат «рельсами» по которым перемещаются молекулярные моторы миозин-подобные белки кинезин и динезин, которые обеспечивают

транспорт макромолекул, везикул, хромосом при митозе. Вызывающие деполимеризацию микротрубочек колхицин и противогрибковый препарат конадазол нарушают транспорт и встраивание в цитоплазматическую мембрану клеток рецепторов, ионных каналов, транспортеров, а винбластин нарушает митоз клеток.

ЛВ могут взаимодействовать с активным центром молекулы (фермента, рецептора, транслоказы и т.п.) или вне его. При взаимодействии с активным центром одни ЛВ способны активировать молекулярный субстрат, имитируя действие медиаторов, гормонов (миметики, агонисты). Способность активировать субстрат называется внутренней активностью. Она оценивается относительной величиной от 0 до 1 (наиболее активный агонист). Миметики могут обладать определенными преимуществами, быть более активны, чем эндогенные регуляторы, обладать более высоким сродством к рецепторам и активировать их при меньшей концентрации; действовать более продолжительно (т.е. не так быстро метаболизироваться) и/или более избирательно, т.е. способны активировать не все виды рецепторов определенного регулятора. Если внутренняя активность равна 0, то вещество не активирует субстрат, но связывая активный центр («занимая место») делает невозможным активацию мишени и предотвращают действие «штатного» (физиологического) активатора. Это антагонисты, блокаторы. Вещества с внутренней активностью больше 0, но меньше 1 могут активировать молекулярный субстрат в отсутствие физиологического стимулятора, но ослаблять его действие, если он присутствует (парциальный агонист или агонист-антагонист). Так как вещества, взаимодействующие с одним и тем же участком молекулярного субстрата могут препятствовать друг другу в занятии активного центра, то взаимодействие между ними называют конкурентным или изостерическим. Вещества могут взаимодействовать с молекулярной мишенью не в активном центре, а в другом участке мишени. Такое взаимодействие называют неконкурентным или аллостерическим. Оно в зависимости от структуры присоединяющегося вещества может вызывать или усиление или ослабление действия физиологического регулятора.

Фармакологические эффекты (действия) ЛВ можно характеризовать многими параметрами.

1. Уровнем возникновения: системные, органные, клеточные эффекты.
2. Качественными, по виду изменяемых функций: обезболивающий эффект, гипотензивный, снотворный и т.д.
3. Количественными, абсолютными или относительными величинами изменений (в процентах к исходной функции или по частоте наступления эффекта в популяции (группе)). Величина ED_{50} соответствует дозе, вызывающей 50 % максимально возможного эффекта или изучаемое действие у 50 % исследуемых.

4. Локализацией проявлений. Действие может возникать в месте введения или в отдаленных от него частях организма. Первый вид действия называется местным, второй – чаще всего резорбтивным (системным), т.к. вещество поступает в другие части с кровью после всасывания (резорбции) ЛВ. Термин «системное действие» фиксирует возможность проявлений в любой части организма, термин «резорбтивное действие» акцентирует механизм такой возможности.

5. По функциональной направленности: ЛВ могут повышать пониженные функции клеток, органов и систем до нормального уровня (тонизирующее действие) или сверх нормы (возбуждающее действие). Они могут понижать повышенные функции до нормального уровня (седативное действие), ниже нормального уровня (угнетающее действие), или полностью подавлять функцию клетки, органа, системы (парализующее действие).

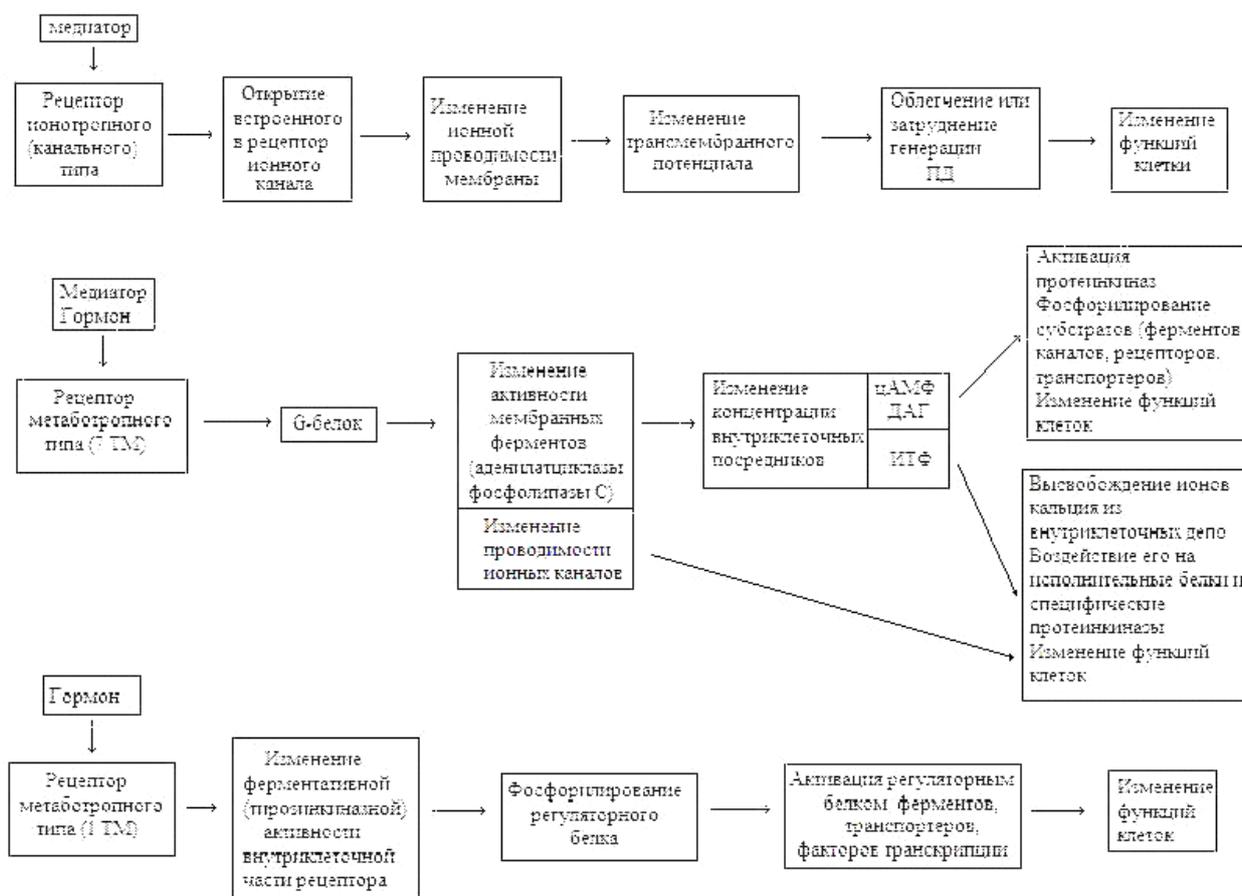
6. По отношению к цели ЛВ часто вызывают множество эффектов. Например, адреналин вызывает тахикардию, гипертензию, расширяет бронхи, увеличивает концентрацию глюкозы в крови и т.д. Эффект ЛВ, желательный (целесообразный) с терапевтической точки зрения при данной форме патологии, называют главным. Например, при гипогликемической коме это гипергликемизирующий эффект адреналина, а при бронхоспазме — бронхорасширяющий. Главный эффект не всегда тождественен терапевтическому эффекту. Устранение приступа удушья при бронхоспазме адреналином (терапевтический эффект) обусловлено не только расширением бронхов (главный эффект), но и снижением бронхиальной секреции, уменьшением отека слизистой (второстепенные эффекты). Фармакологические эффекты, сопутствующие главному, но терапевтически нецелесообразные, называют побочными.

7. По механизму развития. По соотношению локализации молекулярного субстрата и изменяющего функцию органа различают прямые и косвенные эффекты. Прямым называют действие на органы и клетки, с молекулами которых ЛВ взаимодействует. Так, адреналин прямо изменяет функцию всех внутренних органов, клетки которых имеют адренорецепторы (сосудов, сердца, бронхов, радиальной мышцы радужки, селезенки, печени). Но вещество может изменять функции и тех органов, с молекулами которых оно не взаимодействует. Такое действие называют косвенным. Косвенное действие может возникать нейрогенно или гуморально. Один из видов косвенного нейрогенного действия – рефлекторное действие. Например, раздражение чувствительных окончаний тройничного нерва в слизистой носоглотки высокой концентрацией аммиака рефлекторно угнетает дыхательный центр продолговатого мозга, что вызывает временную задержку дыхания. Нейрогенное косвенное действие может иметь и не рефлекторную природу. Эфир и другие наркотические средства расслабляют скелетные мышцы, действуя на них не прямо, а угнетая

и парализуя иннервирующие их мотонейроны мозга. Примером косвенного действия гуморальной природы может быть противовоспалительное действие адренокортикотропного гормона, усиливающего образование корой надпочечников глюкокортикоидов, оказывающих прямое влияние (противовоспалительное) на очаг воспаления.

Схема 1

Типы мембранных рецепторов и способы изменения ими функций клеток (трандукция)



По способу развития различают активные, пассивные и реактивные эффекты. Активны те изменения, которые возникают в результате стимуляции ЛВ рецепторов, что вызывает их конформационные изменения и запуск внутриклеточных процессов, ведущих к изменению функций клеток. Пассивны те изменения, которые связаны с угнетением (блокадой) рецепторов, ферментов, транслоказ и т.д. Их непосредственной причиной (обуславливающей не только эффект, но и его специфику) является не сама блокада, а тот процесс, который ею устраняется. Например, вещества блокирующие холинорецепторы слюнных желез вызывают сухость во рту из-за устранения стимулирующего влияния парасимпатических нервов. При денервации органов пассивные эффекты такого типа не возникают (в отличие от активных). Реактивны те изменения, которые возникают

вследствие ответа организма на введенное вещество. К ним относятся аллергии, обусловленные иммунной системой, уменьшение эффекта при повторном введении веществ из-за гомеостатических сдвигов в организме и т.п. Реактивные эффекты обычно развиваются много медленнее, чем активные или пассивные.

8. По выраженности действия веществ на разные виды клеток, органов и систем организма. Способность действовать на функции любых клеток – общеклеточное действие. Оно характерно для ряда ядов. Клинику интересует возможность действия на одни клетки, мало влияя (преимущественное действие) или не изменяя функций других (избирательное, селективное действие). Какие факторы обеспечивают такие виды действия? Если клетки различаются только расположением (соматотопически), то избирательность достигается только за счет фармакокинетических факторов. Например, действие адреналина только на периферические клетки обеспечивается гематоэнцефалическим барьером, непроницаемым для адреналина, что исключает его действие на нейроны мозга. Разновидностью фармакокинетической избирательности является селективное действие за счет местного применения веществ (местная анестезия, глазные капли, капли для носа, суппозитории и т.п.). Большие возможности создают фармакодинамические процессы. Резорбтивное действие в равной степени распространяется на все однотипные клетки соответствующей камеры распределения (т.е. является симметричным, не соматотопично). Наблюдаемые в отдельных случаях различия (тонкие волокна быстрее парализуются местными анестетиками, чем толстые, маленькие мышцы раньше парализуются курарными средствами, чем большие) обусловлены различиями исходных характеристик объектов (меньший фактор безопасности у тонких волокон, более интенсивный кровоток у маленьких мышц), а не особенностями действия веществ. Наибольшую избирательность обеспечивают химические различия клеток, возникающие при их дифференцировке и специализации. ЛВ изменяет функцию тех клеток, которые имеют молекулярный субстрат его действия. Например, гладкие мышцы полых органов имеют мускариночувствительные, а скелетных мышц – никотиночувствительные холинорецепторы, что позволяет атропину действовать только на гладкие, а ардуану – только на скелетные мышцы.

Факторы, влияющие на действие лекарств

Действие лекарственных веществ определяется их химическим строением и концентрацией в биофазе, но его выраженность, прямо или косвенно, модулируется множеством обстоятельств. К числу важнейших относятся доза, возраст и ряд других, включая факторы психической природы, циклические изменения продукции гормонов, ферментов или дру-

гих эндогенных веществ. Так, глюкокортикоиды наиболее активны в 8 ч утра, наркотические анальгетики — в 16 ч и т.п.

Доза. Зависимость действия ЛВ от дозы

Доза — количество ЛВ, предназначенное для введения, введенное или поступившее в организм. Может выражаться в весовых (граммах), объемных (миллилитрах, каплях) или условных единицах действия (ЕД). Поскольку ПФР и величина фармакологического эффекта зависит от концентрации ЛВ в биофазе, то при введении разным людям одинаковых доз эффект оказывается зависящим от массы тела. Для нивелирования этого фактора дозу можно выражать в расчете на единицу массы тела (или единицу его поверхности). Чтобы в биофазе возникла концентрация ЛВ, при которой становится возможным взаимодействие его молекул с функционально значимыми молекулами клетки, необходимо, чтобы доза ЛВ превышала некоторую пороговую величину (пороговая доза).

Если бы ЛВ не подвергалось предсистемной элиминации и полностью достигало биофазы, зависимость между дозой и эффектом совпадали бы с зависимостью между концентрацией в биофазе и эффектом, т.е. графически выражалась бы прямоугольной гиперболой, с прекращением роста эффекта при "занятии" веществом всех однотипных функционально значимых молекул в клетке. Однако зависимость между дозой и эффектом нередко бывает параболической. Например, гликозиды наперстянки с их высокой способностью адсорбироваться на белках плазмы, будут мало изменять функцию сердца (силу и частоту сокращений) при увеличении дозы до тех пор, пока не насытятся белки крови, но после этого уже небольшое увеличение дозы приведет к значительному возрастанию эффекта (параболическая зависимость). Для ЛВ "фазового действия" нередко наблюдается прямо пропорциональная зависимость эффекта от дозы. Наиболее часто встречающаяся реальная зависимость между дозой и эффектом - есть некоторая промежуточная между крайними формами. Графически она выражается сигмоидой, включающей элементы гиперболы, параболы и прямой.

Увеличение дозы может вызывать и качественные изменения эффекта. Так, в определенном диапазоне доз барбитал вызывает сон, а при дальнейшем увеличении дозы возникает наркоз возрастающей глубины и продолжительности. Большие дозы веществ могут взаимодействовать не только с желательными «мишенями», но и другими молекулами, что может вызвать появление нежелательных изменений в виде нарушения функции различных органов и систем: сердца, почек, кровообращения, дыхания, т.е. токсических эффектов. Их выраженность возрастает с увеличением дозы и может достичь степени несовместимой с жизнью организма. ЛВ в таких дозах вызывает смерть (летальный эффект). Соответственно различают дозы терапевтические, токсические и летальные.

Зависимость действия ЛВ от возраста

Приводимые в справочниках дозы предназначены для взрослых людей в возрасте от 20 до 60 лет. Лицам до 20 лет и старше 60 лет необходимо назначать ЛВ в дозах, составляющих лишь часть дозы "взрослого".

У детей масса тела, а, следовательно, объем распределения ЛВ, меньше, чем у взрослого. Поэтому для создания равной концентрации ЛВ в крови, в интерстициальной и внутриклеточной жидкости, нужна меньшая доза ЛВ. Различие в массе тела не является единственной причиной большей чувствительности детей к медикаментам. Детский организм имеет и ряд других особенностей (наиболее выражены в период новорожденности - 28 дней после рождения, а также у грудных детей - до 1 года, и в раннем детском возрасте - до 3 лет), от которых зависит фармакокинетика веществ. У новорожденных кожа лишена рогового слоя и через нее легко проникают не только липоидорастворимые вещества, но даже электролиты, например, борная кислота. Напротив, транспортные системы эпителиальных клеток кишечника у детей первого года жизни плохо развиты, что замедляет всасывание некоторых веществ (аминокислоты, сахара, витамины). Отличия распределения у детей связаны не только с меньшей массой тела, но и с меньшим количеством альбуминов в крови, большей проницаемостью гематоэнцефалического барьера (особенно у новорожденных и даже у детей раннего возраста).

Активность метаболизирующих и конъюгирующих ферментов печени, участвующих в биотрансформации ЛВ, низка у новорожденных, и процессы биотрансформации у них протекают, как правило, медленнее. Ввиду недостаточной зрелости выделительной и особенно концентрационной функции почек многие ЛВ задерживаются у новорожденных значительно дольше, чем у взрослых. Ввиду замедленной биотрансформации и выведения элиминация многих ЛВ происходит у новорожденных медленнее, а период полужизни ЛВ существенно удлиняется.

У детей иначе протекают не только фармакокинетические, но и фармакодинамические процессы. Количество и свойства функционально значимых молекул в клетках, являющихся молекулярным субстратом действия ЛВ, у детей может отличаться от таковых у взрослых.

Для нахождения дозы ЛВ у детей можно пользоваться различными расчетными методами, учитывающими различия в возрасте, массе или поверхности тела, но наиболее надежен метод, отражающий клинический опыт применения лекарств у детей и сконцентрированный в специальных таблицах и справочниках.

Необходимость коррекции дозы у пожилых (старше 60 лет) людей обусловлена уменьшением объема распределения в связи с меньшей способностью тканей удерживать воду; замедлением элиминации из-за уменьшения числа функционирующих нефронов (на 1/3 в возрасте 70-80 лет), понижения почечного кровотока и изменения биотрансформации,

например, интенсивности ацетилирования. Количество и свойства тех функционально значимых молекул в клетках, которые являются молекулярным субстратом действия ЛВ, может отличаться от таковых у взрослых. Как результат, лицам пожилого или старческого возраста фармако-терапевтические средства (кроме витаминов) обычно назначают в дозах, составляющих 2/3 дозы, применяемой у людей 20-60-летнего возраста.

Зависимость действия ЛВ от состояния организма

Количественные значения любых физиологических функций изменяются в ограниченных интервалах. Если они предельны (максимальны или минимальны), то дальнейшее их изменение в том же направлении становится невозможным: например, нельзя понизить тонус максимально расслабленной мышцы или повысить максимально сокращенной. В тоже время изменить ее в противоположном направлении даже легче, чем при нормальном тонусе. Можно считать правилом, что всегда лучше выражено то действие, которое совпадает по направленности с гомеостатической реакцией. Действие веществ в значительной степени зависит от исходного состояния клеток. Быстро делящиеся клетки опухолей чувствительнее к действию цитостатиков, чем медленно делящиеся здоровые, высоко возбудимые клетки эктопических очагов аритмии в миокарде, эпилептогенных очагов в головном мозге более чувствительны к угнетающему действию веществ, чем нормальные клетки.

Перенесенные заболевания (печени или почек) изменяют фармако-кинетические процессы: биотрансформацию, экскрецию веществ, связывание с белками, биодоступность, распределение. Это так же влечет за собой изменение выраженности действия ЛВ при прочих равных условиях.

Индивидуальная чувствительность к ЛВ

При введении эффективной дозы ЛВ достаточному числу испытуемых большинство из них отвечает на воздействие ЛВ определенной ("стандартной") реакцией, но наблюдаются и такие, на которых ЛВ в той же дозе (на единицу массы) не оказывает видимого влияния, и есть особи, у которых наблюдаются токсические или летальный эффекты. Индивидуальная чувствительность к ЛВ является отражением индивидуальных генетически predetermined особенностей: фармакокинетических (всасывания, распределения, активности метаболизирующих и конъюгирующих ферментов, а следовательно, - особенностями элиминации ЛВ) и фармакодинамических (количества и свойств функционально значимых молекул). Но в основе особенностей индивидуальной чувствительности могут лежать и фенотипические факторы, например, перенесенные болезни (см. выше). *Атипичная реакция на ЛВ называется идиосинক্রазией*. Например, у некоторых людей, как следствие мутации, могут отсутствовать или иметь пониженную активность ферменты, обеспечивающие биотранс-

формацию определенных ЛВ. Так, у европейцев иногда отсутствует псевдохолинэстераза в крови (с частотой 1:170000) или имеется низко активная форма этого фермента (с частотой 1:3200) в результате чего эти люди обнаруживают повышенную чувствительность к новокаину, который инактивируется при участии псевдохолинэстеразы.

Зависимость действия ЛВ от кратности применения

При повторном применении ЛВ их первоначальное действие может изменяться, что проявляется такими явлениями как сенсбилизация, кумуляция, толерантность и зависимость. Они отражают изменения свойств организма при длительном воздействии ЛВ. Так как они являются следствием реакции организма на вещество, то имеют типовой характер, мало зависящий от свойств веществ.

Сенсбилизацией называют повышенную чувствительность организма к повторному воздействию ЛВ. Она может быть как иммунной, так и неиммунной природы. В клинической практике чаще встречается аллергическая сенсбилизация, которая проявляется в виде комплекса реакций (ангионевротический синдром, бронхоспазм, и т.д.) и называется лекарственной болезнью.

Кумуляцией называют:

1. *Накопление в организме ЛВ (материальная кумуляция).* Присуща тем ЛВ, которые медленно элиминируют, суммарная доза может превысить верхний предел терапевтических доз.
2. *Накопление вызываемых лекарственным веществом эффектов (функциональная кумуляция).* Наблюдается при повторном применении ЛВ (или ядов) с необратимым действием. Примером является алкогольный делирий (белая горячка), который может возникать спустя некоторое время после последнего приема алкоголя, когда в крови алкоголь не определяется.

Толерантность (привыкание) - уменьшение эффекта при повторных воздействиях ЛВ (это частный случай общебиологического явления приспособления организма к внешним воздействиям). Уменьшение реакции на повторное воздействие ЛВ, которое возникает быстро, уже после нескольких введений, называют тахифилаксией. Привыкание может обуславливаться фармакокинетическими процессами: ухудшением всасывания вещества (мышьяковистый ангидрид), ускорением элиминации (алкоголь, барбитураты), что нередко обусловлено увеличением количества микросомальных ферментов (индукцией синтеза), биотрансформирующих эти ЛВ. Но существенное значение могут иметь и фармакодинамические процессы: изменением функционирования промежуточных структур (тахифилаксия к эфедрину обусловлена истощением запасов медиатора норадреналина, высвобождаемого этим веществом из окончаний аксонов симпатических постганглионарных нейронов); изменением в клетках ко-

личества или функционального состояния макромолекул, которые являются субстратом первичного действия ЛВ (десенситизация - быстро возникающее уменьшение реакции клеток на повторное введение вещества в результате перехода мембранных рецепторов в не активную форму); возникновением вторичных гомеостатических компенсаторных реакций (влияние многих гипотензивных веществ при длительном применении заметно ослабевает из-за развития компенсаторной гиперволемии, обусловленной задержкой солей и воды в организме).

Синдром отмены – комплекс явлений, возникающий после прекращения приема медикаментов. Если применяемые вещества были средствами симптоматической или патогенетической терапии, то при отмене может произойти возврат к прежним проявлениям болезни. После длительной гормонотерапии может возникнуть недостаточность образования гормона. Но иногда могут появляться эффекты, противоположные действию применявшихся лекарств. Например, после приема слабительных – более длительный период запоров, после приема гипотензивных средств – гипертонический криз, после приема снотворных, уменьшавших продолжительность быстрого сна, – увеличение его продолжительности сверх нормы и т.п. Такую разновидность синдрома отмены называют синдромом отдачи. Предположительно его возникновение связано с гомеостатическими реакциями, противодействующими эффектам медикаментов, но исчезающими медленнее, чем элиминация вещества. Особенно характерно появление этого синдрома при внезапной отмене ЛВ после продолжительного его приема (для профилактики рекомендуется медленное постепенное снижение дозы). Синдром отмены, появляющийся на фоне медикаментозной зависимости, называется абстиненцией (см. ниже).

Зависимость (пристрастие) — состояние организма, при котором нормальная его жизнедеятельность затруднена или невозможна при прекращении систематического поступления ЛВ или яда. Важнейший признак зависимости - синдром воздержания (абстиненция) - комплекс нарушений функций организма при прекращении поступления в организм вещества, к которому развилась зависимость (часто имеет характер синдрома отдачи). Зависимость может быть психической и физической. Психическая зависимость - состояние, при котором ЛВ вызывает чувство удовлетворения и психического подъема, побуждающие к периодическому возобновлению или постоянному введению ЛВ для того, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта. Такую зависимость вызывают, например никотин, кокаин. Физическая зависимость проявляется в интенсивных психических и физических расстройствах специфического характера при отсутствии приема вещества. Развивается, например к морфину и другим опиатам, барбитуратам, алкоголю.

Опасность зависимости заключается в невозможности или большой трудности отказа человека от систематического употребления яда, в результате чего развивается хроническое отравление (алкоголизм, морфинизм). Избавление от зависимости легче достигается при психическом, чем при физическом пристрастии.

Совместное (комбинированное) применение ЛВ

В практической фармакотерапии нередко прибегают к назначению двух и более ЛВ.

При этом возможны *синергизм (содействие веществ друг другу) и антагонизм (устранение или частичное уменьшение эффекта одного ЛВ другим)*.

Синергизм проявляется аддацией (суммацией), когда происходит сложение эффектов веществ, и потенцированием (усилением), когда общий эффект превышает сумму эффектов отдельных веществ. Синергизм может быть обусловлен фармакинетическими явлениями: ускорением всасывания (например, алкалоидов в желудке при совместном применении с ЛВ, которые понижают кислотность желудочного сока), замедлением удаления (например, новокаина из подкожной клетчатки в присутствии адреналина), вытеснение одним ЛВ другого из связи с белками плазмы, ингибированием ферментов, биотрансформирующих другое ЛВ, уменьшением скорости выделения почками одного ЛВ другим. Но в основе синергизма может лежать и фармакодинамическое взаимодействие ЛВ. Обычно суммация наблюдается при совместном применении веществ с одинаковым механизмом действия, общими точками приложения, а потенцирование при их несовпадении. Например, сосудорасширяющие эффекты папаверина и дибазола складываются, т.к. оба расслабляют гладкомышечные клетки сосудов, действуя прямо на миогенный тонус. Сосудорасширяющие эффекты папаверина и октадина потенцируются, поскольку папаверин действует на гладкомышечные клетки сосудов прямо, а октадин устраняет сосудосуживающее влияние симпатических (адренергических) нейронов. Синергизм ЛВ широко используется в клинической практике, поскольку позволяет получить тот же терапевтический эффект при меньших дозах комбинируемых веществ и, таким образом, уменьшить вероятность и степень выраженности побочных эффектов и осложнений.

Антагонизм может возникать в ходе фармакокинетических процессов.

1. Физический антагонизм: образование неактивных или невсасывающихся комплексов при физическом взаимодействии веществ (при неизменной их химической структуре). Например, адсорбция ядов в желудочно-кишечном тракте активированным углем.
2. Химический антагонизм в результате химического взаимодействия ЛВ с образованием неактивного соединения. Например, тиосульфат натрия

сульфирует цианиды, превращая их в мало ядовитые роданиды: KCN (цианид калия) + Na₂S₂O₃ = Na₂SO₃ + KCNS (роданид калия).

Антагонизм может возникать в ходе фармакодинамических процессов – функциональный антагонизм. Он может быть прямым и косвенным.

1. Косвенный функциональный антагонизм, когда противодействующие ЛВ воздействуют на разные клетки организма. Например, стрихнин вызывает судороги, возбуждая нейроны спинного мозга, а ардуан их устраняет, блокируя холинорецепторы в клетках скелетных мышц.

2. Прямой функциональный антагонизм (ЛВ противодействуют друг другу, воздействуя на одни и те же клетки). Имеет следующие разновидности.

- Конкурентный. Вещество-антагонист взаимодействует с теми же участками функционально значимых макромолекул клетки, что и вещество – агонист. Уменьшая вероятность соединения молекул последнего с макромолекулами клеток, уменьшает или устраняет эффект агониста. Например, атропин является конкурентным антагонистом медиатора ацетилхолина.

- Неконкурентный. Агонист и антагонист взаимодействуют с разными участками одних и тех же функционально значимых макромолекул клетки или с разными, но взаимосвязанными макромолекулами. Например, медиатор ацетилхолин активирует Н-ХР (олигомерный комплекс молекул) в мембранах нейронов вегетативных ганглиев, открывая внутренние натрий-проводящие каналы рецепторов; ганглиоблокатор пентамин взаимодействует с каналобразующим участком и делает его неспособным проводить ионы. Ввиду этого становится невозможной деполяризация постганглионарных нейронов и их возбуждение (генерация ПД).

- Независимый. ЛВ действуют на разные молекулярные субстраты клетки, изменяя ее функцию в противоположных направлениях. Например, ацетилхолин активирует М-холинорецепторы клеток синоатриального узла сердца, увеличивая их МП, в результате чего снижается автоматизм узла и уменьшается частота сердечных сокращений. Этому противодействует адреналин, который активируя бета-адренорецепторы тех же клеток, уменьшает их МП, повышает автоматизм узла и повышает частоту сокращений сердца.

Антагонисты используются в клинической медицине в качестве "корректоров" для устранения побочных эффектов ЛВ, а также широко применяются при отравлениях.

Фармакология и терапия

Фармакология, как наука о действии химических веществ на живые организмы, является основой медикаментозного лечения, терапии. Знание фармакологии – это, прежде всего, знание на какие структуры и функции можно воздействовать с помощью медикаментов. Именно это (а не

лечение болезней) является целью курса фармакологии на 3-ем году обучения. Это обеспечивает в дальнейшем осознанный подбор медикаментов для лечения разных заболеваний.

Наиболее простым приемом лечения является воздействие на нарушенную функцию с целью вернуть ее к норме (симптоматическая терапия). Противодействие патологическому процессу может быть направлено не на конечные его проявления, а на предшествующие звенья (патогенетическая терапия). Как правило, это может достигаться разными способами, путем прямого воздействия на клетки (органы), обеспечивающие пораженную функцию, или изменением регуляторных (нейрогуморальных) влияний. Например, при нежелательной тахикардии можно уменьшить возбудимость клеток ведущего узла сердца, уменьшить активирующее влияние симпатических нервов или увеличить угнетающее парасимпатических.

Для воздействие на регуляторные влияния (нервные, гормональные и другие гуморальные) существуют следующие возможности: 1) воздействие на синтез медиатора или гормона (усиление или ослабление). (Леводопа, йод, мерказолил, парахлорфенилаланин, блокаторы ЦОГ, симпатолитики); 2) воздействие на их высвобождение. (Магния сульфат); 3) изменение их элиминации (инактивации). (АХЭ, ИМАО, блокаторы обратного захвата); 4) воздействие на их рецепторы (активация или блокада). (Миметики разных типов); 5) воздействие на трансдукцию (пострецепторные процессы, ведущие к изменению функции клетки). (Соли лития, силденафил).

Симптомы дефицита необходимых метаболитов преодолеваются путем введения соответствующих веществ (заместительная терапия). Так лечат, например, авитаминозы и разные формы гормональной недостаточности. Напротив, симптомы избытка (например, гормонов) требуют антагонистических воздействий, с помощью которых подавляется синтез или воздействие гормонов на органы. Так как подавляющее большинство функций динамичны, гомеостазированы, то для воздействия на них можно действовать двояко. Например, при гипоксии (миокарда, мозга) вследствие нарушения проходимости питающих сосудов пытаются или усилить кровоток (например, расширяя сосуды) или уменьшить потребность органа в кислороде. При уменьшении сердечного выброса (сердечная недостаточность) можно усилить сократительную активность сердца сердечными средствами или уменьшить нагрузку, снижая объем циркулирующей крови мочегонными или периферическое сопротивление сосудов с помощью сосудорасширяющих средств

При некоторых болезнях (инфекционных, отравлениях) возможно воздействие непосредственно на причину болезни (этиотропная терапия). Для этого используются противомикробные средства, средства, нейтрализующие яды (химические антагонисты, антидоты) и т.п.

Между действием вещества на молекулярном уровне и конечным результатом, возникающим на уровне организма, существует непрерывная цепь событий, где каждое последующее есть результат предыдущего. Для ее обобщенной характеристики используют понятия: цель (конечный результат), направленность (способ, путь) и механизм действия. Врач, осуществляющий лечение, должен четко осознавать их конкретное наполнение в каждом случае. Без этого невозможно адекватно контролировать эффективность осуществляемых воздействий. Целью обычно является устранение клинических проявлений болезни, отражающихся в жалобах больного, или обнаруживаемых при физикальном, аппаратном или лабораторном обследовании. Разные вещества могут вызывать один и тот же эффект, но иметь при этом разный молекулярный субстрат и неодинаковые промежуточные звенья. Для обеспечения хирургического вмешательства можно вызвать паралич чувствительных нервов (местная анестезия), можно паралич ЦНС (общая анестезия). И гепарин, и ацетилсалициловая кислота, и клопидогрель уменьшают тромбообразование, но гепарин действует на систему плазменных факторов свертывания, а ацетилсалициловая и клопидогрель уменьшают агрегацию тромбоцитов. Последние действуют на разные молекулярные мишени тромбоцитов (фермент циклооксигеназу и рецептор АДФ соответственно). Действие на органно-клеточном уровне обозначают как направление (способ), а на клеточно-субклеточно-молекулярном как механизм. Следовательно, гепарин и ацетилсалициловая кислота обладают разной направленностью действия, а ацетилсалициловая кислота и клопидогрель при одинаковой направленности – разным механизмом. Естественно, что вещества разной направленности всегда имеют не одинаковый механизм действия, вещества одной направленности могут иметь как одинаковый, так и разный механизм. Без соответствующих представлений медикаментозная терапия приобретает догматически-рецептурный характер («анальгин от головы») и снижается ее потенциальная эффективность.

Классификация лекарственных веществ

В фармации для учета потребления лекарственных средств используется анатомо-терапевтическо-химическая классификация – АТХ (в латинском обозначении АТС). Буквенно-цифровой код АТС состоит из 5 компонентов (уровней), где первый - буква латинского алфавита – обозначает принадлежность к одной из 14 основных групп (например, А – Средства, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ), второй – две арабские цифры (начиная с 01) – терапевтическое применение или фармакологические свойства (Например, А01 – средства, применяемые в стоматологии, А02 – средства для лечения заболеваний желудка с повышенной кислотностью и т.д.), третий – одна латинская буква – обозначает те-

рапевтические/фармакологические подгруппы, четвертый - одна латинская буква - обозначает терапевтическую / фармакологическую / химическую группы, пятый - арабские цифры - обозначает конкретную химическую субстанцию. Например, С 03 С А 01 - код фуросемида, где С обозначает вещества, применяемые при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, 03 - мочегонные средства, С - высокоактивные средства, А - сульфонамиды, 01-фуросемид. Каждый АТС-код обозначает только одно лекарственное средство, но одно лекарственное средство может иметь несколько АТС кодов, если применяется для разных целей.

В медицине (фармакологии) используются различные смешанные классификации. Фармакотерапевтические средства, т.е. применяемые для воздействия на функции клетки, органы больного человека, обычно классифицируют по анатомо-физиологическим системам. Выделяют вещества, действующие на нервную систему (периферическую и центральную) и исполнительные органы (сердечнососудистую, пищеварения, дыхания и т.д.). Внутри этих разделов вещества могут делиться на подгруппы, либо по молекулярному субстрату действия - М-холиномиметики (активирующие М-холинорецепторы), либо по результату воздействия - антикоагулянты (вещества, понижающие свертывание крови). Вещества одной направленности объединяются обычно в одну группу средств. Гепарин относится к антикоагулянтам, а ацетилсалициловая кислота и клопидогрель - к антиагрегантам. Так как фармакология является основой терапии, то параллельно названным классификациям вещества можно делить в соответствии с их применением: антигипертензивные средства, противоаритмические средства и т.п. Естественно, что одно и то же вещество принадлежит одновременно разным группам.

Некоторые вещества действуют на процессы, не связанные с определенными органами. Их рассматривают отдельно как вещества, действующие на обмен (например, витамины), основные патологические процессы (например, противовоспалительные средства).

Химиотерапевтические и другие противомикробные и противопаразитарные средства, т.е. применяемые для воздействия на патогенные организмы, вызывающие болезни, и опухолевые образования, классифицируют либо по соответствующим болезням (противотуберкулезные, противопрозоидные, противоопухолевые и т.п.) либо (при широких возможностях) по химической структуре (бета-лактамы, аминокликозиды и т.п.).

В каждой узкой фармакологической группе может быть несколько, иногда много веществ. Различия между ними (применение веществ с одинаковыми свойствами не имеет смысла) могут быть фармакодинамическими и фармакокинетическими. В группах, действующих на один молекулярный субстрат, вещества могут отличаться по активности, т.е. тому количеству вещества, которое необходимо для получения эффекта. Чем активнее вещество, т.е. меньшее его количество необходимо, тем реже

проявления токсического действия, но чаще возникают побочные эффекты. В этих группах вещества могут различаться по избирательности (селективности). Молекулярным биологическим объектам присущ полиморфизм. Как существует не один, а много гемоглобинов, есть несколько видов М-холинорецепторов (1, 2, 3), бета-адренорецепторов (1, 2, 3) и т.д. Среди бета-адреномиметиков, т.е. веществ, возбуждающих бета-адренорецепторы, есть действующие на все их виды (изадрин, это неизбирательное вещество), а есть действующие в основном на бета1-рецептор (добутамин) или бета2-рецептор (фенотерол). В группах, выделяемых по направленности (результату действия), вещества могут различаться не только по активности, но и по механизму действия.

В любой группе между веществами могут быть фармакокинетические различия. По скорости развития эффекта и продолжительности действия (как правило, быстро всасывающиеся, т.е. быстродействующие вещества, быстрее и элиминируются, т.е. обладают кратковременным действием, и наоборот). Быстродействующие вещества кратковременного действия обычно применяют для устранения (купирования) острых неотложных состояний, а вещества длительного действия для регулярного систематического лечения хронических болезней. Существенными могут быть различия в распределении (прохождение через биологические барьеры и поступление в различные экскреты).

Нежелательные следствия медикаментозной терапии

Они возникают как следствие побочного, токсического или неспецифического действия ЛВ. Побочным называется действие ЛВ, которое имеет тот же механизм возникновения, что и главное, но не желательное с терапевтической точки зрения. Эти осложнения дозозависимы, легко предсказуемы, а их проявления, чаще всего, имеют небольшую тяжесть.

Осложнения токсической природы, чаще всего, имеют иной механизм возникновения, чем главное действие, и являются результатом передозировки ЛВ, в том числе обусловленной материальной или функциональной кумуляцией при длительном применении даже терапевтических доз (хроноконцентрационный эффект.). Вероятность таких осложнений особенно велика у лиц с повышенной чувствительностью к данному ЛВ, детей и лиц старческого возраста. Токсические осложнения дозозависимы, трудно предсказуемы (как правило, становятся известны по опыту клинического применения), а их проявления нередко имеют значительную тяжесть, угрожая здоровью, а, иногда, и жизни.

Неспецифические осложнения – это такие, проявления которых определяются не химическим строением веществ и их групповой принадлежностью, а реагирующим на их введение организмом. К таким осложне-

ниям относятся аллергические, обусловленные иммунной системой, а также привыкание (толерантность) и зависимость.

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Как правило, приведенные названия лекарственных веществ являются международными непатентованными (МНН), рекомендуемыми ВОЗ. Если вещество выпускается (продается) в Украине под другим названием, то оно приводится первым, а МНН дается в скобках.

ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ФАРМАКОЛОГИЯ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ

I. Средства, уменьшающие функцию афферентных нервов.

1. Адсорбирующие средства.
2. Обволакивающие средства.
3. Вяжущие средства.
4. Местноанестезирующие средства.

II. Средства, активирующие окончания афферентных нервов.

Раздражающие средства (в том числе горечи, слабительные и др.)

Адсорбирующие средства

ЛВ, которые физически связывают химические вещества на своей поверхности и предохраняют чувствительные нервы от их раздражающего действия. Они также препятствуют всасыванию веществ в кровь.

Средства

Carbo activatus (активированный уголь)

Enterosgelum

Enterosorbentum

Показания: отравления, диспепсия.

Обволакивающие средства

Это средства, образующие коллоидную пленку на поверхности слизистой, уменьшая раздражение чувствительных нервных окончаний.

Средства

Aluminii hydroxydum

Almagelum

Mucilago Amyli (слизь крахмала)

Показания: заболевания ЖКТ, кожи

Вяжущие средства

ЛВ, которые денатурируют белки на поверхности ткани (коже, слизистых) и образуют альбуминатную (продукт денатурации белка) пленку, защищающую чувствительные нервные окончания подлежащих тканей от раздражения. Пленка за счет поверхностного натяжения способствует местному сужению сосудов, уменьшению проницаемости капилляров и экссудации. Обеспечивают уменьшение болевых ощущений, отека и гиперемии при воспалении.

Средства и классификация

Растительного происхождения

Folia salviae (листья шалфея)

Cortex Qercus (кора дуба)

Tanninum

Tannalbinum

Минерального происхождения

Alumen (квасцы, применяют в 0,5 – 1 % растворах для полосканий, промываний)

Bismuthi subnitras

Синтетического происхождения (органические производные висмута)

Dermatolum (Bismuthi subgallas) (применяют в виде 10 % присыпок, мазей, паст)

Xeroformium (Bismuthi tribromphenatum)

Показания:

- дерматит (дерматол, ксероформ)
- стоматит (листья шалфея, кора дуба, танин, квасцы)
- гастрит (висмута субнитрат)
- неинфекционная диарея (висмута субнитрат, танальбин)

Местноанестезирующие средства

ЛВ, вызывающие паралич чувствительных нервов и их окончаний при прямом действии на них и потерю всех видов чувствительности в иннервируемой ими области тела.

Средства и классификация

Стандартный суффикс для МНН местных анестетиков — каин.

Сложные эфиры ароматических кислот, спиртов или аминоспиртов

Anaesthesinum (Benzocainum). Применяют в таблетках по 0,3 (по 1 таб. при болях в желудке), 5 % мазях, свечах.

Dicainum (Tetracaini hydrochloridum)

Novocainum (Procaini hydrochloridum). Применяют 1 % и 2 % растворы в ампулах по 2, 5 и 10 мл для проводниковой анестезии) и 0,25 % и 0,5 % растворы во флаконах по 200 и 400 мл для инфильтрационной анестезии.

Анилиды аминокислот

Lidocaini hydrochloridum. Применяют 1 % растворы в ампулах по 10 и 20 мл, 2 % по 2 и 10 мл для проводниковой анестезии, 0,25 % и 0,5 % растворы для инфильтрационной анестезии готовят экстемпорально.

Articainum

Механизм действия анестетиков: ускоряют и пролонгируют инактивацию потенциалозависимых натриевых каналов, повышают КУД (определяется отношением скоростей открытия и закрытия п/з Na-каналов), нарушая этим генерацию потенциалов действия и их проведение.

Основные эффекты: вызывают последовательную потерю всех видов местной чувствительности (прежде всего болевой, последней тактильной). Эффект возникает при инъекционном введении в ткани, возможен при нанесении на слизистые, но через неповрежденную кожу не проникают. Всасываясь в кровь, оказывают резорбтивное действие: новокаин и лидокаин угнетают центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. Устраняют возбуждение ЦНС и судороги, вызываемые судорожными ядами, расширяют сосуды и понижают САД, понижают возбудимость и угнетают автоматизм сердечной мышцы.

Особенности отдельных веществ

Новокаин – вещество сравнительно низкой токсичности, плохо проникает через слизистые оболочки. Как сложный эфир, быстро гидролизуется тканевыми эстеразами (продолжительность действия при инфильтрационной и проводниковой анестезии 20-40 мин). Действие можно удлинить, добавляя к раствору анестетика сосудосуживающие средства (обычно адреналина гидрохлорид).

Лидокаин – в 1,5 раза токсичнее новокаина; липофилен, легко проникает через слизистые оболочки, конъюнктиву и роговицу глаза. Не разрушается эстеразами и действует продолжительно (90-240 мин.).

Артикаин (ультракаин) – местный анестетик для инфильтрационной и проводниковой анестезии из группы амидов. В 2 раза сильнее лидокаина и в 6 раз прокаина. Анестезия длится от 1 до 3 ч. Выпускается с добавлением адреналина (1:100 000).

Дикаин – в 10 раз токсичнее новокаина, используется главным образом местно (на слизистые оболочки).

Анестезин - плохо растворим в воде, используется только для поверхностной анестезии с терапевтической целью.

Показания к применению:

1. Обеспечение хирургических вмешательств.

Технически анестезия может быть получена разным способом. Различают несколько видов анестезии.

Поверхностную (концевую, терминальную, аппликационную) анестезию.

Осуществляется нанесением анестетика на поверхность кожи (поврежденной или пораженной) и слизистой. Для этого вида анестезии в офтальмологии и оториноларингологии используют дикаин и лидокаин. Для терапевтического обезболивания кожи, слизистой желудка, прямой кишки используется анестезин в соответствующих лекарственных формах (мази, таблетки, свечи)

Инфильтрационную анестезию. Осуществляется инъекционным пропитыванием раствором нетоксичного анестетика (новокаин или лидокаин) области тела, требующей обесчувствления. Используются большие объемы растворов (сотни мл и более) низкой концентрации (0,25 %, 0,5 %). Такое пропитывание может осуществляться с целью терапевтического обезболивания (блокады).

Проводниковую анестезию. Получают инъекционным подведением раствора местного анестетика (новокаина или лидокаина) к нервному стволу с потерей чувствительности дистальнее места введения. Используются большие концентрации раствора (1-2 %), но в меньшем объеме (от нескольких до десятков мл). Разновидностью проводниковой является спинномозговая (перидуральная и субарахноидальная) анестезия. Для ее проведения рекомендуется лидокаин.

Перидуральную (эпидуральная) анестезию. Достигается введением раствора между стенками костного канала и твердой мозговой оболочкой.

Субарахноидальную анестезию. Анестетик вводится в пространство между паутинной и мягкой мозговой оболочками. При инъекции между остистыми отростками III и IV-го поясничных позвонков (нижняя граница спинного мозга на уровне II-го поясничного позвонка) возникает потеря чувствительности в органах малого таза, промежности, нижних конечностях. Т.к. в этой области проходит пучок нервных волокон под названием «конский хвост» (Cauda equina), то этот вид анестезии называют также «каудальной».

2. Для терапевтического обезболивания:

- кожи, слизистых желудка и кишечника (анестезин)

- для паравертебральной, вагосимпатической и др. блокад (новокаин)

3. Как сосудорасширяющие средства, улучшающие микроциркуляцию (новокаин) и в качестве противоаритмических средств (лидокаин).

Раздражающие средства

ЛВ, возбуждающие окончания чувствительных нервов. Действуя на разные молекулярные мишени, они вызывают деполяризацию окончаний низкопороговых чувствительных нервов в коже и слизистых оболочках, повышают их возбудимость или даже возбуждают. Это вызывает реакцию на месте их применения и рефлекторно изменяет функции некоторых органов и систем. Их применяют в разных лекарственных формах, нанося на определенные участки кожи, слизистой оболочки. В используемых концентрациях они практически не оказывают резорбтивного действия.

Средства и классификация

Действующие преимущественно на рецепторы

Mentholum

Validolum (Menthyl valeratum). Жидкость, выпускаемая в таблетках по 0,06, капсулах по 0,05 или флаконах по 5 мл для применения под язык.

Действующие неизбирательно на окончания чувствительных нервов

Camphora. Применяют масляный (Oleum camphoratum) и спиртовой (Spiritus camphoratus) растворы (10 %).

Oleum Terebinthinae rectificatum (скипидар)

Charta sinapisata (горчичники)

Solutio Ammonii caustici. Раствор аммиака едкого (нашатырный спирт), выпускается для наружного применения в ампулах по 1 мл или флаконах и в аммиачном линименте (Lin. ammoniatum).

Эффекты и показания.

1) Местные эффекты.

Средства, действующие неизбирательно, вызывают покраснение, отек в месте аппликации, ощущения покалывания, жжения кожи. В основе эффекта – нейро-гуморальные механизмы. Возбуждение окончаний по механизму аксон-рефлекса вызывает расширение мелких сосудов. Местное высвобождение гистамина, простагландина E, брадикинина также способствует расширению сосудов и увеличивает проницаемость капилляров. Это действие применяют для улучшения местного кровообращения в участках кожи, которым угрожают пролежни (такие участки можно систематически протирать спиртовым или масляным раствором камфоры).

Средства, возбуждающие преимущественно холодовые рецепторы, вызывают ощущение прохлады, сужение сосудов и уменьшение их проницаемости. Это можно использовать при воспалении слизистых оболочек (при насморке используют масляный раствор ментола, при бронхитах – ингаляции ментола).

2) Рефлекторные эффекты раздражающих средств.

а) При аппликации средств на кожные зоны Захарьина-Геда может возникнуть «отвлекающее» действие: уменьшение ощущения боли в соответствующих внутренних органах, мышцах или суставах. Поток импульсов в низкопороговых афферентах, вызванный раздражающим веществом, возбуждает ГАМК- и энкефалинергические нейроны желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга и по механизму пресинаптического торможения нарушает передачу «болевых» импульсов с высокопороговых афферентов на спиноталамический путь. Это действие используют при невралгиях, миалгиях, радикулитах и т.п.

б) Имеет место рефлекторное расширение сосудов органов, получающих симпатическую иннервацию от тех же сегментов спинного мозга, в которые поступает поток афферентных импульсов с раздражаемого участка кожи (кожно-висцеральный рефлекс). Это улучшает трофику тканей, ускоряет «рассасывание» при воспалении. Этот эффект лежит в основе действия горчичников при бронхите, пневмонии и т.д.

в) Раздражение окончаний чувствительных веточек тройничного нерва рефлекторно возбуждает активирующую ретикулярную формацию и сосудодвигательный центр. Это позволяет использовать вдыхание аммиака для повышения САД и восстановления сознания при обмороке или опьянении.

г) Раздражение холодových рецепторов полости рта валидолом, ментолом сопровождается рефлекторным (с участием сосудодвигательного центра) расширением коронарных сосудов. Эффект длится 15-20 мин., поэтому валидол используется только для устранения приступов стенокардии (нетяжелых форм).

ФАРМАКОЛОГИЯ ЭФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ

Широкие возможности воздействия на функции многих органов создают вещества, изменяющие (или имитирующие) влияние эфферентных (центробежных) нервов. Понимание действия этих веществ требует представлений о механизмах межклеточной передачи нервных сигналов, природе медиаторов и их рецепторов, типах эфферентных нервов и их влиянии на функции различных, в частности, внутренних органов.

Эфферентная нервная система представлена соматическими и вегетативными нервами. Соматические нервы, управляющие произвольной (скелетной, поперечно-полосатой) мускулатурой, образованы аксонами нейронов головного (в составе черепных, кроме I, II и VIII пары, нервов) и мотонейронов спинного мозга.

Вегетативные нервы иннервируют внутренние органы. Различают симпатические и парасимпатические нервы. Симпатическая система (эр-

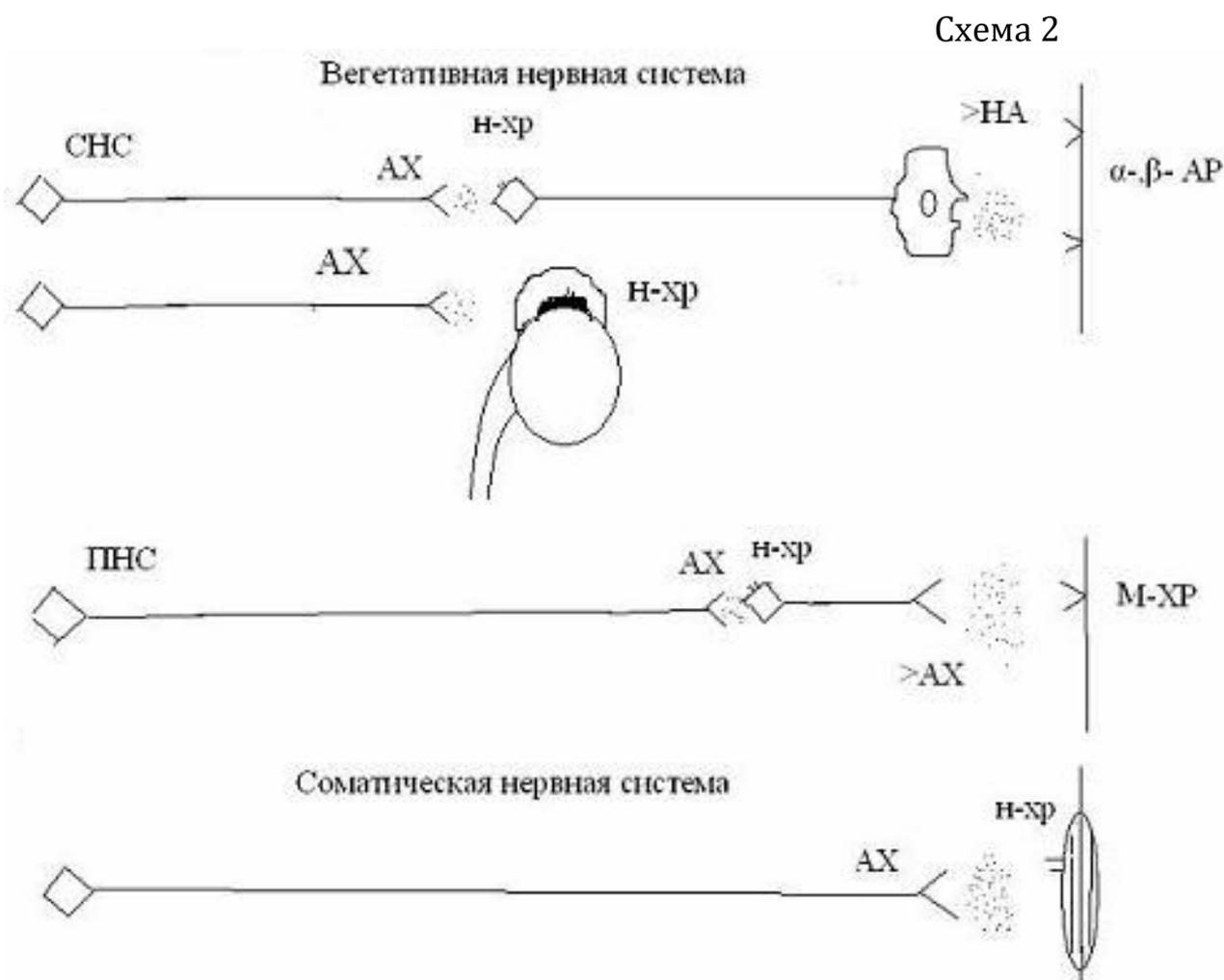
готропная) – обеспечивает активное взаимодействие организма со средой (повышает АД, МОК, кровоснабжение скелетных мышц и жизненно важных органов, но угнетает тонус, перистальтику, частично секрецию гладкомышечных полых органов и т.п.). Парасимпатическая система (трофотропная) обеспечивает переваривание и усвоение пищи (усиливает секрецию пищеварительных желез, тонус и перистальтику ЖКТ и других гладкомышечных органов, но функции сердца снижаются и т.п.).

Все вегетативные нервы имеют двухнейронное строение, состоят из пре- и постганглионарных нейронов. Медиатором всех преганглионарных вегетативных нейронов и соматических нервов является ацетилхолин. Эти нервы и образуемые ими синапсы называются холинергическими. В постсинаптической мембране таких синапсов (скелетных мышцах, нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, а так же хромоаффинных клетках надпочечников и клетках синокаротидных телец) находится никотиночувствительные (Н-) –холинорецепторы (рецепторы-каналы). Их активация увеличивает проводимость постсинаптических мембран клеток, главным образом для ионов натрия, что ведет к развитию ВПСП и возбуждению иннервируемых клеток. Различают Н-холинорецепторы нейронального (вегетативные ганглии) и мышечного (скелетные мышцы) типов.

Постганглионарные парасимпатические волокна (в составе глазодвигательных, лицевых, языкоглоточных, блуждающих и тазовых) иннервируют клетки круговой мышцы радужки и цилиарной мышцы глаза, мышечные и железистые клетки внутренних органов. Парасимпатической иннервации лишены радиальная мышца радужки, надпочечники, миоциты большинства сосудов, волосяных мешочков, мочеточников. Слабо развита парасимпатическая иннервация гладких мышц матки. Медиатором большинства постганглионарных парасимпатических нервов является ацетилхолин, но в иннервируемых клетках (а также в потовых железах) находятся не никотиночувствительные, а мускариночувствительные (М-) холинорецепторы (метаботропные). Они делятся на подтипы: М₁, М₂, М₃. Активация М₁- и М₃-ХР вызывает повышение активности ФЛС, образование внутриклеточных посредников ИТФ, ДАГ и усиление высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо, что ведет к сокращению клеток гладких мышц и усилению секреторной деятельности железистых клеток. Активация М₂-ХР в миокарде увеличивает К-проводимость мембран, что сопровождается гиперполяризацией клеток и торможением их функций.

Постганглионарные симпатические нейроны иннервируют мышечные, железистые клетки внутренних органов, клетки сосудов, радиальной мышцы радужки, мышц волосяных мешочков, потовые железы. Медиатором большинства симпатических постганглионарных нервов является норадреналин. Соответствующие нервы и синапсы называются адренергическими (постганглионарные симпатические нервы потовых

желез – холинергичны, нервы, иннервирующие гладкие мышцы сфинктеров желудка и мочевого пузыря, мезентериальных и почечных артериол, используют медиатор дофамин). Находящиеся в исполнительных органах адренорецепторы (альфа и бета) метаботропного типа. Одни из них – синаптические, обеспечивающие влияние симпатических нервов (альфа₁, бета₁), другие – внесинаптические, обеспечивающие влияние адреналина, гормона мозгового вещества надпочечника (альфа₂, бета₂). Активация α₁-АР вызывает повышение активности фосфолипазы С, повышение концентрации в цитоплазме ИТФ и, в последующем, концентрации ионов кальция. α₂-АР запускают разные механизмы трансдукции (в сосудах активируют ФЛС и повышают тонус, в тромбоцитах понижают активность аденилатциклазы, концентрацию цАМФ и связывание кальция, что усиливает агрегацию тромбоцитов, в кишечных миоцитах повышают проводимость калиевых каналов, вызывают гиперполяризацию и торможение клетки, т.е. расслабление).



Активация всех видов бета-адренорецепторов вызывает повышение активности аденилатциклазы и концентрации цАМФ в цитоплазме, активацию протеинкиназ. В сердце (β₁-АР) при этом фосфорилируются потен-

циалозависимые Са-каналы саркоплазмы, фосфоорилаза, липаза. Это приводит к повышению концентрации ионов Са в цитоплазме, усиленному распаду гликогена, жиров, что сопровождается повышением силы и частоты сердечных сокращений, потребности миокарда в кислороде. В диастолу мышца лучше расслабляется, т.к. фосфорилирование Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума усиливает депонирование

Дополнительные сведения на схеме 2 и в таблице 2.

Са. В бронхах, матке, сосудах скелетных мышц, сердца (β_2 -АР) фосфорилируется Са-АТФаза эндоплазматической сети. Депонирование ионов Са уменьшает их концентрацию в цитоплазме, мышцы расслабляются.

Вещества, изменяющие синаптическую передачу, могут воздействовать на процессы в пресинапсе (синтез, депонирование, импульсное высвобождение медиатора), в постсинапсе (рецепция, трансдукция) или на инактивацию медиатора.

Ацетилхолин (АХ) синтезируется из холина и уксусной кислоты и депонируется в синаптических пузырьках и вневезикулярных депо. Потенциал действия, достигая терминали аксона холинергического нейрона и вызывая деполяризацию ее мембраны, вызывает поступление через п/з Са-каналы Ca^{2+} внутрь терминали и высвобождение содержимого синаптических пузырьков в синаптическую щель (экзоцитоз). Высвобожденные нервным импульсом молекулы АХ диффундируют в пространстве синаптической щели, соударяются с поверхностью постсинаптической мембраны, активируя встроенные в нее холинорецепторы. В синаптической щели присутствует фермент ацетилхолинэстераза, которая разрушает АХ (гидролизует до холина и уксусной кислоты). Понижение концентрации АХ в синапсе ведет к диссоциации комплексов АХ-ХР, после чего ХР переходят в исходное состояние и синапс оказывается способным к передаче следующего импульса. Везамикол блокирует вход ацетилхолина в везикулы. Ионы Mg^{2+} и аминогликозиды препятствуют входу Ca^{2+} в нервное окончание через потенциал-зависимые кальциевые каналы (аминогликозиды могут нарушать нервно-мышечную передачу). Ботулиновый токсин вызывает протеолиз синаптобrevина (белок мембраны везикул, который взаимодействует с белками пресинаптической мембраны) и поэтому препятствует встраиванию везикул в пресинаптическую мембрану. Таким образом уменьшается выделение ацетилхолина из холинергического окончания. При ботулизме нарушается нервно-мышечная передача; в тяжелых случаях возможен паралич дыхательных мышц. 4-Аминопиридин блокирует K^+ -каналы пресинаптической мембраны. Это способствует деполяризации мембраны и высвобождению ацетилхолина. 4-Аминопиридин облегчает нервно-мышечную передачу.

Таблица 2

| Изменение функции органов при раздражении нервов (активации рецепторов) | | |
|--|--|--|
| Симпатических нервов адренорецепторов: α_1 α_2 β_1 β_2 | Органы (в скобках – тип имеющихся ре- цепторов) | Парасимпатических нервов холино- рецепторов: M_2 , M_3 |
| сокращение, мидриаз - расслабление | ГЛАЗ, мышцы: Расширяющая зрачок (α_1) Суживающая зрачок (M_3) Цилиарная (M_3) | - сокращение, миоз сокращение |
| - усил., густая слюна усиление | ЖЕЛЕЗЫ, секреция Слезные (M_3) Слюнные (M_3) Потовые (M_3) | усиление усилен., жидкая слюна - |
| снижается снижается | БРОНХИ тонус мышц (M_3 β_2) секреция желез (M_3) | повышается повышается |
| повышается Повышается ускоряется повышается | СЕРДЦЕ частота сокращений (β_1 M_2) сила сокращений (β_1 α_1 (желудочки), M_2) проводимость (β_1 M_2) возбудимость (β_1 M_2) | снижается Уменьшается замедляется понижается |
| суживаются суживаются расширяются суживаются | СОСУДЫ кожи (α_1 , α_2) мезентериальные (α_1 , α_2) скелетных мышц (β_2) сердца, мозга | - - расширяются расширяются |
| сокращение | Миоциты трабекул селезенки (α_1) | - |
| усиление агрегации | Тромбоциты (α_2) | |
| торможение выброса медиаторов немедлен- ной аллергии (дегра- нуляции) | Базофилы, тучные клетки (β_2) | |
| ослабляется повышается усиливается (добавочных) | ЖЕЛУДОК, КИШЕЧНИК Перистальтика (M_3 α_2 , β_1 (кишечн.)) тонус сфинктеров (α_1) секреция желез желудка | усиливается снижается усиливается |
| расслабляются | ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ Протоки (M_3) | сокращаются |
| уменьшение (α_2) увеличение (β_2) секреции инсулина | Клетки Лангерганса поджелу- дочной железы | |
| гликогенолиз, гипергликемия | Гепатоциты (α_1 , β_2) | |
| усиление липолиза (β_3) угнетение липолиза | Жировые клетки (β_3 , α_2) | |

| | | |
|---------------------------------|--|--|
| (α_2) | | |
| увеличение высвобождения ренина | Юкстагломерулярные клетки (β_1) | |

Продолжение таблицы 2

| Изменение функции органов при раздражении нервов (активации рецепторов) | | |
|---|---|----------------------------|
| сокращение | МОЧЕТОЧНИКИ (α_1) | - |
| расслабление сокращение | МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ Детрузор (M_3) Сфинктер (α_1) | сокращение расслабление |
| сокращение(16-37,40нед.) Расслабление | БЕРЕМЕННАЯ МАТКА Тело, шейка α_1 (β_2) | - сокращение |
| уменьшение импульсного высвобождения медиатора | Терминали адренергических аксонов (α_2) | |

Норадреналин синтезируется из фенилаланина в несколько этапов. Последовательно, с участием ряда ферментов образуется тирозин, диоксифенилаланин (ДОФА), дофамин (ДА), норадреналин. До образования дофамина процесс осуществляется в цитоплазме адренергических нейронов, образующийся ДА активно транспортируется в везикулы, где он превращается в норадреналин. Синтезированный норадреналин запасается в везикулах и невезикулярных депо. Последний не высвобождается нервным импульсом и может служить источником пополнения запасов медиатора для вновь образующихся везикул. При чрезмерном синтезе медиатора и насыщении всех мест его депонирования избыток образующегося норадреналина разрушается ферментом моноаминоксидазой. Достигающие терминалей адренергических аксонов нервные импульсы, вызывая вхождение ионов Ca^{2+} , высвобождают запасенный в везикулах медиатор механизмом экзоцитоза. Высвобожденный из синаптических пузырьков норадреналин, диффундируя в синаптической щели, достигает поверхности постсинаптической мембраны, где часть его инактивируется катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ), но большая часть молекул медиатора взаимодействует с альфа- и бета-адренорецепторами (АР), что сопровождается их активацией. Около 80 % высвобождаемого нервным импульсом норадреналина возвращается в пресинапс с помощью находящейся в пресинаптической мембране транслоказы, пополняя невезикулярные запасы норадреналина, а затем редепонируясь в везикулах.

Биологическая целесообразность наличия многих медиаторов, рецепторов и механизмов трансдукции состоит в возможности нервной системы оказывать разные влияния на один и тот же орган (работа сердца ослабляется с помощью ацетилхолина и усиливается с помощью норадреналина); с помощью одного и того же медиатора оказывать разнонаправленное влияние на разные органы (ацетилхолин через M_2 –рецепторы угнетает миокардиоциты, а через M_3 –рецепторы стимулирует миоциты

ЖКТ) или на один орган (норадреналин через альфа-рецепторы суживает, а через бета — расширяет сосуды).

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ ИННЕРВАЦИЮ ОРГАНОВ

ХОЛИНОПОЗИТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Это вещества, вызывающие эффекты свойственные холинергическим нервам, усиливая их влияние на иннервируемые органы и косвенно активируя холинорецепторы (антихолинэстеразные и усиливающие импульсное высвобождения ацетилхолина) или имитируя влияние медиатора холинергических нервов на клетки, т.е. прямо активируя холинорецепторы (М- и Н-холиномиметики).

Антихолинэстеразные средства (АХЭС)

Вещества, угнетающие фермент ацетилхолинэстеразу, разрушающую медиатор холинергических нервов ацетилхолин в синаптической щели, и усиливающие влияние холинергических нервов.

Средства и классификация

Стандартный суффикс для МНН АХЭС – стигмин.

Обратимого действия (4-8 часов)

Proserinum (Neostigmini methansulfas). Применяют таб. по 0,015 (по 1 табл. 3-4 раза в сутки), 0,05 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к, в/м или в/в), глазные капли (экстемпоральный 0,5 % раствор).

Pyridostigmini bromidum

Distigmini bromidum

Необратимого действия (фосфорорганические соединения (ФОС) от 12 часов до нескольких суток)

Arminum

Механизм действия: ингибируя ацетилхолинэстеразу, эти вещества препятствуют гидролизу медиатора ацетилхолина и увеличивают его концентрацию в синапсе, что усиливает степень активации холинорецепторов постсинаптической мембраны и влияние холинергических нервов.

Эффекты

1) Усиливая влияние парасимпатических нервов на органы, увеличивают внешнесекреторные функции (в том числе потоотделение за счет усиления влияния постганглионарных холинергических симпатических нервов), повышают тонус и перистальтику гладкомышечных полых органов, угнетают функции сердца, вызывают глазные эффекты: **миоз** в результате сокращения круговой мышцы радужки, **спазм аккомодации** (сокраще-

ние цилиарной мышцы вызывает утолщение цилиарного тела, расслабления цинновых связок и увеличение кривизны хрусталика, что устанавливает глаз на ближнюю точку ясного видения), **понижение внутриглазного давления**. Внутриглазное давление зависит от баланса образования внутриглазной жидкости цилиарным телом и ее оттока в венозную систему склеры. Отток осуществляется в углу передней камеры глаза, где между роговицей и радужкой находится гребешковая связка, между трабекулами которой имеются лимфатические щели – фонтановы пространства – пропускающие жидкость в венозный синус склеры – шлемов канал. При сужении зрачка ткань радужки смещается к оси глаза, расширяются фонтановы пространства, что облегчает отток внутриглазной жидкости в шлемов канал. Сокращение цилиарной мышцы также способствует улучшению оттока, т.к. напряжение передается на трабекулы гребешковой связки, трабекулярная сеть растягивается и увеличиваются фонтановы пространства.

2) Улучшая проведение импульса в вегетативных ганглиях, повышают функции органов, получающих только симпатическую иннервацию (сосудов, матки).

3) Облегчая проведение импульсов с соматических нервов на скелетные мышцы, повышают тонус и силу сокращений последних.

Обратимо действующие АХЭ не проникает через ГЭБ. Дистигмина бромид не оказывает значительного влияния на передачу импульсов в ганглиях вегетативной нервной системы. Наименее продолжительно (до 4 часов) действует прозерин, более продолжительно (4-6 часов) пиридостигмин, дистигмин до суток и более.

Показания:

- 1) повышение внутриглазного давления (глаукома — прозерин, армин)
- 2) послеоперационная атония кишечника или мочевого пузыря (прозерин, пиридостигмин, дистигмин)
- 3) повышение силы сокращений скелетных мышц при их слабости (*myasthenia gravis*) (прозерин, пиридостигмин, дистигмин)
- 4) устранения эффектов антидеполяризующих курареподобных миорелаксантов (прозерин).

Средства, усиливающие импульсное высвобождение ацетилхолина

Amiridinum

Механизм действия: блокируя потенциалозависимые калиевые каналы окончаний холинергических нейронов, замедляют реполяризацию, увеличивают продолжительность ПД и пропорционально усиливают вы-

свобождение ацетилхолина (амиридин обладает и антихолинэстеразной активностью).

Эффекты аналогичны вызываемым АХЭС. Вследствие проникновения амиридина в мозг, он используется, главным образом, при органических поражениях ЦНС, сопровождающихся нарушениями двигательных функций: невритах, парезе лицевого нерва, гемипарезе; при нарушениях памяти, деменции Альцгеймера. Может применяться для усиления функции периферических нервов.

ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Средства, активирующие холинорецепторы, имитирующие влияние холинергических нервов.

М-холиномиметики

Pilocarpini hydrochloridum. Применяют глазные капли (1-5 % растворы) и глазную мазь (1-2 %).

Механизм действия: избирательно активируя М-ХР, эти вещества изменяют функцию только тех клеток, которые иннервируются постганглионарными парасимпатическими нейронами, а также потовых желез и некоторых нейронов интрамуральных ганглиев, т.е. клеток, имеющих М-ХР.

Эффекты: увеличение внешней секреции (включая потоотделение), повышение тонуса и перистальтики гладкомышечных полых органов, угнетение функций сердца, расширение сосудов и понижение АД, глазные эффекты (миоз, понижение внутриглазного давления, спазм аккомодации).

Показания: пилокарпин применяют исключительно для лечения глаукомы. Миоз, вызываемый пилокарпином, сохраняется 4—8 ч. Пилокарпин в виде глазных капель применяют 1—3 раза в день.

Н-холиномиметики

Lobelini hydrochloridum

Способностью активировать Н-ХР обладают: алкалоиды табака (никотин) и лобелии одутлой (лобелин).

Их медицинское применение ограничено тем, что эти вещества вызывают многие нежелательные эффекты (слюноотечение, фасцикуляции скелетных мышц, нарушения аккомодации и др.), а также обладают двухфазным действием на Н-ХР. Они могут десенситизировать последние, переводя Н-ХР в конформацию, неспособную активироваться. Таким образом, Н-холиномиметическое действие этих веществ быстро сменяется холиноблокирующим.

Способность Н-холиномиметиков кратковременно активировать Н-ХР клеток каротидных телец и рефлекторно возбуждать дыхательный центр позволяет использовать их (*Lobelini hydrochloridum*, внутривенно) при рефлекторном угнетении дыхательного центра, сопровождающемся угнетением или прекращением дыхания. Такие нарушения функции дыхательного центра возникают при действии раздражающих веществ (аммиак, слезоточивого газа "черемуха") на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, при утоплении.

Никотин представляет интерес для врача как широко распространенный бытовой яд, вводимый в организм обычно при курении табака.

ХОЛИНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Это вещества, ослабляющие холинергическую передачу. Делятся на М-холиноблокаторы, устраняющие влияние парасимпатических нервов, и действующие на Н-холинорецепторы: ганглиоблокаторы, устраняющие влияние всех вегетативных нервов, и миорелаксанты (курареподобные средства), устраняющие влияние соматических нервов.

М-холиноблокаторы

Средства и классификация

Алкалоиды растений

Atropini sulfas Применяют 0,1 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к, в/м, в/в при необходимости, например, кишечной колике и т.п. или 2-3 раза в день), глазные капли (экстемпоральный 1 % раствор).

Platylhyllini hydrotartras Применяют 0,2 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к, в/м, в/в при необходимости или 2-3 раза в день), таблетки по 0,005, глазные капли (экстемпоральный 1-2 % раствор).

Scopolamini hydrobromidum

Buscopanium (Butylscopolamini hydrobromidum)

Синтетические средства

Methacinum (Metocinii iodidum)

Ipratropii bromidum

Pyrenzepinum

Механизм действия: конкурентно блокируя М-холинорецепторы, препятствуют их взаимодействию с АХ и устраняют влияние парасимпатических нервов на органы.

Эффекты: уменьшают внешнесекреторные функции (снижение потоотделения может сопровождаться повышением температуры тела), по-

нижают тонус и перистальтику гладкомышечных полых органов, повышают функции сердца, вызывают глазные эффекты (мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации).

М-холиноблокаторы, проникающие через ГЭБ, блокируют М-ХР нейронов мозга и действуют на ЦНС седативно или угнетающе. Атропин в токсических дозах может возбуждать головной мозг, вызывая двигательное и речевое возбуждение, галлюцинации.

Метацин, как ионизирующееся вещество, не проникает в мозг. При местном воздействии на глаз действует менее длительно (6-8 часов), чем атропин (несколько суток), но по резорбтивному действию не уступает ему (атропин до 12 часов). Менее продолжительно резорбтивное и местное действие платифиллина (до 6 часов). Для расширений зрачка наиболее удобен тропикамид, действующий 1-2 часа. Платифиллин слабо действует на функции сердца и секреторных клеток, не вызывает тахикардии и сухости во рту, но хорошо расслабляет гладкие мышцы полых органов. Это обусловлено наличием у него, помимо М-холиноблокирующих свойств, миотропной спазмолитической (прямого влияния на гладкие мышцы) и ганглиоблокирующей активности. Поэтому он расслабляет гладкие мышцы не только бронхов, органов ЖКТ, но и мочеточников и сосудов, получающих исключительно симпатическую иннервацию. Ипратропия бромид при ингаляционном применении обладает избирательным бронхорасширяющим действием. Пирензепин высоко аффинен к М₁-ХР энтерохромаффинных клеток слизистой желудка (выделяющих гистамин) и интрамуральных ганглиев, иннервирующих главные и обкладочные клетки слизистой оболочки. Поэтому пирензепин в дозах, существенно не влияющих на сердце, гладкие мышцы ЖКТ и бронхов, слюнные железы, избирательно угнетает желудочную секрецию.

Показания:

- 1) расширение зрачка для обследования глазного дна (тропикамид, метацин, платифиллин)
- 2) иммобилизация радужки при ирите (атропин)
- 3) синусовая брадикардия и внутрисердечная блокада (атропин, метацин)
- 4) подготовка к наркозу с целью подавления слюнообразования, бронхиальной секреции (перед интубацией трахеи), профилактики рефлексорного бронхоспазма и угнетения сердечной деятельности (метацин, атропин)
- 4) профилактика и лечение бронхиальной астмы, бронхоспастического бронхита, токсического бронхоспазма (ипратропия бромид, платифиллин)
- 5) язвенная болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, с целью подавления секреции желудочного сока и устранения язвенных болей (пирензепин, атропин; препараты, содержащие экстракты красавки, бутилскополамин)

б) купирование печеночной, кишечной, почечной колики (платифиллин, атропин, метацин, экстракт красавки, бутилскополамин).

Ганглиоблокаторы

Вещества, нарушающие холинергическую передачу в вегетативных ганглиях.

Pentaminum (Azamethonii bromidum) Применяют 5 % раствор в ампулах по 1 и 2 мл (в/м, в/в при гипертоническом кризе, остром отеке легки и т.п.).

Механизм действия: неконкурентно ингибирует Н-ХР постганглионарных нейронов, блокируя их ионный канал.

Эффекты

1) Существенно изменяют функцию органов, получающих исключительно симпатическую иннервацию (сосуды, гладкие мышцы мочеточников). Нарушая проведение сосудосуживающих импульсов через симпатические ганглии к гладким мышцам вен и венул, ганглиоблокаторы вызывают их расширение, что снижает центральное венозное давление, уменьшает венозный возврат крови в правое предсердие, кровенаполнение сосудов малого круга кровообращения и заполнение левого сердца. Снижается ударный объем сердца и минутный объем кровотока (МОК). Расширяются артерии и артериолы, снижается общее периферическое сопротивление (ОПС) сосудов току крови, понижается АД. Уменьшается тонус мочеточников.

2) В органах с двойной иннервацией преобладают эффекты блокады парасимпатических ганглиев.

3) Устраняют влияние АХ на хромаффинные клетки надпочечников и каротидных телец, но на Н-ХР скелетных мышц в терапевтических дозах ганглиоблокаторы не действуют.

Показания:

1) острый отек легких: для уменьшения венозного возврата и кровенаполнения малого круга кровообращения

2) купирование гипертонического криза

3) регулируемая гипотония (пентамин в/в капельно) в хирургии (особенно в нейрохирургии) с целью уменьшения кровопотери

4) нарушениях местного кровотока из-за артериального и артериолярного спазма (болезнь Рейно, эндартериит)

5) почечная и печеночная колика.

Длительное применение ганглиоблокаторов ограничивает сравнительно быстрое развитие привыкания, множество побочных эффектов, обусловленных блокадой парасимпатических ганглиев; многие из них действуют недостаточно продолжительно (пентамин около 4 часов) при внутримышечном введении, а в желудочно-кишечном тракте плохо всасываются. При применении ганглиоблокаторов возможно развитие орто-

статического (при переходе в вертикальное положение, вставании) коллапса (падения АД).

Миорелаксанты

Вещества, вызывающие расслабление скелетных мышц в результате нарушения нервно-мышечного проведения.

Средства и классификация

Антидеполяризующие (подобные стрельному яду кураре и его алкалоиду тубокурарину)

Arduanum (Pipercuronii bromidum) Применяют инъекционный порошок в ампулах по 0,004 (в/в после предварительного растворения для расслабления скелетных мышц).

Депполяризующие

Dithylinum (Suxamethonii chloridum)

Механизм действия антидеполяризующих миорелаксантов: конкурентно блокируют Н-ХР постсинаптических мембран мышечных клеток, взаимодействуя с участком связывания АХ. Высвобожденный в синаптическую щель медиатор не может активировать Н-ХР, что делает невозможной генерацию потенциалов концевой пластинки, ПД и сокращение мышечных волокон, мышца расслабляется.

Эффект продолжается 30-50 мин. Большинство расслабляют мышцы в определенной последовательности: сначала расслабляются мышцы шеи, затем конечностей, туловища и, наконец, дыхательные мышцы - межреберные и диафрагма.

Искусственное повышение концентрации АХ в нервно-мышечных синапсах введением прозерина повышает вероятность взаимодействия молекул АХ с Н-ХР и способствует восстановлению нарушенной антидеполяризующими миорелаксантами нервно-мышечной проводимости.

Механизм действия депполяризующих миорелаксантов: дитилин структурно близок к АХ. Поэтому подобно медиатору взаимодействует с Н-ХР и активирует их, вызывая депполяризацию концевых пластинок и сокращения мышечных волокон (фибрилляцию). В отличие от АХ, который гидролизуеться ацетилхолинэстеразой в течение нескольких миллисекунд, дитилин разрушается очень медленно (в течение минут) и депполяризация мышечных волокон оказывается затяжной. Отсутствие реполяризации делает волокно рефрактерным к последующим импульсам, что ведет к расслаблению мышц. Прозерин – синергист депполяризующих миорелаксантов, поскольку с их депполяризующим эффектом суммируется депполяризующий эффект АХ, концентрация которого в синаптической щели увеличивается антихолинэстеразными средствами. В больших дозах депполя-

ризирующие миорелаксанты могут блокировать ионные каналы Н-ХР скелетных мышц, вызывая необычно длительную недеполяризационную ("вторую") фазу нервно-мышечного блока.

Действие в деполяризующей фазе продолжается 5-20 мин. Дитилин иногда вызывает аритмии сердца и мышечные боли в пострелаксационном периоде, обусловленные избыточным выходом ионов калия из мышц.

Показания (условием применения является отсутствие сознания (наркоз) и возможность использования искусственного аппаратного дыхания):

- 1) облегчение интубации (путем расслабления голосовых связок)
- 2) выключение естественного дыхания (при операциях на органах грудной полости)
- 3) усиление действия ингаляционных наркозных средств
- 4) устранение судорог при столбняке
- 5) проведение вправления вывихов, сопоставление отломков костей при переломах в травматологии.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКУЮ ИННЕРВАЦИЮ ОРГАНОВ

АДРЕНОПОЗИТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Это вещества, вызывающие эффекты свойственные адренергическим нервам, усиливая их влияние на исполнительные органы (непрямые адреномиметики) или активируя синаптические и внесинаптические адренорецепторы (прямые адреномиметики).

Непрямые адреномиметики

Ephedriini hydrochloridum Применяют в таблетках по 0,025 (2-3 раза в день), 5 % раствор в амулах по 1 мл (п/к, в/м при бронхоспазме, гипотензии и т.п.), капли для носа (2-3 % раствор).

Механизм действия: переносится транслоказой пресинаптических мембран внутрь варикозных расширений адренергических аксонов и вытесняет норадреналин преимущественно из невезикулярных депо. Вытесненный медиатор выходит по градиенту концентрации за пределы варикоз; попадая в синаптические щели, активирует адренорецепторы постсинаптических мембран. Повторное и достаточно частое применение эфедрина сопровождается истощением запасов медиатора и тахифилаксией, что ограничивает длительное и частое применение этого средства.

Эффекты: повышение функциональной активности симпатических нервов сопровождается повышением АД в результате сужения сосудов и усиления работы сердца. Мидриаз (без повышения внутриглазного давления и нарушения аккомодации), расширение бронхов. На метаболизм

углеводов и жиров существенного влияния не оказывает. Проникая через ГЭБ и облегчая функционирование адренергических синапсов мозга, оказывает возбуждающее действие на ЦНС.

Эфедрин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но действие развивается сравнительно медленно даже при внутривенном введении. Эфедрин не разрушается КОМТ и MAO и вызываемые им эффекты продолжаются 4-5 часов. Ввиду этого эфедрин используется не столько для купирования, сколько для профилактики и лечения патологических состояний и процессов.

Показания:

- 1) носовые кровотечения, риниты (при местном применении эфедрин, суживая артериолы слизистой носа, уменьшает кровенаполнение капилляров и образование экссудата)
- 2) бронхоспастические состояния, в частности бронхиальная астма, другие аллергические реакции немедленного типа
- 3) профилактика возможного коллапса, например при спинномозговой анестезии
- 4) брадиаритмии.

Прямые адреномиметики

В зависимости от химической структуры адреномиметики прямого действия активируют только или преимущественно альфа-АР, либо бета-АР, либо оба их типа. Поскольку в клетках разных органов преобладают или присутствуют адренорецепторы разного типа разновидности адреномиметиков вызывают не совпадающие эффекты и применяются по разным показаниям.

Альфа-адреномиметики

Средства:

Noradrenalinum hydrochloridum (Norepinephrini hydrochloridum)

Mesatonum (Phenylephrini hydrochloridum). Применяют 1 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к, в/м или в/в при острой сосудистой недостаточности), экстемпоральные растворы (1 % в качестве глазных капель, 0,5 % – капли для носа).

Naphthyzinum (Naphazolini nitras)

Tetryzolinum

Механизм: непосредственно взаимодействуют с альфа-АР и активируют их. Норадреналин действует на все виды альфа-адренорецепторов и значительно слабее на бета (как медиатор является смешанным адреномиметиком, но как медикамент – преимущественно альфа-

адреномиметик), тогда как мезатон действует в основном на альфа₁, а нафтизин – на альфа₂-адренорецепторы.

Эффекты:

1. Активация альфа-АР миоцитов сосудов вызывает сужение артериол и венул, повышение общего периферического сопротивления (ОПС) и повышение системного АД. Происходит "централизация кровообращения".
2. Вызывают сокращение трабекул селезенки, вследствие чего депонированные в селезенке форменные элементы крови поступают в общий кровоток.
3. Активируя альфа₁-АР миокардиоцитов желудочков сердца мезатон и норадреналин увеличивают силу их сокращений. Частота сокращений сердца при этом обычно снижается. Брадикардия обусловлена повышением САД, возбуждением барорецепторов дуги аорты и рефлекторным повышением тонуса центров блуждающего нерва (аорто-кардиальный рефлекс).
4. Вызывая сокращение радиальной мышцы радужки мезатон (при инстилляции в конъюнктивальный мешок глаза и системном введении) и норадреналин (при системном введении) расширяют зрачок без повышения внутриглазного давления.
5. Усиливают сокращения беременной матки.
6. Понижают тонус и перистальтику желудка и кишечника, повышают тонус сфинктеров.

Норадреналин не эффективен при пероральном приеме. При подкожном и внутримышечном введении его всасывание затруднено местным сужением сосудов. Поэтому норадреналин всегда (мезатон предпочтительно) вводят внутривенно. После одномоментного внутривенного введения действие норадреналина продолжается не более 5 мин, поскольку он быстро подвергается захвату терминалями адренергических аксонов и инактивируется КОМТ. Мезатон и нафтизин быстро инактивируются в печени; продолжительность их действия 1,5-2 часа.

Показания:

- 1) купирование острой сосудистой недостаточности (мезатон, норадреналин)
- 2) профилактика острой сосудистой недостаточности, например, при в/в введении новокаинамида (мезатон)
- 3) местно при носовых кровотечениях и ринитах (нафтизин, мезатон, тетризолин).

При различных видах шока (геморрагическом, травматическом) применение альфа-адреномиметиков противопоказано из-за ухудшения микроциркуляции в тканях и органах (в т.ч. почках). Норадреналин может

применяться при острой сердечно-сосудистой недостаточности, т.е. когда уменьшение силы сердечных сокращений сочетается с низким диастолическим давлением, т.е. уменьшением тонуса сосудов.

Бета-адреномиметики

Средства:

Isadrinum (Isoprenalini sulfas)

Fenoterolum Применяют ингаляционно в аэрозолях (при бронхоспазме или 2-5 раз в день), в акушерской практике в таблетках и свечах по 0,005.

Salbutamolium

Hexoprenalinum

Dobutaminum

Механизм действия: непосредственно взаимодействуют с бета-АР и активируют их. Изадрин неизбирательно активирует все виды бета-АР, тогда как фенотерол, сальбутамол и гексопреналин действуют преимущественно на бета₂, а добутамин – на бета₁-адренорецепторы.

β₁ эффекты адреномиметиков: повышение силы сердечных сокращений, увеличение частоты (добутамин действует слабо), повышение потребности миокарда в кислороде, возрастание минутного объема кровотока, ускорение атрио-вентрикулярной проводимости.

β₂ эффекты адреномиметиков: расширение бронхов, расширение сосудов скелетных мышц, снижение ОПС и АД, подавление ритмических сокращений беременной матки

Продолжительность действия сальбутамола, фенотерола, гексопреналина может достигать 6-7 часов. При ингаляционном и инъекционных способах введения они быстро всасываются, их эффекты развиваются в течение 3-10 мин. При приеме внутрь бета-адреномиметики поступают в общий кровоток не полностью, поскольку легко инактивируются МАО печени. Изадрин достаточно быстро инактивируется КОМТ. Поэтому продолжительность его действия не превышает 40 мин. Действие добутамина еще короче.

Показания:

- 1) профилактика и купирование приступов при бронхиальной астме (фенотерол, сальбутамол, изадрин)
- 2) угроза аборта и преждевременных родов (гексопреналин, фенотерол, сальбутамол)
- 3) атриовентрикулярная блокада и профилактика приступов Морганьи-Адамса-Стокса (изадрин)
- 4) кардиостимулирующее действие добутамина используется при острой сердечной недостаточности, наблюдаемой при шоках. Применение с этой целью изадрина, особенно при кардиогенном шоке, в основе которого ле-

жит ишемия миокарда, крайне нежелательно из-за способности резко увеличивать потребность сердца в кислороде усугублять ишемию.

Смешанные адреномиметики

Adrenalini hydrochloridum (Epinephrini hydrochloridum). Применяют в 0,1 % растворе в ампулах по 1 мл (п/к, в/м или в/в при анафилактическом шоке, бронхоспазме и т.п.) и флаконах по 10 мл местно.

Механизм действия: прямо активирует и альфа- и бета-АР.

Эффекты

Вызывает эффекты свойственные как альфа (сужение сосудов, повышение АД, сокращение селезенки, мидриаз и т.д.), так и бета-адреномиметикам (усиление силы, частоты сердечных сокращений и МОК, расширение бронхов, сосудов скелетных мышц и т.п.). Снижает внутриглазное давление. Оказывает выраженное влияние на обмен углеводов и жиров. Усиливает гликогенолиз в печени, выход глюкозы в кровь и вызывает гипергликемию. Угнетает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы (альфа₂-эффект), что тоже ведет к гипергликемии. В скелетных мышцах усиление гликогенолиза сопровождается образованием молочной кислоты и лактацидемией (бета₂-эффект). В сердце через посредство бета₁, а в клетках жировой ткани посредством активации бета₃-АР адреналин стимулирует липолиз, в результате чего в крови возрастает содержание свободных жирных кислот.

Действие адреналина при п/к введении в дозе 1 мг (взрослому) продолжается до 15 минут; более продолжительны (до 30 мин и более) метаболические эффекты.

Показания к применению:

- 1) наружное кровотечение
- 2) пролонгация инфильтрационной анестезии
- 3) купирование бронхоспазма
- 4) аллергические реакции немедленного типа (анафилактический шок, отек Квинке и т.п.)
- 5) гипогликемическая кома
- 6) асистолия

Dofamini hydrochloridum

Механизм действия: прямо активирует периферические дофаминовые (D₁) и адренорецепторы (D₁>альфа₁-АР>бета₁-АР). Адренорецепторы могут активироваться и косвенно вследствие высвобождения НА из вари-

коз адренергических нейронов (при введении дофамина в больших дозах). Дофаминовые рецепторы имеются в нервных клетках мозга, постсинаптических мембранах гладкомышечных клеток мезентериальных и почечных сосудов, в гладких мышцах сфинктеров желудочно-кишечного тракта.

Эффекты

Дофамин не всасывается из ЖКТ, при инъекционном введении быстро инактивируется КОМТ и МАО (в печени), поэтому вводится исключительно в/в, обычно капельно. Не проникает через ГЭБ и поэтому при в/в введении не влияет на ЦНС. При капельном введении со скоростью 2-5 мкг/кг/ мин дофамин расширяет сосуды сердца, почек, кишечника, брыжейки, улучшая кровообращение в этих органах; снижает ОПС и постнагрузку на миокард. Через альфа₁-АР желудочков сердца повышает его сократительную способность, увеличивает ударный объем и МОК, не изменяя частоты сокращений и потребности миокарда в кислороде. Повышает систолическое артериальное давление.

Применяется при:

- 1) шоках (кардиогенном, септическом, ожоговом, травматическом)
- 2) острой сердечной недостаточности.

При в/в капельном введении со скоростью 5-15 мкг/кг/мин дофамин активирует и бета₁-АР сердца и увеличивает частоту сердечных сокращений, а также повышает ОПС.

АДРЕНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Это вещества, которые подавляют функцию адренергических нейронов (симпатолитики) или устраняют их влияние на исполнительные органы, блокируя адренорецепторы (адреноблокаторы).

Симпатолитики

Это вещества, уменьшающие влияние симпатических нервов в результате уменьшения высвобождения медиатора.

Средства:

Reserpinum Применяют в таблетках по 0,0001 и 0,00025 (2-3 раза в день).
Octadinum (Guanethidinum)

Механизм действия: вызывают опустошение депо медиатора, делая невозможным его импульсное высвобождение аксонными терминалями. Липофильный резерпин диффундирует внутрь терминали и ингибирует систему транспорта дофамина и норадреналина в мембране синаптических везикул, нарушает синтез и редепонирование медиатора. Октадин,

занимая транспортную систему в пресинаптической мембране, ухудшает обратный захват норадреналина, уменьшает содержание норадреналина в везикулах.

Эффекты

1. Уменьшая симпатические влияния на исполнительные органы, симпатолитики вызывают

а) снижение САД, обусловлено прежде всего расширением артериальных сосудов и уменьшением ОПС, но также понижением силы и частоты сердечных сокращений. При передозировании может развиваться ортостатический коллапс.

б) Миоз, набухание слизистых оболочек носа.

в) Косвенное усиление моторной и секреторной функции желудка и кишечника, что иногда сопровождается болями в животе и поносами.

2. Проникая через ГЭБ резерпин угнетает ЦНС и вызывает вялость, сонливость, депрессивные состояния.

До 90 % резерпина и 50 % октадина быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Особенности фармакодинамики (постепенное развитие опустошения депо) обуславливают медленное развитие вызываемых эффектов: резерпин – через 8-18 часов после приема; максимальная гипотензия развивается на 4-6 сутки; октадина – через 2-3 часа (после начальной адреномиметической фазы); максимальная гипотензия развивается на 2 - 3 сутки. Предполагают, что их действие на везикулы необратимо и после отмены препаратов их эффект сохраняется до 2 недель и более (время, необходимое для образования новых везикул). Привыкание развивается медленно.

Показания: артериальные гипертензии, для длительного и стабильного снижения АД (иногда резерпин используют при тахисистолических формах аритмий, особенно, сопутствующих гипертиреозу).

Адреноблокаторы

Альфа-адреноблокаторы

Средства:

Prazosini hydrochloridum. Применяют в таблетках или капсулах по 0,001, 0,002 или 0,005 (2-4 раза в сутки).

Механизм действия: конкурентно блокирует альфа₁-АР, уменьшая влияние симпатических нервов. Существует ряд других веществ, способных избирательно блокировать альфа-АР (фентоламин, алкалоиды спо-

рыньи и их дигидрированные производные). Блокада пресинаптические α_2 -АР терминалей адренергических нейронов приводит к увеличению выброса медиатора и быстрому развитию толерантности. Поэтому для регулярного применения предпочтителен празозин.

Эффекты:

- 1) миоз
- 2) расслабление гладких мышц венул и вен, снижение центрального венозного давления, уменьшение венозного возврата и нагрузки на сердце
- 3) расслабление гладких мышц артерий и артериол, снижение общего периферического сопротивления сосудов и системного артериального (преимущественно диастолического) давления
- 4) устранение спазма сфинктера мочевого пузыря.

Празозин быстро и хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но быстро метаболизируется в печени. Время полуэлиминации около 3 часов. Его эффект при внутреннем применении развивается через 3-4 часа и продолжается около 10 часов (аналогичный альфа₁-адреноблокатор доксазин действует до суток).

Показания для применения:

- 1) гипертоническая болезнь
- 2) для снижения нагрузки на миокард при хронической сердечной недостаточности
- 3) нарушения периферического кровотока (эндартериит, болезнь Рейно)
- 4) задержка мочеиспускания у больных аденомой (гипертрофией) предстательной железы.

По этим показаниям применяют исключительно празозин, фентоламин используют только при острых состояниях, не требующих систематического введения: устранение гипертонического криза или острого отека легких.

Бета-адреноблокаторы

Средства (стандартный суффикс для МНН бета-адреноблокаторов – олол):
Anaprilinum (Propranololi hydrochloridum)

Metoprololum Применяют в таблетках по 0,05 и 0,1 (2-3 раза в день) и 1 % растворе в ампулах по 5 мл (в/в дробно, начиная с 1-2 мл или капельно, при тахиаритмиях).

Atenololum

Nebivololum

Bisoprololum

Механизм действия: конкурентно блокируя бета-адренорецепторы, устраняют соответствующие влияния симпатических нервов и циркулирующего в крови гормона адреналина. Анаприлин неизбирательно действует на все виды бета-адренорецепторов, тогда как остальные кардиоселективны (блокируют преимущественно бета₁-адренорецепторы).

Эффекты:

- 1) замедление ритма и понижение силы сердечных сокращений, снижение возбудимости и замедление внутрисердечной проводимости
- 2) уменьшение потребности сердца в кислороде; уменьшение гипоксии миокарда
- 3) при длительном приеме снижается поступление в кровь ренина и образование ангиотензина-II, т.е. Уменьшаются ОЦК и миогенный тонус сосудов (при кратковременном приеме тонус повышается, за счет нейрогенного).
- 4) понижение системного артериального давления
- 5) понижение внутриглазного давления (в основном, за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости)
- 6) повышение тонуса гладких мышц бронхов (особенно для неселективных)
- 7) снижают фосфоорилазную активность печени. Вызываемая инсулином гипогликемия усиливается и пролонгируется (одновременно подавляется мобилизация гликогена в скелетных мышцах и жирных кислот из жировых депо).

Показания:

- 1) нарушения ритма сердца (синусовая и предсердная тахикардия, трепетание и мерцание предсердий, предсердная и желудочковая экстрасистолия)
- 2) ишемическая болезнь сердца: стенокардия, инфаркт миокарда
- 3) гипертоническая болезнь
- 4) глаукома (чаще используется неселективный бета-блокатор тимолол).

Должны назначаться с осторожностью больным при наличии явлений сердечной недостаточности (в настоящее время используются при лечении хронической сердечной недостаточности, чтобы противодействовать ее прогрессированию за счет избыточных симпатoadреналовых влияний), нарушениях внутрисердечной проводимости, склонности к бронхоспазмам, нарушениям периферического кровообращения, сахарном диабете. Отмену бета-адреноблокаторов следует производить постепенно с целью предупреждения обострения заболевания.

Существуют смешанные (альфа, бета) адреноблокаторы: карведилол, лабеталол, используемые, в основном, для лечения гипертонической болезни.

ФАРМАКОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Наркозные средства, или общие анестетики, – вещества, применяемые для наркоза. Наркоз - временный функциональный паралич ЦНС, проявляющийся утратой сознания, болевой и др. видов чувствительности, экстеро-, проприо- и некоторых интероцептивных (вегетативных) рефлексов, расслаблением скелетных мышц при сохранении функций жизненно важных центров на достаточном уровне для сохранения жизни.

В зависимости от способа введения наркозные средства подразделяют на ингаляционные и неингаляционные.

Ингаляционные наркозные средства

Летучие жидкости

Aether pro narcosi (диэтиловый эфир)

Isofluranum [2-хлор-2-(дифторметокси)-1,1,1-трифторэтан]

Наркозные газы

Nitrogenium oxydulatum (оксид диазота, закись азота)

Механизм действия наркозных средств связывают с их угнетающим действием на синаптическую передачу импульсов. Все ингаляционные наркозные средства обладают определенной липофильностью. Растворяясь в липидном матриксе цитоплазматических мембран нейронов, нарушают белково-липидные взаимодействия, изменяют текучесть мембран, ионную проницаемость и неспецифически понижают электровозбудимость нейронов. Наряду с этим, ингаляционные наркозные средства обладают специфическим молекулярным действием. Закись азота и изофлуран снижают активность участвующих в генерации ВПСП глутаматных НМДА рецепторов. Изофлуран блокирует активируемые гиперполяризацией и циклическими нуклеотидами проницаемые для Na⁺ и K⁺ катионные каналы (HCN). Блокада HCN каналов в кортикальных пирамидных нейронах вызовет гиперполяризацию дендритов, снижает их чувствительность к афферентному притоку из других зон коры и подкорковых структур, но усиливает возвратную активность. Активность катионных HCN каналов препятствует синхронизации разрядов пирамидных нейронов в диапазоне низких частот, поэтому в условиях блокады HCN каналов на ЭЭГ регистрируются высокоамплитудные медленные (< 1 Гц) колебания, характерные для глубокого сна.

Хотя распределение наркозных средств в ЦНС равномерно, разные отделы мозга не одинаково чувствительны к наркозным веществам. Более чувствительны филогенетически более молодые отделы. Поэтому наркоз протекает стадийно. Принято выделять 4 стадии ингаляционного наркоза. I. Анальгезии

– Наблюдается угнетение функциональной активности коры больших полушарий и, возможно, нарушение синаптической передачи в путях проведения болевой чувствительности. Это проявляется утратой болевой чувствительности, затуманиванием сознания.

II. Возбуждения

– Паралич коры мозга устраняет ее тормозящее влияние на подкорковые образования (преимущественно на средний мозг и гипоталамус), что сопровождается повышением их активности и проявляется в форме возбуждения: мышцы лица и тела напряжены, наблюдаются произвольные движения конечностей и тела, рефлекс со слизистых, мышц, сухожилий усилены.

III. Хирургического наркоза

– Нарушение межнейронной передачи не только на уровне переднего мозга, но также среднего и спинного. Перечисленные в определении признаки наркоза проявляются именно в эту стадию. Функция жизненно важных центров продолговатого мозга угнетена. В связи с этим дыхание урежается и становится менее глубоким, САД оказывается сниженным, но поддерживается на стабильном уровне. Анестезиологи делят эту стадию на 4 уровня.

1-й уровень – поверхностный наркоз. Сохранены глазные рефлекс – роговичный и зрачковый.

2-й уровень – легкий наркоз. Исчезает роговичный рефлекс.

3-й уровень – глубокий наркоз (достаточен для производства большинства хирургических вмешательств). Исчезает зрачковый рефлекс; зрачки сужены, не реагируют на свет.

4-й уровень – сверхглубокий наркоз.

IV. Пробуждения. Для полного восстановления функций головного мозга необходимо время – «постнаркозная депрессия». При передозировке последняя стадия протекает как «стадия параличей» (агональная), с прекращением функций дыхательного и сосудодвигательного центра. Возникшая асфиксия сопровождается резким расширением зрачков. Вероятность передозировки тем больше, чем меньше широта наркозного действия применяемого средства, т.е. разность (или отношение) концентраций наркозного средства, вызывающих 4-ю (стадию параличей) и 3-ю (хирургического наркоза). Чем больше широта наркозного действия, тем безопаснее вещество. Сильные наркозные средства могут иметь небольшую широту действия. Другим фактором, увеличивающим опасность передозировки, является скорость выведения наркозного вещества, чем она меньше, тем опаснее вещество.

Достоинством ингаляционного наркоза является хорошая управляемость, т.е. возможность легко регулировать глубину и продолжительность наркоза, изменяя концентрацию наркозного вещества во вдыхаемой газовой смеси.

Наркоз – проявление резорбтивного действия веществ, но летучие жидкости могут обладать так же местным (охлаждающим, раздражающим и противомикробным) и рефлекторным действием. Эфир, раздражая окончания чувствительных нервов слизистых оболочек верхних дыхательных путей, рефлекторно вызывает нежелательное уменьшение частоты и глубины дыхания, спазм бронхов, брадикардию. Попадая со слюной в желудок и раздражая его слизистую, эфир может вызвать рвоту. Раздражающее действие является частой причиной послеоперационных пневмоний. Рефлекторное действие наиболее выражено у эфира (у других ингаляционных наркозные много слабее или отсутствует). Наиболее оно выражено и опасно в стадию возбуждения. Эфир может оказывать повреждающее влияние на почки (один из симптомов - альбуминурия), возможно повреждение печени (посленаркозная желтуха). Особенностью эфира является длительная стадия возбуждения и медленный выход из наркоза, что связано с его сравнительно низкой активностью, медленным созданием нужных концентраций и соответственно медленным выделением.

Изофлуран вызывает угнетение дыхания, гипотензию, нарушения сердечного ритма (повышает чувствительность миокарда к адреналину крови, но в меньшей степени, чем фторотан). Обладает умеренным нефро- и гепатотоксическим действием. Иногда вызывает повышение температуры.

При наркозе закисью азота САД может повышаться, самая короткая стадия пробуждения. Достаточно глубокий наркоз закисью азота достигается при введении смеси, содержащей 95 % азота закиси и 5 % кислорода, что вызывает асфиксию. Практически можно использовать лишь смесь, содержащую 80 % азота закиси и 20 % кислорода, но в такой концентрации закись азота вызывает наркоз недостаточной глубины (не утрачиваются многие рефлексы, не расслабляется мускулатура), но хорошее обезболивание возникает даже при действии более низких концентраций. Поэтому применяется для профилактики травматического шока, обезболивания кратковременных операций в стоматологии, гинекологии, обезболивания родов, купирования болей при инфаркте миокарда, остром панкреатите. К наркозным газам относится также циклопропан, вышедший из употребления в связи с огне- и взрывоопасностью, и ксенон, применение которого ограничивается дороговизной и сложностью необходимого оборудования.

Учитывая недостатки отдельных ингаляционных наркозных средств, их можно использовать совместно. Такой наркоз называют смешанным. Например, фторотан сочетают с закисью азота. Это обеспечивает необходимый уровень наркоза, уменьшая осложнения благодаря использованию меньших доз каждого из веществ.

Неингаляционные наркозные средства

Средства неингаляционного наркоза обычно вводят внутривенно, иногда внутримышечно и редко внутрь (натрия оксибутират) или ректально (нарколановый наркоз). По химической структуре делятся на следующие группы.

Барбитуровые

Hexenalum (Hexobarbitalum)

Thiopenthalum-natrium

Небарбитуровые

Ketaminum (Ketalar, Kalipsol)

Propofolum

Natrii oxybutyras

Механизм действия: также как и ингаляционные, неингаляционные наркотические средства наряду с фазовым обладают и специфическим молекулярным действием. Гексенал нарушает пресинаптическое высвобождение медиаторов, устраняет влияние возбуждающих аминокислот в результате неконкурентной блокады АМРА глутаматных рецепторов; увеличивая сродство ГАМКА рецепторов к медиатору, усиливает процессы ГАМК-ергического торможения нейронов. Аналог тормозного медиатора ГАМК – натрия оксибутират – имитирует действие тормозных ГАМК-ергических нейронов. Кетамин и пропофол блокируют катионные HCN каналы. Кетамин также неконкурентно блокирует НМДА глутаматные рецепторы. При системном введении неингаляционные наркотические средства вызывают одновременное угнетение коры и подкорковых структур, поэтому не вызывают стадии возбуждения.

Стадии неингаляционного наркоза:

- 1) гипнотическая
- 2) хирургического наркоза
- 3) пробуждения.

Преимущество неингаляционного наркоза: отсутствие стадии возбуждения. Недостаток: плохая управляемость.

Отдельные наркотические вещества отличаются между собой продолжительностью действия. Наиболее коротким действием обладает пропофол (наркоз через 30 сек продолжительностью 3-10 мин), тиопентал-натрий (20-30 мин), кетамин (10-15 мин при в/в и 30-40 мин при в/м введении) обладают средней продолжительностью и наиболее длительно действует натрия оксибутират (90-200 мин). Тиопентал-натрий следует вводить внутривенно медленно (1-2 мл/мин), поскольку при быстром введении возможен паралич дыхательного центра. Кратковременность наркоза объясняется быстрым депонированием тиопентала жировой тканью, а продолжительность постнаркозного периода - постепенной инак-

тивацией в печени. До полного восстановления функций ЦНС необходимо 1,5-2 часа. Может нарушать функцию печени, вызывает гипотензию и аритмии. Обладает малой широтой наркозного действия. Пропофол практически не обладает анальгезирующим действием. Кетамин вызывает не столько наркоз, сколько «диссоциативную анестезию». Его введение не вызывает утраты рефлексов и расслабления мышц, но вызывает потерю болевой чувствительности и сознания; САД повышается, пульс учащается. В постнаркозном периоде часто возникают кошмарные сновидения, галлюцинации, психомоторное возбуждение. Вызываемая кетамином анальгезия продолжается более 6 часов по окончании наркоза. Натрия оксибутират на дыхание, кровообращение и функцию паренхиматозных органов существенного влияния не оказывает, обладает церебропротекторным (антигипоксическим) действием, вызывает хорошую миорелаксацию при недостаточном обезболивании.

Неингаляционные наркозные средства могут применяться для:

1. Самостоятельного (однокомпонентного) наркоза. Используют быстродействующие средства и достаточно мощные вещества (тиопентал-натрий).

2. В составе комбинированного наркоза. В настоящее время все виды комбинированного применения ингаляционных и внутривенных анестетиков называют сбалансированной анестезией. Она позволяет соединить преимущества разных путей введения анестетиков. В рамках сбалансированной анестезии можно выделить компоненты, обеспечивающие достижение различных целей:

а) вводный наркоз – начальный неингаляционный наркоз, предотвращающий стадию возбуждения и другие нежелательные явления, возникающие в начале ингаляционного наркоза. Обеспечивает производство интубации и переход на ингаляционный наркоз. Используют средства с быстро развивающимся при внутривенном ведении действием (кетамин, пропофол);

б) базисный (фоновый) наркоз - состояние продолжительного угнетения ЦНС, на фоне которого глубокий ингаляционный наркоз достигается использованием меньшего количества вещества, что снижает выраженность токсических эффектов. Используют средства продолжительного действия (оксибутират натрия, кетамин внутримышечно) или непрерывное капельное введение веществ непродолжительного действия;

в) потенцированный наркоз – наркоз, действие которого усиливается предварительным (премедикация) и/или одновременным применением других не наркозных ЛВ (наркотических анальгетиков, нейролептиков, анксиолитиков бензодиазепинового ряда, М-холиноблокаторов центрального действия, антигистаминных средств с угнетающим влиянием на ЦНС). Предварительно применяют также М-холиноблокаторы (например, атропин) для предупреждения рефлекторного бронхоспазма, усиления

бронхиальной секреции, угнетения сердечной деятельности и т.п. Во время вводного наркоза применяют курареподобные вещества с целью облегчения интубации (расслабление голосовых связок) и усиления миорелаксирующего эффекта ингаляционно вводимого наркозного средства.

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Это ЛВ, угнетающие ЦНС и способствующие наступлению сна.

Средства и классификация

Барбитураты

Phenobarbitalum (уже не используется как снотворное)

Aethaminalum-natrium (Pentobarbital)

Бензодиазепины

Nitrazepamum. Применяют таблетки по 0,005 и 0,01 (за 30-40 мин до сна).

Triazolamum

Бензодиазепиноподобные

Zopiclonum

Антигистаминные

Donormilum (Doxylamini succinas)

Механизм действия снотворных связывают со способностью воздействовать на гипногенные структуры мозга (вентральную преоптическую область переднего гипоталамуса, туберомамиллярную область, формирующие медленный сон, и стволовые образования среднего мозга (голубое пятно, ядра шва), участвующие в генезе быстрого сна). Средства с наркотическим типом действия действием (барбитураты) действуют на структуры всех типов, тогда как бензодиазепины, аллостерически взаимодействуя с ГАМК_A-рецепторами и усиливая ГАМК-торможение (повышается частота открытия хлор-проводящих каналов этих рецепторов; гиперполяризация приводит к торможению клеток) повышают действие гипногенных структур гипоталамуса. Блокаторы Н₁-рецепторов устраняют активирующее влияние гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер на структуры переднего мозга.

Снотворный эффект наступает через 20-60 мин., длится 6-8 часов. Медикаментозный сон может отличаться от физиологического изменением фазовой структуры сна (уменьшается удельный вес быстроволнового (парадоксального) сна, отдалляется наступление первой фазы, и сокращается продолжительность последующих). Это особенно выражено у барбитуровых снотворных, в меньшей мере у бензодиазепиновых и антигистаминных. Деформация фазовой структуры вызывает:

- «феномен последствия»: вялость, инертность после пробуждения, притупление внимания, снижение психомоторной активности;

- «феномен отдачи»: после отмены снотворных продолжительность быстрого сна превышает обычную, появляются ночные кошмары, частые пробуждения.

В небольших дозах снотворные оказывают седативное действие, в больших – наркотическое (бензодиазепиновое снотворное мидазолам применяют для введения и поддержания наркоза). Им присущ также противосудорожный эффект.

Показания:

1. Нарушения засыпания. Для облегчения засыпания применяют средства с минимальным $T_{1/2}$: донормил (<5ч.), зопиклон (3.5-6ч.), триазолам (2-5.5ч.).
2. Нестабильность сна (частые ночные пробуждения, преждевременное окончание сна). Применяют средства с большим $T_{1/2}$, например, нитразепам (26 ч).
3. Лечение неврозов и эпилепсии.

Длительное систематическое применение снотворных средств приводит к привыканию, зависимости, возможны кумуляция и последствие.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ЛВ, способные уменьшать частоту и интенсивность проявлений эпилептической болезни.

Эпилепсия – хроническая болезнь, характеризующаяся повторными, относительно стереотипными приступами. Болезнь связывают с возникновением в мозгу группы нейронов с высокой возбудимостью (эпилептогенный очаг), которая периодически генерирует потоки импульсов, распространяющиеся на другие части мозга. В зависимости от локализации очага и степени иррадиации импульсов эпилепсия проявляется разными клиническими формами. Наиболее частая форма – судорожная, характеризующаяся кратковременными (1-4 мин.) приступами клонико-тонических судорог с потерей сознания. Бессудорожные (малые) приступы могут проявляться лишь кратковременными потерями сознания (абсанс). Особое проявление болезни — психомоторные эквиваленты, для которых характерны нарушения сознания с автоматическими действиями и немотивированными поступками. Эпилептический статус — угрожающее жизни состояние, когда возникают повторные судорожные приступы без восстановления сознания в промежутке между ними.

Средства и классификация

Для профилактики судорожных приступов

Dipheninum (Phenytoinum)

Phenobarbitalum

Lamotriginum

Carbamazepinum Применяют в таблетках по 0,2 (2-3 раза в день).

Для профилактики бессудорожных (малых) приступов

Ethosuximidum Применяют капсулы по 0,25 (3-4 раза в день).

Для профилактики судорожных и малых приступов

Clonazepamum.

Natrii valproas

Для профилактики психомоторных эквивалентов

Carbamazepinum

Clonazepamum.

Для купирования эпилептического статуса

Diazepamum Применяют 0,5 % раствор в ампулах по 2 мл (в/в или в/м при судорожных состояниях)

Clonazepamum.

Magnesii sulfas Применяют 20 и 25 % раствор в ампулах по 5, 10 и 20 мл для в/в или в/м введение.

Natrii oxybutyras

Thiopentalum- natrium

Механизмы действия: противоэпилептические средства угнетают интенсивно функционирующие нейроны, снижая электровозбудимость мембран, усиливая тормозную ГАМКергическую передачу или уменьшая возбуждающую глутаматергическую. Средства, эффективные при судорожных приступах, как правило, облегчают инактивацию п/з Na-каналов (ламотриджин, дифенин, карбамазепин, натрия вальпроат). Вещества, эффективные при малых приступах, блокируют Ca-каналы T-типа (этосуксимид, натрия вальпроат). ГАМКергическая передача усиливается аллостерически действием на ГАМК-рецепторы (фенобарбитал, диазепам, клоназепам) или за счет повышения концентрации ГАМК в синапсах (натрия вальпроат). Ослабления глутаматергической передачи следствие угнетения высвобождения медиатора (ламотриджин; фенобарбитал, карбамазепин (активируя аденозиновые A1-рецепторы пресинапса), магния сульфат (блокада Ca-каналов пресинапса) или блокады его рецепторов (фенобарбитал).

Лечение эпилептической болезни требует продолжительного применения ЛВ. При этом противоэпилептические средства могут вызывать нежелательные эффекты токсической природы: нарушение аппетита, головную боль, сонливость. Нередки токсические повреждения функции печени и почек, тромбоцитопения и агранулоцитоз (дифенин, карбамазепин, этосуксимид), зобогенное действие (дифенин, карбамазепин). Наблюдаются также осложнения аллергической природы.

Купирование эпилептического статуса.

Средства выбора – бензодиазепиновые производные, вводимые внутривенно, - диазепам (2-4 мл 0,5 % раствора, разведенного 10 мл изотонического раствора) или клоназепам. Магния сульфат (10 мл 25 % рас-

твора внутривенно) применяют как противосудорожное и дегидратирующее средство. Его введение повышает осмотическое давление крови, способствует переходу жидкости из мозговой ткани в кровь и противодействует отеку мозга, угрожающему жизни больного при эпилептическом статусе. При неэффективности этой терапии используют наркотические средства натрия оксибутират, тиопентал-натрий и др.

АНТИПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это средства, уменьшающие проявления паркинсонизма (тремор, ригидность скелетных мышц, гипокинезия).

Основой синдрома является повышение функции стриопаллидарной системы.

Средства и классификация

Дофаминопозитивные средства

Levodorum. Таблетки и капсулы по 0,25 и 0,5. Внутрь по 0,25-0,5 (и более) 3 раза в день.

Bromocriptinum

Холинонегативные средства

Cyclodolum (Trihexaphenidili hydrochloridum)

Механизм действия: стриопаллидарная система регулируется угнетающими нигростриатными ДА-ергическими влияниями. Лекарственная коррекция паркинсонизма может быть достигнута путем их усиления или имитации. Усиление достигается назначением леводопы. Это диоксифенилаланин, являющийся биосинтетическим предшественником дофамина. В отличие от дофамина леводопа хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и, поступая в ДА-ергические нейроны, превращается в ДА, который накапливается в везикулах этих нейронов. При возбуждении такие нейроны высвобождают дофамин в количестве, достаточном для осуществления тормозного влияния на клетки стриопаллидарной системы. Действие препарата развивается медленно (через 7-20 дней) и лечение продолжается длительно. Для уменьшения вероятности осложнений (диспепсические нарушения, гипотензия, сердечные аритмии) леводопу комбинируют с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы, которые не проникают в мозг и не нарушают образования ДА из леводопы в нейронах мозга, но препятствуют образованию дофамина в других органах, дофамин- и адренергических нейронах симпатических нервов. Усиливают ДА-ергические влияния так же ингибиторы МАО-Б, например депренил, который нарушает разрушение дофамина в окончаниях аксонов. Имитировать влияние нигростриатных нейронов на

стриопаллидум возможно назначением дофаминомиметика бромокриптина (парлодел).

Так как в функционировании стриопаллидарной системы участвуют холинергические нейроны, то необходимое снижение функций может быть достигнуто применением холинонегативных (М-холиноблокирующих) средств. Центральный холинолитик циклодол обычно применяют для коррекции экстрапирамидных нарушений, наблюдаемых при использовании многих нейрорептиков.

АНАЛЬГЕТИКИ (ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА)

Вещества избирательно подавляющие болевую чувствительность, не угнетая других ее видов.

Наркотические анальгетики

Анальгетики, обезболивающее действие которых сочетается с влиянием на эмоции, сознание и способностью вызывать пристрастие в форме физической зависимости (наркоманию).

Средства и классификация

Препараты опия (Высохший на воздухе млечный сок незрелых головок снотворного мака. Содержит фенантроновые алкалоиды, обладающие обезболивающим действием, и изохинолиновые (папаверин), обладающие миотропным спазмолитическим, но не обезболивающим действием)

Opnоронum

Алкалоиды (фенантроновые) опия

Morphini hydrochloridum Применяют чаще всего 1 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к, в/м или в/в при болях)

Codeinum

Синтетические заменители морфина

Promedolum (Trimeperidini hydrochloridum)

Phentanylum

Механизм анальгетического действия опиатов обусловлен способностью имитировать действие эндогенных опиоидов: эндорфинов, энкефалинов, динорфина (опиодергические нейроны являются основными элементами антиноцицептивной системы мозга). Активация опиатных рецепторов (мю-, дельта- и/или каппа типов; мю-опиатные рецепторы превалируют) локализованных в терминалях нейронов входа блокирует Са-каналы и, препятствуя поступлению Са²⁺ внутрь терминали, нарушает процесс высвобождения терминально медиатора. Активация локализованных на дендритах опиатных рецепторов сопровождается усилением выхода К⁺ и гиперполяризацией дендрита, что также нарушает передачу ноци-

цептивных импульсов на уровне спинного и неспецифических структур головного мозга. Действуя на супрасегментарном уровне, опиаты не только нарушают суммацию импульсов в ЦНС, но и устраняют вегетативный (в частности гемодинамический) и эмоциональный компоненты ноцицептивной реакции.

Эффекты морфина

В ЖКТ морфин всасывается лишь частично, а проходя через печень в значительной степени биотрансформируется. Поэтому морфина гидрохлорид предпочтительнее вводить под кожу.

В малых и средних терапевтических дозах (5-10 мг взрослому), в которых он еще не изменяет сознания, морфин оказывает влияние на психику человека. Оказывает обезболивающее действие, подавляя боли почти любого (травматического, ишемического, спастического и воспалительного) происхождения (кроме фантомных). Он подавляет влечения, побуждения, чувство тоски и тревоги, вызывая эмоциональную успокоенность. Может появляться немотивированное чувство радости, "морфинная эйфория", которая служит основой влечения к повторному применению опиатов (действие связывается с растормаживанием ДА-ергических нейронов вентральной покрышки). Находясь под длительным воздействием морфина, нервные клетки мозга постепенно адаптируются к нему, что ведет к развитию привыкания и пристрастия в форме физической зависимости при систематическом применении. Отсутствие введения морфина при наличии зависимости проявляется абстинентным синдромом: тягостное настроение, злобность, агрессивность, истечение из носа, понос, боли в мышцах («ломота во всем теле»), сердечные аритмии, коллаптоидные реакции (снижается частота спайков ДА-ергических нейронов и увеличивается спайковая активность нейронов голубого пятна). Чем больше сродство опиата к мю-ОР (героин, морфин) и чем больше его $t_{1/2}$, тем более выражено влечение к его повторному введению и скорость развития физической зависимости к опиату.

В более высоких дозах (10-20 мг) морфин вызывает сон, который отличается от естественного чуткостью: даже слабые звуковые, тактильные, световые раздражители вызывают пробуждение (т.к. повышается возбудимость корковых отделов слухового, осязательного и зрительного анализатора).

Морфин оказывает влияние и на другие структуры ЦНС:

- растормаживает парасимпатические центры глазодвигательного нерва и вызывает сужение зрачка,
- возбуждая центры блуждающих нервов, урежает ритм сердечных сокращений,
- у 85 % людей подавляет рвотный центр; однако, у части лиц он возбуждает пусковую зону рвотного центра и вызывает рвоту,

- в продолговатом мозге угнетает кашлевой центр, подавляет кашлевой рефлекс,
- на дыхательный центр действует угнетающе и в терапевтических дозах уменьшает частоту и глубину дыхательных движений. В токсических дозах возникает периодическое дыхание Чейн-Стокса. В этих дозах действуя на спинной мозг усиливает спинномозговые рефлекс, например коленный.

Своеобразное действие морфин оказывает на гладкие мышцы полых органов. Он угнетает перистальтику кишечника, одновременно повышая тонус его кольцевых мышц, вызывая спазм мышц пилорического сфинктера и баугиниевой заслонки, сфинктера Одди и мочевого пузыря, повышает тонус и сократительную способность мочеточников. В связи с этим замедляется продвижение содержимого по пищеварительному каналу (запирающее, обстипирующее действие), затрудняется поступление желчи в кишечник, задерживается мочеотделение. Эти эффекты обусловлены отчасти возбуждающим влиянием морфина на симпатические центры спинного мозга, отчасти влиянием на интрамуральные ганглии.

При отравлении морфином применяют средства, конкурентно блокирующие опиатные рецепторы, например налоксон (*Naloxoni hydrochloridum* в виде 0,04 % раствора в ампулах по 1 мл).

Другие средства

Оmnopон - суммарный препарат алкалоидов опия. Содержит 50 % морфина и 35 % папаверина. По свойствам близок к морфину, но за счёт папаверина может снижать тонус гладких мышц полых органов.

Кодеин по обезболивающей активности уступает морфину (в 5 раз), но может применяться в составе обезболивающих комбинированных средств. В терапевтических дозах он не угнетает дыхательного и рвотного центров, но в достаточной степени угнетает кашлевой центр. Поскольку пристрастие к кодеину развивается значительно медленнее, чем к морфину, его применяют в качестве противокашлевого средства.

Промедол также менее активен, чем морфин, и действует менее продолжительно (до 4-х часов, морфин – до 6). Он слабо действует на дыхательный центр, что позволяет применять его для обезболивания родов. Промедол не повышает тонуса гладких мышц и не вызывает спазма сфинктеров, а напротив, обладает прямым спазмолитическим действием. Поэтому его предпочтительно перед другими опиатами назначают при спастических болях.

Фентанил по обезболивающей активности превосходит морфин в 100 раз. Эффект наступает через 3-5 мин., но продолжается не более 30 мин. В связи с этим его применяют с целью купирования острого приступа боли, например, ишемической боли при стенокардии. Даже в терапевтиче-

ских дозах он сильно угнетает дыхание и может вызвать паралич дыхательного центра.

Находит применение большое количество и других синтетических заменителей морфина: пентазоцин, трамадол, бутарфонол и др.

Показания

Наркотические анальгетики являются эффективными средствами обезболивания при болях: травматических, ишемических и в меньшей степени спастических. Применяются для профилактики болевого шока. Также используются с целью облегчения душевных и физических страданий у тяжело больных и умирающих.

Могут использоваться для потенцирования наркоза. Фентанил совместно с дроперидолом используется для нейролептанальгезии, при хирургических вмешательствах.

Ненаркотические анальгетики

Это вещества, обезболивающие действие которых сочетается с жаропонижающим и часто с противовоспалительным действием; они не влияют на эмоции и сознание, к ним не развивается пристрастие.

Средства и классификация

Производные анилина

Paracetamolum

Производные пиразолона

Analginum (Metamizolum-natrium). Применяют в таблетках по 0,25, 0,5 (2-3 раза в день) и 50 % растворе в ампулах по 1 и 2 мл (в/м или в/в по 1-2 мл при гиперпирексии, болях)

Butadionum (Phenylbutazonum)

Салицилаты

Acidum acetylsalicylicum Применяют в таблетках по 0,25 и 0,5 (3-4 раза в день)

Механизм действия ненаркотических анальгетиков связан с угнетением синтеза простагландинов (ПГ). ПГ являются локальными регуляторами в разных органах. В частности, они ослабляют глицинергическое торможение нейронов спинного, продолговатого мозга и облегчают релейную функцию синапсов, проводящих болевые импульсы. В гипоталамической области участвуют в терморегуляции, угнетая функцию центра теплоотдачи и обеспечивая развитие лихорадки при инфекционных заболеваниях. В очагах воспаления ПГ участвуют в развитии воспаления, особенно экссудации. Повышая возбудимость окончаний высокопороговых афферентов (ПГЕ₂) или прямо возбуждая их (ПГИ₂), обуславливают возникновение воспалительных болей. Ненаркотические анальгетики инги-

бируют циклооксигеназу (ЦОГ) - фермент, синтезирующий простагландины из арахидоновой кислоты, что обеспечивает угнетение проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга, усиление теплоотдачи при лихорадке.

Эффекты

Ненаркотические анальгетики, повышают порог болевой чувствительности, уменьшают перцептивный (чувственный) компонент боли, не влияя на другие (вегетативный, эмоциональный). Поэтому мало эффективны при болях травматического происхождения, послеоперационных, ишемической природы (при стенокардии, эндартериите). Резистентна к действию ненаркотических анальгетиков головная боль при мигрени. Продолжительность обезболивающего действия составляет от 2-3 (парацетамол) до 6-8 (бутадион) часов.

Им присуще жаропонижающее действие, понижение повышенной температуры при инфекционных заболеваниях. Усиление теплоотдачи достигается вследствие расширения сосудов кожи, усиления потоотделения и дыхания.

Ацетилсалициловая кислота и бутадион, в отличие от парацетамола, угнетают не только конститутивную ЦОГ-1 в ЦНС, но и ЦОГ-2, синтез которой индуцируется эндотоксинами, цитоксинами, факторами роста макрофагов, фибробластов и т.д. в очагах воспаления. Поэтому их обезболивающее действие имеет не только центральный, но и периферический компонент. Им присуще противовоспалительное действие.

Показания к применению:

1. Головные боли и боли воспалительной природы: артралгии, обусловленные воспалением суставов, миалгии, невралгии (в том числе зубная боль).
2. Гиперпирексия (избыточное повышение температуры тела до 39° С и более).
3. При болях спастического происхождения (почечной и печеночной колике) ненаркотические анальгетики уменьшают болевой синдром лишь при совместном применении со спазмолитиками.

Толерантность и лекарственная зависимость к ненаркотическим анальгетикам не развивается, но при длительном применении они могут вызывать ряд осложнений. Применение салицилатов и пиразолонов часто сопровождается диспепсическими нарушениями (тошнота, рвота). Салицилаты уменьшают щелочные резервы крови (компенсированный ацидоз), пиразолоны угнетают лейкопоз, вызывая агранулоцитоз. Нарушая синтез ПГ в слизистой оболочке желудка, они могут вызвать ее изъязвление. При длительном приеме парацетамола возможно повреждение пече-

ни, почек. Салицилаты, уменьшая агрегацию тромбоцитов и понижая свертываемость крови, вызывают кровоточивость.

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Психотропное действие - способность избирательно действовать на психические функции (восприятие, мышление, память, эмоции). Психофармакологические средства - это в-ва психотропного действия, которые применяются для коррекции нарушений психических функций человека. К ним относятся седативные средства, транквилизаторы (анксиолитики), нейролептики, нормотимики, антидепрессанты, психостимуляторы, ноотропы.

Седативные средства

В-ва, которые успокаивающе действуют на ЦНС, уменьшая раздражительность, речевую и двигательную несдержанность, чрезмерные эмоциональные реакции на разные жизненные ситуации, эмоциональную лабильность.

Средства:

Бромиды

Natrii bromidum

Средства растительного происхождения

Extractum Valerianae spissum Применяют в таблетках по 0,02 (2-3 раза в день).

Tinctura Valerianae

Corvalolum

Novo-passitum

Механизм действия: усиливая тормозные процессы в ЦНС, восстанавливают равновесие между процессами возбуждения и торможения в высших отделах ЦНС.

Эффекты

Бромиды оказывают успокаивающее влияние на ЦНС в дозах 0,5- 1,5 /сутки. У лиц со слабым типом ВНД лучший эффект оказывают более низкие (0,5-1,0/сутки), чем высокие дозы. В больших дозах (4,0-8,0/сутки) бромиды угнетают ЦНС, вызывая апатию, притупляя внимание, замедляя мышление, ослабляя возбудительные процессы. В этих дозах бромиды обладают противосудорожным действием.

Бромиды медленно выделяются из организма и способны кумулировать. Поэтому при достаточно длительном их применении, они могут

вызывать хроническое отравление (бромизм), для устранения симптомов которого используют поваренную соль.

Сходное с бромидами, но менее выраженное действие оказывают препараты валерианы, получаемые из корневища валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*). Корвалол содержит этиловый эфир бромизовалериановой кислоты и фенобарбитал, ново-пассит –экстракт валерианы, боярышника и других растений. В связи с наличием спазмолитических свойств особенно рекомендуются при вегетоневрозах - невротических состояниях, сопровождающихся дисфункцией внутренних органов (вегетодистонические состояния, дискинезии желчных путей и т.п.).

Показания:

1. Некоторые формы неврозов (пограничных с нормой нарушениях высшей нервной деятельности).
2. Вегетоневрозы.
3. Эпилепсия.

Транквилизаторы (анксиолитики)

В-ва, избирательно устраняющие отрицательные эмоции, внутреннее напряжение, тревогу и страх.

Средства и классификация

Бензодиазепиновые (БДТ)

Diazepamum. Применяют в таблетках по 0,005 (2-3 раза в день) и 0,5 % растворе в ампулах по 2 мл (в/в или в/м).

Phenazepamum

Mezepamum (Medazepam)

Lorazepamum

Небензодиазепиновые (анксио-селективные)

Buспironum

Эффекты: транквилизаторы обладают противостраховым, противотревожным действием (анксиолитическим). Кроме того, производные бензодиазепина оказывают седативное и даже угнетающее действие на ЦНС. Притупляют внимание, замедляют скорость мыслительных процессов, ухудшают память. Вызывают миорелаксацию и атаксию, т.к. понижают тонус скелетных мышц, усиливая ГАМК-ергическое торможение полисинаптических рефлексов мозжечка и спинного мозга. Вызывают сонливость, а феназепам и диазепам могут даже вызвать сон. Устраняя эмоциональное напряжение и тревогу, транквилизаторы способствуют наступлению сна при невротических состояниях. Эти вещества потенцируют эффекты наркотических и снотворных средств, опиатов, алкоголя, обладают противосудорожным действием.

В меньшей степени седативно-гипнотические, миорелаксирующие и другие угнетающие ЦНС свойства присущи мезапаму, что позволяет использовать его, главным образом, в качестве противотревожного средства («дневной транквилизатор»). Эти свойства отсутствуют у анксио-селективных средств.

Бензодиазепиновые транквилизаторы быстро всасываются в ЖКТ, их действие развивается через 15-40 мин, и продолжается от 4 до 8 часов. Наиболее продолжительно действие феназепама.

Механизмы действия: производные бензодиазепаина, связываясь с аллостерическим (т.е. отличным от участка связывания ГАМК) участком ГАМК_A рецепторов, повышают сродство рецепторов к медиатору, увеличивают частоту открытий встроенных в них хлорных каналов, увеличивают амплитуду ТПСР и торможение проекционных нейронов лимбических структур (фронтальная кора, миндалевидный комплекс). Помимо этого бензодиазепины уменьшают активирующее влияние ядер шва (способствующее усилению отрицательных эмоций) на структуры переднего мозга (усиливая торможение ГАМКергическими интернейронами), оказывают влияние на структуры лимбического мозга, коры больших полушарий.

Избирательно действующие (небензодиазепиновые) анксиолитики угнетают функциональную активность серотонинергических нейронов ядер шва. Например, фенибут угнетает пресинаптическое высвобождение серотонина аксонами этих нейронов, активируя ГАМК_B рецепторы, а буспирон понижает активность нейронов ядер шва при активации НТ_{1A} рецепторов в соматодендритных синапсах (эффект проявляется через две недели лечения).

Показания к применению бензодиазепиновых транквилизаторов:

1. Невротические состояния с явлениями тревоги и страха.
2. Тревожный синдром.
3. Премедикация с целью подавления эмоционального напряжения; потенцирование последующего наркоза.
4. Усиление действия снотворных средств и анальгетиков.
5. Патологически повышенный мышечный тонус при миозитах (например, кривошея), артритах или спастических параличах; в этих случаях применяют также толперизон (мидокалм) –миорелаксант центрального действия. Подавляет спинномозговые полисинаптические рефлексy, обладает центральными Н-холиноблокирующими свойствами.
6. Купирование эпилептического статуса.
7. Купирование психомоторного возбуждения (парентеральное введение в увеличенных дозах).

Анксио-селективные транквилизаторы показаны при тревожном синдроме.

Практика применения показывает очевидную полезность БДТ в тех случаях, когда они используются однократно или короткими курсами. Исключено амбулаторное применение у лиц, работающих на транспорте и у движущихся механизмов. Длительное применение может вызывать психическую зависимость.

Нейролептики

В-ва с угнетающим влиянием на ЦНС, способные подавлять характерные для психозов бред (мысли и высказывания не соответствующие реальности и не поддающиеся словесной коррекции) и галлюцинации (ложные восприятия), либо устранять их эмоциональное переживание.

Нейролептики обладают примерно одинаковым набором свойств, но у одних более выражена способность подавлять продуктивные симптомы психозов (бред и галлюцинации) – нейролептики-антипсихотики, у другие – тотальное угнетающее действие на эмоции – нейролептики-атарактики.

Нейролептики- антипсихотики

Triftazinum (Trifluoperazini hydrochloridum). Применяют в таблетках по 0,005 и 0,01 (2-4 раза в день) и 0,2 % раствор в ампулах по 1 мл (в/м до 6 раз в день).

Haloperidolum

Sulpiridum

Нейролептики-атарактики (от греч. ataraktos – безразличный, равнодушный)

Aminazinum (Chlorpromazini hydrochloridum). Применяют в таблетках по 0,05 и 0,1 (2-3 раза в день) и 2,5 % раствор в ампулах по 1, 2, 5 и 10 мл (в/м или в/в, например, при психомоторном возбуждении или до 3 раз в день).

Droperidolum. Применяют 0,25 % раствор в ампулах по 5 и 10 мл (в/в или в/м перед наркозом или при гипертоническом кризе).

Clozapinum

По химическому строению делятся на производные: фенотиазина (аминазин, трифтазин), бутирофенона (галоперидол, дроперидол), бензамиды (сульпирид), дибензодиазепина (клозапин). В настоящее время более распространенной является классификация, фиксирующая различия не в выраженности антипсихотического и седативного действия, а в частоте типичного для нейролептиков осложнения, паркинсонического синдрома. В соответствии с этим выделяют «типичные» (большинство перечисленных) и «атипичные» нейролептики (сульпирид и клозапин).

Эффекты: нейролептикам присуще психотропное и вегетотропное действие. Они обладают общеугнетающим действием на ЦНС. Сильнее, чем транквилизаторы, притупляют внимание, замедляют мышление, ухудшают запоминание; у животных затрудняют выработку и воспроиз-

ведение условных рефлексов. Все нейролептики потенцируют действие наркотических и снотворных средств, наркотических анальгетиков. Подавляя нисходящие облегчающие влияния РФ на спинной мозг, понижают тонус скелетных мышц. Психотропное действие включает антипсихотическое (антигаллюцинаторное, антибредовое, способность уменьшать дефицитные симптомы – ослабление когнитивных процессов) и эмоциотропное. Соотношение выраженности отдельных компонент может различаться. Антипсихотики подавляют лишь отрицательные эмоции, атарактики — любые эмоции, в том числе злобность, агрессивность, вызывая безразличие, равнодушие, атараксию, на продуктивную симптоматику оказывают вторичное, более слабое действие. Вегетотропное действие проявляется понижением АД (атарактики обладают выраженным альфа-адреноблокирующим действием, прямо угнетают сосудодвигательный центр), подавлением рвоты токсического происхождения (следствие блокады ДА-рецепторов пусковой зоны рвотного центра), гипотермическим эффектом (понижают температуру тела на 1-3° С ниже нормального уровня), подавляют многие интероцептивные рефлексы.

Механизм действия: продуктивные симптомы (бред, галлюцинации) связывают с усилением угнетающих дофаминергических (ядер покрышки среднего мозга) и серотонинергических влияний на фронтальную кору, ослаблением торможения и избыточным возбуждением проекционных нейронов. Ослабевает фильтрующая функция неостриатума, контролирующего поступление сенсорной информации во фронтальную кору через таламус, не пропускающих в сознание сигналы, не соответствующие реальности. Нейролептики блокируют дофаминовые и серотониновые рецепторы (преимущественно постсинаптические) и усиливают фильтрацию. Эффект развивается через 3-6 недель систематического применения. Вызываемое нейролептиками растормаживание стрио-паллидарной системы сопровождается явлениями паркинсонизма. Дефицитные синдромы имеют противоположную продуктивным природу и обусловлены ослаблением функций глутаматергической системы коры и влияний мезокортикальной дофаминергической системы. В этом случае эффективны атипичные нейролептики (сульпирид и клозапин), действующие преимущественно на пресинаптические дофаминовые ауторецепторы и усиливающие высвобождение дофамина. Они не вызывают экстрапирамидных нарушений.

Нейролептики угнетают РФ ствола мозга, что обусловлено блокадой альфа-адренорецепторов и устранением НА-ергического возбуждающего влияния нейронов голубого пятна. Угнетая РФ, нейролептики снижают функциональную активность нервных клеток коры. Через посредство РФ и в результате прямого влияния на лимбические структуры нейролептики подавляют эмоции. Это действие существенно более выражено у атарак-

тиков, обладающих и более выраженной альфа-адреноблокирующей активностью.

Показания к применению

1. Лечение психозов с выраженной продуктивной симптоматикой (антипсихотики).
2. При психотическом рече-двигательном возбуждении с явлениями страха, злобности и агрессивности показаны нейролептики-атарактики.
3. При психозах с дефицитными симптомами – клозапин (эффективно блокирует СТ₂-рецепторы нейронов переднего мозга).
4. При маниакальных состояниях. Маниакальный синдром характеризуется «скачкой» идей и мыслей, речевым и двигательным возбуждением, укорочением длительности сна. В основе – усиление деятельности кортико-стриатно-таламо-кортикальной петли. Показаны нейролептики-атарактики, блокирующие альфа-адренорецепторы нейронов РФ и коры, что ведет к снижению их активности.
5. Для нейролептанальгезии. Это способ обеспечения хирургических вмешательств, основанный на усилении обезболивающего действия опиатов (фентанил) с одновременным угнетением эмоциональной сферы нейролептиком-атарактиком с кратковременным, 3-4 часа, действием (обычно дроперидол). Сохранность сознания позволяет общаться с больным во время операции.
6. Рвота центрального происхождения, возникающая при токсикозах беременных, отравлениях, при лучевой и химиотерапии онкобольных, лучевой болезни.

Стабилизаторы настроения (нормотимики)

Это психофармакологические средства, которые ослабляют проявления маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза (антиманиакальные средства). К их числу относят:

Lithii carbonas

Natrii valproas

Механизм действия антиманиакальных средств окончательно не выяснен. Вначале антиманиакальное действие лития связывали с угнетением активности фермента инозитол-1-монофосфатазы и последующим нарушением биосинтеза фосфоинозитол-4,5-дифосфата. Недавно установлено, что в клинически активных концентрациях литий угнетает активность киназы-3 гликогенсинтетазы (ГСК-3). Этот фермент является ключевым звеном процессов трансдукции, запускаемых активацией рецепторов инсулина, нейротрофинов, митоген-активируемых протеинкиназ. В ЦНС он участвует в регуляции метаболизма, пролиферации, дифференцировки, аксоногенеза и синаптогенеза, развития и апоптоза нейронов. Для

маниакально-депрессивного и других психозов характерны атрофические поражения мозга, которые проявляются уменьшением объема нейронов лимбических структур, снижением в них количества дендритов и синапсов, уменьшением объема фронтальной коры и гиппокама. В условиях хронического введения литий и натрия вальпроат обращают атрофические поражения мозга за счет улучшения функционального состояния нейронов. Кроме того, антимианиакальные средства понижают возбудимость нейронов лимбических структур путем уменьшения в дендритных синапсах количества AMPA глутаматных рецепторов.

Для купирования острого маниакального психоза используют вызывающие тотальное угнетение ЦНС вещества (нейролептики-атарактики или натрия/лития оксидбутират с наркотическим действием).

Выделяются ионы лития почками медленно (50 % за 24 часа), т.к. хорошо реабсорбируются в канальцах почек. При назначении солей лития следует проводить контроль их концентрации в крови (не выше 1,6 мэкв/л), т.к. они легко кумулируют, особенно при нарушении выделительной функции почек, и могут вызвать отравление (рвоту, понос, нарушения координации, кому).

Антидепрессанты (тимолептики)

В-ва, нормализующие патологически пониженное настроение и устраняющие другие проявления депрессий.

Средства:

Ингибиторы MAO (селективные, ингибирующие MAO А, дезаминирующую НА и серотонин (НТ))

Pyrazidolum (Pirlindolum)

Ингибирующие обратный захват моноаминов нейронами

Неселективные (блокирующие захват НА и НТ), трициклические антидепрессанты

Imizinum (Imipraminum). Применяют в таблетках по 0,025 (2-4 раза в день) и 1,25 %растворе в ампулах по 2 мл (в/м 2-3 раза в день).

Amitriptylinum

Селективные

преимущественно блокирующие захват серотонина

Fluoxetinum

Citalopramum

преимущественно блокирующие захват норадреналина

Maprotilinum

Механизм действия: депрессии связаны с ослаблением модулирующих норадрен- и серотонинергических влияний на нейроны лимбических структур. Это нарушает эмоциональную оценку жизненных событий, вы-

зывает перманентное снижение настроения, чувство беспомощности, тревогу, нарушения сна и аппетита. Антидепрессанты – ингибиторы МАО усиливают везикулярное депонирование, а ингибиторы транслоказ моноаминов способствуют повышению уровня норадреналина и серотонина во внеклеточных пространствах мозга. При длительном применении антидепрессантов повышение уровня моноаминов в лимбических структурах мозга восстанавливает ее способность к адекватной эмоциональной оценке жизненных ситуаций.

Эффекты: при регулярном приеме антидепрессанты через 2-3 недели нормализуют патологически сниженное настроение (тимолептическое действие). Параллельно снижается чувство беспомощности, оживляется мышление, речь, межличностные контакты (психостимулирующий компонент действия, позволяющий использовать их при астенических формах депрессий, с явлениями апатии, заторможенности, безинициативности). Этот компонент особенно выражен у ингибиторов МАО. Некоторые антидепрессанты (например, amitriptyline) лишены психостимулирующего действия, но действуют анксиолитически, ослабляя часто сопутствующие депрессии тревожные состояния.

Показания

Применяются для лечения различных форм депрессий, как психотической, так и невротической природы (реактивные депрессии).

Из-за высокой гепатотоксичности и несовместимости с некоторыми пищевыми продуктами (сыр, пиво, кофе) ингибиторы МАО применяют редко. Трициклические антидепрессанты, обладая выраженной М-холиноблокирующей активностью, вызывают свойственные атропину побочные эффекты: сухость во рту, тахикардию, нарушения аккомодации, повышение внутриглазного давления. Они противопоказаны при глаукоме, атонии мочевого пузыря.

Ноотропы (от греч. noos - мысль), нейрометаболические церебропротекторы

В-ва, оказывающие влияние на высшие интегративные функции мозга, облегчающие обучение, улучшающие память и умственную деятельность, нарушенные повреждающими мозг факторами: травмой, инфекцией, интоксикацией, гипоксией.

Средства:

Rugacetanum. Применяют в капсулах по 0,4 и таблетках по 0,2 (по 0,2-0,4 3 раза в день) и 20 % растворе в ампулах по 5 мл (в/в или в/м по 5-20 мл при острой гипоксии мозга).

Aminalonum (Gamma-aminobutyric acid)

Aethimizolum (Methylamidum ethylilamidazolecarbonatum)

Эта группа объединяет вещества разного химического строения и фармакологического действия, оказывающие положительное влияние на обменные процессы, мозговой кровоток и память (мнемотропное действие). Обладают антигипоксическим действием, связанным с оптимизацией энергетических затрат в ткани мозга, предупреждением энергетического истощения нервных клеток, усилением синтеза и метаболического оборота макроэргов. Ноотропы ускоряют утилизацию глюкозы, обмен белков и фосфолипидов, синтез белков и РНК, ингибируют перекисное окисление липидов, стабилизируя цитоплазматические мембраны нервных и глиальных клеток. Терапевтическая эффективность некоторых веществ этой группы, например циннаризина, винкамина и винпоцетина, обусловлена, вероятно, преимущественным влиянием на мозговое кровообращение. Другие действуют преимущественно как метаболитические средства, оптимизирующие обмен веществ в нервных клетках. К таким относится аминалон, который является не только тормозящим медиатором, но также субстратом клеточного дыхания и активатором ферментов цикла Кребса. Сходно действует энцефабол, пирацетам.

Вместе с тем эти вещества обладают выраженной мнемотропной активностью, т.е. способны улучшать обучаемость, предотвращать нарушения памяти или ускорять восстановление памятных следов (энграмм). Но при врожденном умственном недоразвитии детей и некоторых формах слабоумия у взрослых (болезнь Альцгеймера) ноотропы не эффективны. Ноотропы увеличивают амплитуду ВПСП глутаматергических синапсов переднего мозга (в гиппокампе и т.д.). Пирацетам, связываясь с аллостерическим участком в структуре AMPA-рецепторов, увеличивает время открытого состояния их катионных каналов, уменьшая скорость их десенситизации. Пирацетам и другие ноотропы увеличивают амплитуду и продолжительность длительной потенциации (ДП) в гиппокампе и коре, которую считают синаптическим следом, формой памяти. В более поздних стадиях ДП происходит усиление транскрипции мРНК и синтеза белков, преобразование цитоскелета нейронов и морфологические изменения глутаматергических синапсов, которые повышают эффективность синаптической передачи. Поздние стадии ДП, вероятно, определяют консолидацию памяти.

Показания к применению:

1. Для ускорения выхода из состояния расстроенного сознания, устранения вегетативных нарушений и в целях профилактики расстройств памяти в остром периоде психоорганических нарушений сосудистого, травматического, инфекционного происхождения. Необходимы высокие дозы (до 10 г/сутки инъекционно) пирацетама.

2. Используют в постнатальной патологии новорожденных, связанной с гипоксией или травмой головного мозга во время родов.

3. Пирацетам назначают после перенесенных травм мозга, нейроинфекции, интоксикации, в постинсультном периоде, при церебральном атеросклерозе. При лечении остаточных явлений перенесенных повреждений мозга терапевтический эффект развивается медленно (2-4 недели) и может быть стойким при длительном назначении (2-3 месяца) в дозах до 4-ех грамм в сутки.

Психостимуляторы

В-ва, устраняющие утомление, повышающие умственную и физическую работоспособность, временно уменьшающие потребность в сне.

Средства:

Фенилалкиламины

Phenaminum (Amfetaminum)

Производные сиднонимина

Sydnocarbum (Mezocarbum) Применяют в таблетках по 0,01 и 0,025 (1-2 раза в день).

Метилксантины

Coffeinum Применяют в таблетках по 0,1 и 0,2 (2-3 раза в день).

Механизмы действия: психостимулирующий эффект фенамина и сиднокарба обусловлен влиянием на восходящую РФ мозгового ствола, нейроны которой фенамин возбуждает, усиливая высвобождение норадреналина из аксонов НА-ергических клеток голубого пятна (эфедриноподобное действие). Усиление активирующего влияния РФ повышает функциональную активность нейронов коры. Кофеин обладает прямым тонизирующим и возбуждающим влиянием на кору больших полушарий. Нейрохимической основой этого является устранение угнетающего влияния аденозина (метаболит АТФ, сигнализирующий об уменьшении запасов этого макроэргического фосфата при утомлении) на нервные клетки вследствие конкурентной блокады аденозиновых (A_1) рецепторов.

Эффекты: фенамин подавляет голод и жажду, устраняет утомление и может поддерживать физическую работоспособность, например у спортсменов (допинг). Повышает умственную работоспособность. У 10-15 % людей повышение функциональной активности корковых нейронов может превысить предел их работоспособности вызвать «запредельное» торможение коры. У этих лиц фенамин вызывает сонливость или сон. На лиц, утомленных предшествующей деятельностью, фенамин действует в течение 12-24 часов. Усиливая высвобождение адренергическими (симпатическими) нейронами норадреналина, фенамин повышает САД и вызывает

тахикардию. Фенамин вызывает зависимость; абстиненция проявляется плохим настроением, снижением работоспособности.

Сиднокарб отличается от фенамина более "мягким" психостимулирующим действием и отсутствием влияния на сердечно-сосудистую систему. Зависимость к сиднокарбу, по-видимому, не развивается.

Психостимулирующие эффекты экстрактов и напитков из листьев чая (*Thea sinensis*), семян кофе (*Coffea arabica*) и какао (*Theobroma cacao*) или орехов колы (*Cola acuminata*) давно известны народам разных континентов. Эффект обусловлен содержащимися в этих растениях теоброминном, теофиллином и особенно кофеином. Кофеин хорошо всасывается в ЖКТ, оказывает эффект через 20-30 минут, длительностью до 4-х часов.

Похожее влияние на ЦНС при систематическом применении оказывают галеновы препараты некоторых растений. К их числу относятся лимонник китайский (*Schizandra chinensis*), жень-шень (*Panax ginseng*), элеутерококк (*Eleuterococcus senticosum*).

Показания к применению:

1. Субдепрессии и астенические состояния, которые часто возникают после инфекционных заболеваний (например, постгриппозная астения), длительных болезней, при лечении нейролептиками.
2. Экстремальные условия, требующие высокой работоспособности (например, работников аварийных служб) в течение длительного времени.

АНАЛЕПТИКИ

В-ва тонизирующие и/или возбуждающие жизненно важные центры - дыхательный и сосудодвигательный.

Средства:

Coffeinum-natrii benzoas. Применяют преимущественно 10 % и 20 % раствор в ампулах по 1 и 2 мл (п/к или в/в при острой дыхательной или сосудистой недостаточности).

Cordiaminum (Nikethamidum). Выпускается в ампулах по 1 и 2 мл (в/м или в/в при острой дыхательной или сосудистой недостаточности).

Bemegridum

Aethimizolum

Sulfocamphocainum (Sulfocamphoric acidum+Procainum)

Механизмы действия: основой тонизирующего и возбуждающего влияния этих веществ на ЦНС является облегчение межнейронной передачи возбуждающих нервных импульсов вследствие ослабления внутри-мозгового торможения. Кофеин, как упоминалось, ослабляет аденозино-

вое торможение, часть других, вероятно, ГАМК-ергическое торможение вследствие блокады хлорных каналов ГАМК_A рецепторов (например, бемегрид). В больших дозах аналептики вызывают генерализованное возбуждение мозга и судороги клонического или клонико-тонического типа (устаревшее название группы – судорожные яды).

Особенности отдельных веществ

Кофеин возбуждает дыхательный центр, увеличивает частоту и глубину дыхательных движений. Сосудодвигательный центр кофеин тонизирует и САД повышает, если оно было снижено. При нормотонии кофеин лишь иногда повышает САД, главным образом потому, что прямо действует на сердце, увеличивая силу его сокращений и МОК. Активирует центры n.vagus. Кофеин (как и другие производные ксантина) угнетает фермент фосфодиэстеразу, разрушающий цАМФ. Накопление цАМФ вызывает стимуляцию работы сердца и способствует расслаблению гладких мышц сосудов (улучшение почечного кровотока сопровождается увеличением диуреза).

Кордиамин и бемегрид не обладают прямым влиянием на сердце и сосуды. Они повышают САД исключительно в результате стимулирующего влияния на сосудодвигательный центр. Одновременно возбуждая дыхательный центр, эти аналептики усиливают внешнее дыхание. При этом кордиамин возбуждает дыхательный центр, действуя на него не только прямо, но и рефлекторно с хеморецепторов синокаротидной зоны.

Этимизол стимулирует только дыхательный центр и адренокортикотропную функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, увеличивая уровень глюкокортикоидов в крови.

Сульфокамфокаин (соединение сульфокамфорной кислоты и новокаина) – дыхательный аналептик и камфороподобный кардиостимулятор.

Показания к применению:

1. Кофеин, кордиамин и бемегрид применяют при острой дыхательной и сосудистой недостаточности (коллапсе), обусловленных угнетением дыхательного и сосудодвигательного центра, например, при передозировке наркотических средств, отравлении снотворными (особенно барбитуровыми) и этиловым алкоголем.
2. Этимизол используют при асфиксии новорожденных и постасфиксическом синдроме, не только как дыхательный аналептик, но ноотропное (и антигипоксическое) средство. Его рекомендуют при шоковых состояниях, т.к. этимизол повышает уровень глюкокортикоидов в крови.

3. Сульфокамфокаин показан при острой и хронической дыхательной и сердечной недостаточности (инфекционные заболевания, кардиогенный шок). При коллапсе не эффективен, ввиду гипотензивной активности.

МОДУЛЬ 2. ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА, ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА, ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

ВИТАМИНЫ И ПРИНЦИПЫ ВИТАМИНОТЕРАПИИ

Витамины - экзогенные органические вещества, поступающие в организм человека преимущественно с пищей, и необходимые для нормального течения обменных процессов в небольших количествах.

Так как свойства витаминов изучались в предшествующих курсах, то здесь они не рассматриваются. Для восстановления соответствующих знаний, изучите нижеследующие таблицы (3, 4, 5).

Биохимические свойства витаминов позволяют использовать их в терапии с разной целью (разные принципы применения):

1. Для заместительной терапии авитаминозов и гиповитаминозов экзогенного (алиментарного) и эндогенного происхождения. В этом случае обычно используются отдельные витамины в относительно небольших дозах (1-3 суточных потребности). Выбор дозы и способа введения может зависеть от причин возникновения и выраженности гиповитаминоза. Например, при лечении анемии Аддисона-Бирмера, обусловленной отсутствием гастромукопротеина (внутреннего фактора Касла) и нарушением всасывания витамина В₁₂, эффективно только парентеральное введение цианокобаламина. Его вводят в дозах 100-200мкг (1 мл 0,01 % или 0,02 % раствора) через день, но при анемии, осложненной поражением спинного мозга (витамин В₁₂ участвует в синтезе миелина) - по 500 мкг ежедневно в первую неделю, а затем еженедельно.

2. В качестве средств облегчающих приспособление организма в изменившихся условиях (адаптогенная терапия у лиц с повышенной потребностью в витаминах). В этом случае предпочтительнее использовать поливитаминные препараты: таблетки «Pentovitum», «Heptavitum», «Decamevitum» или драже «Hexavitum» «Undevitum», капсулах «Pregnavit» и т.п. Прегнавит (ретинола пальмитат 3000 МЕ, холекальциферол 200 МЕ,

тиамина нитрат 1,5 мг, рибофлавин 2,5 мг, пиридоксина гидрохлорид 5 мг, цианокобаламин 5 мкг, никотинамид 15 мг, кислота аскорбиновая 75 мг, кальция пантотенат 10 мг, кислота фолиевая 0,75 мг, токоферола ацетат 10 мг, железа (II) фумарат 30 мг, кальция лактат 6,51 мг, кальция гидрогенфосфат безводный 250 мг) используют при беременности и кормлении грудью (ежедневно по 3 капсулы).

3. В качестве стимуляторов обмена при отсутствии дефицита витаминов. Например, снижение окисления субстратов и дефицит энергообразования может быть причиной сердечной недостаточности, при повреждении сердечной мышцы и его митохондриального аппарата токсинами, воспалительным процессом или другими факторами. Назначение препаратов витаминов В₁, В₂ и В₆, повышая активность тиаминовых, флавиновых и пиридоксальных ферментов, усиливает процессы энергообразования в цикле трикарбоновых кислот (Кребса), повышает сократительную функцию сердца и усиливает действие кардиотоников, в частности сердечных гликозидов, одновременно уменьшая их токсичность. Витамины В₁, В₆, В₁₂ назначают при невритах, радикулитах, поскольку они нормализуют углеводный и белковый обмен, препятствуют накоплению лактата, пирувата и ацетальдегида, которые оказывают повреждающее влияние на нервные стволы и вызывают болевые ощущения. Применение при желчнокаменной болезни витамина А основано на торможении образования многослойного эпителия, его ороговения и слущивания. Это уменьшает возникновение в желчном пузыре центров кристаллизации и образование камней. Применение витаминов в отсутствие витаминного дефицита требует использования доз в десятки раз превышающих суточную потребность.

4. Как средства, изменяющие функцию клеток и органов вне связи с их витаминными свойствами. Так никотиновая кислота (но не никотинамид!) обладает выраженным сосудорасширяющим действием, что используется для устранения спазма сосудов мозга, сосудистой оболочки глаз, конечностей. Никотиновая кислота активирует фосфодиэстеразу клеток жировой ткани и, уменьшая внутриклеточное содержание цАМФ, понижает активность липаз. Это уменьшает содержание в крови свободных жирных кислот и образование атерогенных липопротеинов, что используют при лечении атеросклероза.

Нецелесообразно длительное использование витаминов при отсутствии показаний к их применению (для так называемой "общеукрепляющей терапии"). Как и другие лекарственные вещества, витамины нередко вызывают нежелательные эффекты: аллергические реакции (особенно В₁), повышение свертываемости крови (К, В₁₂), жировую дистрофию печени (РР), повреждения почек (С). Гипервитаминоз А сопровождается сонливостью, тошнотой, рвотой, поносом, ломкостью ногтей, головными болями, а гипервитаминоз D отложением солей кальция в почках, сосудах, сердце, лег-

ких, что ведет к нарушению функции соответствующих органов (например, почечной недостаточности и явлениям уремии).

Таблица 3

Водорастворимые витамины (группы В, С и Р)

| Витамин и его суточная потребность | Активные (коферментные) формы | Виды обмена, в которых участвуют | Признаки гиповитаминоза |
|--|---|--|--|
| В ₁ Тиамин 1,5-2 мг. | тиаминдифосфат кокарбоксилаза, в составе декарбоксилаз альфа-кетокислот | декарбоксилирование кетокислот: пировиноградной, кетоглутаровой (ресинтез АТФ) | утомляемость, мышечная слабость, боли в ногах, тахикардия, одышка, запоры |
| В ₂ Рибофлавин 2,5-3,5 мг. | ФМН и ФАД в составе оксидоредуктаз | окислительно-восстановительные процессы, тканевое дыхание; окислительное фосфорилирование. | дерматит с шелушением и эрозиями кожи, васкуляризация роговой болочки, кератит, заеды, гипохромная анемия |
| В ₃ /РР никотиновая к-та 15-25 мг. | никотинамид в составе НАД и НАДФ | окислительно-восстановительные процессы: перенос Н ⁺ от субстрата к кислороду | шершавость кожи, пеллагрическая эритема кожи рук, лица, шеи, ярко красный кончик языка, трещины губ |
| В ₅ Пантотеновая к-та 10 мг | составная часть кофермента А | окисление и синтез жиров, стероидов, фосфатидов, ацетилхолина | исхудание, дерматиты, выпадение волос, снижение иммунитета, дегенеративные изменения сердца, почек, ЦНС; "жжение в стопах" |
| В ₆ Пиридоксин пиридоксаль пиридоксамин | Пиридоксальфосфат в составе трансаминаз и де- | обмен аминокислот, белка, синтез медиаторов | конъюнктивит, стоматит, кариес, снижение |

| | | | |
|---|----------------------------|--|---|
| 2-3 мг. | карбоксилаз аминокислот | | мнестических функций, депрессия, гипохромная анемия, лейкопения |
| В ₉ Фолиевая к-та 0,2 -0,4 мг | Тетрагидрофолиевая кислота | Перенос одноуглеродных групп, синтез азотистых оснований, серина, метионина, глицина | макроцитарная гиперхромная анемия, нарушения регенеративных процессов |

Продолжение таблицы 3

| Витамин и его суточная потребность | Активные (коферментные) формы | Виды обмена, в которых участвуют | Признаки гиповитаминоза |
|---|--|--|---|
| В ₁₂ Цианокобаламин 2-5 мкг | Метилкобаламин Аденозилкобаламин | Р-ции трансметилирования, перенос одноуглеродных групп, синтез азотистых оснований, миелина | В ₁₂ -дефицитные анемии беременных, вегетарианцев, мегалобластическая анемия Аддисона-Бирмера |
| В ₁₅ Пангамовая кислота | пангамовая кислота | донор СН ₃ -групп; обмен липидов, антитоксический фактор печени | не известны |
| Н Биотин 20-30 мкг | биотин в составе ферментов транскарбоксилирования | Карбоксилирование (с участием АТФ, перенос СО ₂ без участия АТФ) и транскарбоксилирование | шелушение кожи, мышечные боли, атрофия вкусовых сосочков языка, анемия |
| С Аскорбиновая кислота 75 10 мг. | образование неферментных окислительно-восстановительных систем | Синтез кортикостероидов, коллагена, иммуноглобулинов, гемоглобина, тушение свободно-радикального окисления | повышенная ломкость капилляров, болезненность, отечность десен, общая слабость, восприимчивость к инфекциям |
| Р Биофлавоноиды (рутин, кверцетин) | образование неферментных окислительно-восстановительных систем | ингибция гиалуронидазы, тушение свободно-радикального окисления; синтез АКГГ | ломкость и повышенная проницаемость капилляров (петехии, кровоподтеки при легких ушибах) |

Таблица 4

Жирорастворимые витамины (А, D, Е, К)

| | | | |
|---|---|---|---|
| А Ретинол Ретиноевая кислота 1,5 мг (5000ЕД) | ретиноевая кислота Регулятор генома | субстрат для с\за родопсина, стабилизатор клеточных и митохондриальных мембран (белково-липидного взаимодействия) | задержка роста и умственного развития детей, снижение устойчивости к инфекциям, нарушение сумеречного зрения, гематурия |
| Д ₂ Эргокальциферол 100-400 МЕ | 1,25-диокси-холекальциферол Регулятор генома | кальция и фосфатов: улучшение всасывания в кишечнике, переноса кровью в костную ткань | размягчение костей, деформация костного скелета |
| Е токоферолы 10 – 20 мг. | обеспечение функций мембран | ингибитор перекисного окисления липидов, активация переноса электронов с НАДН на цитохромы | редки: снижение гемолитической резистентности эритроцитов, мышечная слабость |
| К филлохинон (К1) менахинон (К2) 1,8 – 2,2 мг. | образование неферментативных окислительных восстановительных систем | синтез протромбина, проконвертина, антигемофильных глобулинов в печени | удлинение тромбинового времени плазмы, времени рекальцификации плазмы крови, геморрагии, гематурия |

Таблица 5

| Ви-та-мин | Лекарствен-ное средство | Форма выпуска | Показания к применению |
|-----------------|--|--|--|
| B ₁ | Thiaini chloridum Cocarboxylasum | табл. по 0,002 и 0,01. 2,5 % и 5 % р-р в амп. по 1мл амп., содержащие по 0,05 (для инъекций) | Полиневриты, нейродерматозы, псориаз, экзема, зуд. Кома, диабетический и дыхательный ацидоз, недостаточность сердца, коронарная недостаточность, невриты. |
| B ₂ | Riboflavinum | | Конъюнктивиты, кератиты, гемералопия, трудно заживающие раны, язвы; волчанка, экзема, себоррея |
| B ₃ | Acidum nicotinicum Natrii nicotinicum | табл. по 0,05 1 % р-р в амп. по 1мл. | Пеллагра и её симптомы; гипо-ацидные состояния, гепатиты, спастические состояния сосудов (сетчатки глаза, головного мозга, сердца, конечностей), атеросклероз |
| B ₅ | Calcacii pantothenas | | Полиневриты, невралгии, трофические язвы, ожоги недостаточность кровообращения |
| B ₆ | Pyridoxini hydrochloridum | | Токсикозы беременности, анемии, лейкопении, гипоацидные состояния, невралгии, паркинсонизм, депрессии старческого возраста, сердечная недостаточность |
| B ₉ | Acidum folicum | | Гиперхромные макроцитарные анемии (при спру, беременности). |
| B ₁₂ | Суанособаламинум | 0,003 %, 0,02 %, 0,05 % р-ры в амп. по 1 мл | Гиперхромные мегалобластические анемии (после резекции желудка, при инвазии широким лентецом, при спру и беременности), поражения нервов (невриты, полиневриты). |
| B ₁₅ | Calcii pangamas | | Атеросклероз, хроническая алкогольная и др. интоксикации, хронический гепатит. |
| C | Ac. Ascorbinicum | табл. по 0,025 и 0,1 5 % р-р в амп. по 1 и 2 мл и 10 % р-р – по 1, 2 и 5 мл | Цинга и её симптомы. Носовые, легочные, маточные кровотечения, кровоточивость, инфекционные заболевания, интоксикации, нефропатия беременных |
| P | Rutinum | | Геморрагический диатез, капилляротоксикоз, гематурия |
| A | Retinoli acetat | | Гемералопия, ксерофтальмия, кератомалиция, поражения кожи (ожоги, обморожения), хронич. гепатиты и цирроз печени, желчно-каменная болезнь |

| | | | |
|----------------|---|--|---|
| Д ₂ | Ergocalciferolum | 0,125 % и 0,5 % масл. р-р для приема внутри каплями (1250 и 5000 МЕ в 1 капле соответственно); драже, сод. 500МЕ | Профилактика и лечение рахита, остеопороз и остеомалация, волчанка |
| Е | Tocopheroli acetat | | Мышечные дистрофии, красная волчанка, атеросклероз |
| К ₃ | Menadioni natrii bisulfas (Vikasolum) | табл. по 0,015; 1 % р-р в амп. по 1мл | Кровоточивость и хронические кровотечения (геморроидальные, носовые, при язвенной болезни желудка, лучевой болезни) |

ГОРМОНОТЕРАПИЯ И ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Гормоны - эндогенные биорегуляторы, которые продуцируются эндокринными железами и гуморально регулируют функции клеток и обмен веществ.

Гормональные средства и препараты

Triiodthyronini hydrochloridum (Liothyroninum). Применяют табл. 0,00002 и 0,00005; по S - 1 таб. 1-3 раза в день

Monosuinsulinum (Monodar – свиной, монокомпонентный) флаконы по 10 и 5 мл (40 ЕД в 1 мл). Подкожно 3 раза в день с учетом калоража потребляемой пищи (1 ЕД обеспечивает усвоение примерно 5 г глюкозы), уровня глюкозы в плазме, массы тела и т.п. (10-40 ЕД)

Farmasulinum H (humanum) флаконы по 10 мл (100 ЕД в 1 мл)

Actrapidum HM (человеческий, монопиковый)

Insulinum glarginum (Lantus) флаконы по 5 мл (100 ЕД в 1 мл)

Corticotropinum pro injectionibus

Oxytocinum. Ампулы по 1 мл (5 ЕД). В/м 0,5-2 ЕД каждые 30-60мин или в/в струйно или капельно.

Hydrocortisoni acetat

Desoxycorticosteroni acetat

Oestradioli dipropionas

Progesteronum

Testosteroni propionas

Синтетические заменители гормонов

Desmopressinum (деаминоаргининвазопрессин). Табл. По 0,0001 (внутри 3 раза в день) или 0,01 % раствор во флаконах по 5 мл (по 1-4 капли на слизистую носа или сублингвально 2-3 раза в день)

Prednisolonum Применяют в табл. по 0,001 и 0,005 (1 и 5 мг) и 3 % раствор в амп. по 1 мл (для инъекций в/в, в/м).

Methylprednisolonum (Urbason, Metipred)

Dexamethasonum

Aethinyloestradiolum

Synoestrolum

Norethisteronum

Allylestrenolum (туренал) Гестагенное средство. Для профилактики выкидышей и преждевременных родов.

Негормональные средства лечения эндокринной патологии

Gliquidonum. Применяют таблетки по 0,03 (по 0,5-2 таблетке 2 раза в день).

Glimepiridum

Glibenclamidum

Rosiglitazonum

Metforminum

Mercazolilum (Thiamazolium) Применяют таблетки по 0,005 (по 1-2 табл 3 раза в день).

Sol. Lugoli. Внутрь каплями (от 1 при гипо- до 10-20 при гипертириозе)

Clomipheni citras

Danazolium

Таблица 6

Характеристика основных гормонов

| Железа-продукцент | Гормоны | Химическая природа | Механизм действия | Физиологическая (биохимическая) роль |
|--|---------------------------------|--------------------|--|--|
| Гипофиз Передняя доля- аденогипофиз | Тиреотропный | Белок | Активация мембранных рецепторов, G-белок зависимых | Стимуляция синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтирониона) |
| | Кортикотропный | Полипептид | То же | Стимуляция синтеза глюкокортикоидных гормонов |
| | Фолликулостимулирующий | Белок | То же | Стимуляция развития фолликулов и сперматогенеза, синтеза эстрогенов и андрогенов |
| | Лютеинизирующий | Белок | То же | Стимуляция овуляции и образования желтого тела, интерстициальных клеток и синтеза половых гормонов |
| | Лактогенный | Белок | То же | Стимуляция образование молока |
| | Соматотропный | Белок | То же | Стимуляция анаболизма, роста (у детей) |
| Задняя доля нейрогипофиз | Окситоцин | полипептид | То же | Стимуляция ритмической сократительной активностью матки |
| | Вазопрессин (антидиуретический) | полипептид | То же | Стимуляция реабсорбции воды в дистальных отделах нефронов |

| | | | | |
|--------------------------|--|-------------------------------------|--|---|
| Щитовидная железа | Тиреоидные гормоны: тироксин трийодтиронин | метабо- литы амино- кислот | Активация ядерных рецепторов и регуляция генома | Стимуляция основного и белкового обмена, роста и развития |
| | Тирокальцитонин | полипеп- тид | Активация мембранных рецепторов, G-белок зависимых | Регуляция фосфорно-кальциевого обмена, функционирования костной ткани, усиление кальцификации кости |

Продолжение таблицы 6

| | | | | |
|---|--|---------------------------------|--|---|
| Железа-продуцент | Гормоны | Химическая природа | Механизм действия | Физиологическая (биохимическая) роль |
| Паращитовидная железа | Паратгормон | белок | То же | Регуляция фосфорно-кальциевого обмена, функционирования костной ткани, мобилизация кальция из кости |
| Поджелудочная железа | Инсулин | белок | Активация мембранных рецепторов, G-белок не зависимых | Стимуляция поглощения глюкозы клетками, синтеза гликогена, жиров, белков |
| | Глюкагон | полипеп- тид | Активация мембранных рецепторов, G-белок зависимых | Стимуляция гликогенолиза, возникновение гипергликемии |
| Надпочечник мозговое вещество | Адреналин | метабо- лит ами- нокислот | То же | Регуляция функций исполнительных органов: сердца, сосудов и др., углеводного и жирового обмена |
| кора: клубочковая зона | <u>Минералокортикоиды</u> Альдостерон Дезоксикортикостерон | стерои- ды | Активация ядерных рецепторов и регуляция генома | Регуляция водно-солевого обмена. Стимуляция реабсорбции натрия почками в дистальных отделах нефрона |
| кора: пучковая зона | <u>Глюкокортикоиды</u> Гидрокортизон Кортизон | стерои- ды | То же | Стимуляция неоглюкогенеза Усиление катаболических процессов |
| Половые железы женские Яичник Желтое | <u>Эстрогены</u> Эстрадиол <u>Гестагены</u> Прогестерон | стерои- ды стерои- | То же | Формирование вторичных половых признаков Подготовка матки к имплантации оплодотворенного яйца |

| | | | | |
|-------------------------|---------------------------------|----------|-------|--|
| тело | | ды | | Обеспечение функции плаценты |
| <u>мужские</u> Яички | <u>Андрогены</u> Тестостерон | стероиды | То же | Формирование вторичных половых признаков, анаболическое действие |

Гормоны и гормональные препараты (новогалаеновы и синтетические заменители) используются в нескольких случаях:

1. Для заместительной терапии при гипофункции соответствующих желез. При этом назначаются в дозах соответствующих суточной выработке. Подробности ниже.

2. Для фармакодинамической терапии, т.е. для воздействия на обмен, патологические процессы в отсутствии эндокринной патологии. Например, глюкокортикоиды применяются как иммунодепрессоры, противовоспалительные и противоаллергические средства. Для лечения опухолей гормональнозависимых органов применяют эстрогены (рак предстательной железы) и андрогены (рак молочных желез). Как правило, при таком применении гормоны назначаются в больших дозах, намного превышающих суточную выработку.

3. Для регуляторного воздействия у здоровых людей. Эстрогены и гестагены применяются в составе противозачаточных (контрацептивных средств). Табл. «Non-ovlon», «Bisecurin», «Anteovin», «Trisiston», «Diane-35», «Nonoxinol» и др. В силу механизма отрицательной обратной связи они уменьшают высвобождение в кровь фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что вызывает подавление овуляции, регрессию эндометрия в пролиферативной фазе, тормозит образование яйцеклетки и препятствует ее имплантации. Например, бисекурин (содержит эстроген этинилэстрадиол и гестаген этиндиол диацетат) назначают с 5 дня менструального цикла в течение 21 дня. После отмены препарата репродуктивная функция восстанавливается. Примером регуляторного воздействия является применение мужских половых гормонов (обычно синтетических производных – анаболических стероидов. Например, нандролона деконоат (ретаболил)) для наращивания массы мышц спортсменами. Эта практика небезопасна и запрещена как разновидность допинга. В терапии используются у истощенных больных, недоношенных детей.

Различают два основных варианта нарушения деятельности эндокринных желез - гипофункция и гиперфункция. Коррекция гипофункций эндокринных желез может проводиться по трем направлениям: усиление синтеза гормонов, усиления их высвобождения и заместительной терапии. Коррекция деятельности эндокринных желез в случае их избыточной функции осуществляется путем угнетения синтеза гормона, угнетения высвобождения гормона или устранения действия гормонов с помощью блокаторов гормональных рецепторов или других функциональных антагонистов.

Использование этих принципов демонстрируется на примере наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний.

Сахарный диабет

Сахарный диабет I типа, при котором гибнут бета-клетки островков Лангерганса, синтезирующие инсулин, требует заместительной терапии. Для этого используются разные препараты инсулина. Препараты инсулина короткого действия представлены человеческим инсулином (insulin human), получаемым генно-инженерным способом и с использованием рекомбинантной ДНК технологии (инсулины лиспро, аспарт, глюлизин), и свиным инсулином (insulinum pork), экстрагированным из поджелудочных желез свиней. Они начинают действовать через 15-30 мин., пик через 1-2 часа, продолжительность 6-7 часов. Существуют препараты инсулина пролонгированного действия, получаемые комплексированием инсулина с белком протамином и цинком. Это нерастворимые в воде вещества, используемые в суспензии для внутримышечных инъекций. В зависимости от характера суспензии (мелко или крупнокристаллическая) эти средства начинают действовать через 2-8 часов, а действие может продолжаться от 10-16 до 18-26 часов. Многих недостатков лишен новый аналог человеческого инсулина (гларгин инсулин-лантус) препарат с беспиковым действием в течении 24 часов, похожим на физиологический ритм секреции инсулина у здорового человека. Рекомендуют комбинировать коротко и длительно действующие препараты инсулина, причем первые обеспечивают алиментарную (связанную с едой) потребность в инсулине, а вторые – базальную (фоновую) потребность. Недостатки препаратов инсулина: необходимость регулярных инъекций, продолжительность действия менее 24 часов, «пики действия» - причина гипогликемий, вариабельность сахароснижающего эффекта.

Инсулинонезависимый сахарный диабет (II типа) чаще возникает после 40 лет. Эта форма сахарного диабета характеризуется инсулинорезистентностью, обусловленной уменьшением количества инсулиновых рецепторов в мембранах клеток и нарушением процессов трансдукции. В начале заболевания наблюдается компенсаторная гиперинсулинемия, которая способствует увеличению веса тела. Функциональное истощение бета-клеток уменьшает продукцию эндогенного инсулина. Для лечения этой формы сахарного диабета используют синтетические сахароснижающие вещества: производные сульфаниламидов (гликвидон, глибенкламид и др.) и производные бигуанидов (метформин). В резистентных случаях прибегают к заместительной терапии. Производные тиазолидиндиона (розиглитазон, пиоглитазон) стимулируют ядерные рецепторы, активаторы пролиферации пероксисом (гамма-типа), что усиливает синтез транспортера глюкозы, повышает чувствительность тканей к инсулину.

Первый препарат этой группы (троглитазон) запрещен в связи с высокой гепатотоксичностью, возможность продолжения использования других изучается. Есть данные, что тiogлитазон повышает риск инфарктов и смерти от сердечнососудистых болезней.

Производные сульфаниламочевин (стандартный префикс МНН средства лечения сахарного диабета производных сульфонамида гли-) угнетают проводимость АТФ-чувствительных К⁺-каналов, вызывают деполяризацию клеток, входение кальция и усиливают высвобождение инсулина. Длительное усиление секреции инсулина способствует увеличению массы тела, поэтому гликвидон, действующий 3-4 часа, лучше, чем глибенкламид (8-12 часов), в меньшей степени увеличивает массу тела. Наиболее эффективным средством для лечения сахарного диабета II типа считают глимепирид - производное сульфаниламочевин III поколения. Он обладает двойным действием: вызывает щадящую, экономную стимуляцию секреции инсулина в зависимости от содержания глюкозы в плазме крови (и не истощает резервы поджелудочной железы) и независимо от этого улучшает потребление глюкозы тканями. Назначается 1 раз в сутки.

Метформин увеличивает количество инсулиновых рецепторов, стимулирует поступление и утилизацию глюкозы клетками. Кроме этого, угнетает всасывание углеводов в кишечнике, уменьшает аппетит и потребление пищи; угнетает продукцию глюкозы печенью и поступление её в кровь. Основной побочный эффект – развитие молочнокислого ацидоза.

Отсутствие лечения или его неэффективность ведет к развитию диабетической (гипергликемической, ацидотической) комы, лечение которой начинают с внутривенного введения короткодействующих препаратов инсулина. Возникающую при передозировке инсулина гипогликемическую кому купируют внутривенным введением глюкозы (Glucosum, 40 % раствор) или контринсулярных гормонов (адреналина, глюкагона и т.п.).

Патология щитовидной железы

Одна из форм патологии щитовидной железы – эндемический зоб (увеличение размеров железы), обусловленный дефицитом йода. Может сопровождаться признаками недостаточности. Для уменьшения компенсаторного роста железы и усиления синтеза ее гормонов назначают йодсодержащие средства: раствор калия йодида или раствор Люголя (5 % раствор йода в 10 % растворе калия йодида). Для профилактики эндемического зоба используют йодированную поваренную соль. При нетяжелых формах гипотиреоза (микседемы), вызванных поражением самой железы, можно использовать препарат аденогипофиза тиротропин, усиливающий секрецию в кровь гормонов щитовидной железы. При тяжелом гипотиреозе, не устраняемом таким образом, используют заместительную терапию препаратами гормонов щитовидной (трийодтиронина гидрохлорид, левотироксин и др.).

Для лечения тиреотоксикоза используют антитиреоидные средства, угнетающие синтез тироксина и трийодтиронина, в частности, мерказолил, ингибирующий фермент, окисляющий ионы йода в неионизированную форму, необходимую для йодирования тиреоглобулина и образование тироксина и трийодтиронина. Лечение мерказолилом уменьшает многие симптомы интоксикации (повышение температуры, повышение функций ССС, раздражительность и т.п.), но не размеры железы и экзофтальм. Они могут даже усилиться, так как снижение концентрации тиреоидных гормонов в крови вызывает компенсаторное усиление секреции гипофизом тиреотропина (ТТГ), вызывающего разрастание щитовидной железы, усиление отека выстилающей глазницу соединительной ткани и увеличение пучеглазия. Для уменьшения его секреции используют йодсодержащие вещества без гормональной активности, но подавляющие высвобождение ТТГ: йодированную аминокислоту дийодтирозин или раствор Люголя в больших дозах, йодирующих белки плазмы крови.

Патология других эндокринных органов

Для лечения несахарного мочеизнурения (недостаточность антидиуретической функции нейрогипофиза) необходим вазопрессин. Вместо новогаленовых препаратов из гипофиза скота (адиурекрин и питуитрин) теперь используют синтетический аналог вазопрессина – дезмопрессин (аргинин-вазопрессин).

Секреция лактогенного гормона гипофиза (определяющего интенсивность лактации) угнетается туберо-инфундибулярными дофаминергическими нейронами. При необходимости прекращения лактации, используют дофаминомиметик бромокриптин.

При недостаточности коры надпочечников, вызванной ее функциональным поражением, применяют кортикотропин для инъекций (препарат аденогипофиза), который усиливает высвобождение глюкокортикоидов и устраняет явления надпочечниковой недостаточности. При поражении коркового слоя надпочечников воспалительным процессом (болезнь Аддисона) используют заместительную терапию. Наиболее эффективно совместное применение минералокортикоидов (дезоксикортикостерона ацетат) и глюкокортикоидов или их синтетических заменителей (гидрокортизона ацетат, преднизолон, дексаметазон и др.).

При опухоли мозгового вещества надпочечников (феохромоцитоме) для уменьшения токсического действия адреналина используют альфа-адреноблокаторы (фентоламин) и бета-адреноблокаторы (анаприлин), которые блокируют адренорецепторы и ослабляют действие адреналина на ткани.

При недоразвитии половых желез и связанном с этим бесплодии назначают гонадотропные гормоны гипофиза. Гонадотропин менопаузный ускоряет созревание фолликулов и яичек. Затем назначают гонадо-

тропин хорионический, который способствует секреции гестагенов и андрогенов.

Для лечения ановуляторного бесплодия используют кломифена цитрат, блокатор эстрогенных рецепторов клеток передней доли гипофиза, который ослабляет угнетающее действие эстрогенов на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза и усиливает секрецию последних. При морфофункциональных поражениях половых желез, особенно если эти поражения носят необратимый характер, развиваются явления гипогонадизма. Основные направления в этом случае - заместительная терапия, т.е. введение половых гормонов. Для лечения мужского гипогонадизма используют тестостерон. Лечение женского гипогонадизма осуществляют попеременным назначением препаратов эстрогенов и гестагенов.

Даназол подавляет выделение гипофизарных гонадотропных гормонов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего). Его применяют для лечения заболеваний женской половой сферы (эндометриоз с сопутствующим бесплодием, доброкачественные новообразования молочной железы, предменструального синдрома и т.п.) гинекомастии (увеличения молочных желез у мужчин) и других заболеваний, при которых показано подавление секреции гонадотропинов. Простафит (препарат растительного происхождения) способствует сохранению гормонального статуса, применяется при остром и хроническом простатите.

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система защищает организм от генетически чужеродной информации. Ее морфологическую основу составляют лимфоидные органы (тимус, костный мозг, лимфоузлы, селезенка и т.д.) и лимфоидные клетки (Т и В). Каждая лимфоидная клетка способна продуцировать один вид антиген-специфичного продукта (рецептор или антитело). Таких разновидностей клеток (клонов) существует несколько миллионов, что потенциально обеспечивает защиту от всех возможных антигенов, но количество клеток недостаточно для этого. При первом поступлении антигена взаимодействие моноцитов (макрофагов), Т- и В-лимфоцитов обеспечивает бласттрансформацию (восстановление способности к делению) и размножение клеток соответствующего клона, что делает организм способным уничтожать клетки, содержащие антиген (клеточная защита с помощью Т-лимфоцитов) или связывать свободные чужеродные вещества с помощью антител (гуморальная защита с помощью В-лимфоцитов). Патология иммунной системы может проявляться иммунодефицитом – недостаточной реакцией на вредные антигены (возбудители болезней и мутировавшие клетки), аллергией – усиленной реакцией на безвредные антигены и отторжением пересаженных органов, неизбежных носителей антигенов. Для воздействия на функции иммунной системы используются иммуномодуляторы, т.е. вещества способные из-

менять повышать или понижать их. Иногда одно и то же вещество может действовать в любом направлении, в зависимости от дозы, исходного состояния функции и других условий. Для удобства иммуномодуляторы делят на подгруппы иммуностимуляторов и иммуносупрессоров (депрессоров).

Фармакология иммуностимуляторов

Средства:

Thymalinum - лиофилизированный аморфный стерильный порошок во флаконах по 0,01 (10 мг). Перед употреблением разводят в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводят в/м в течение 5-20 дней.

Levamisolum

Некоторые ЛВ неспецифически повышают устойчивость организма к инфекциям, охлаждению и другим неблагоприятным факторам. Механизм действия может быть связан с усилением образования интерферонов, синтезом антител, повышением фагоцитарной активности лейкоцитов. К ним относят витамины (ретинол, аскорбиновую кислоту), некоторые экстракты из растений (Extr. Eleutherococci fluidi, «бальзам Биттнера»), липополисахаридные комплексы, выделенные из микробов (Prodigiosanum), дибазол. Иммуностимулирующей активностью обладают нуклеиновые кислоты, пиримидиновые основания, особенно урацил. Эти вещества в костном мозге стимулируют созревание и миграцию лимфоидных стволовых клеток, повышают образование гранулоцитов, фагоцитарную активность макрофагов, облегчают кооперацию Т- и В-лимфоцитов, необходимую для антителообразования. Они стимулируют размножение фибробластов, превращение их в фиброциты и образование коллагена; ускоряют репаративные процессы, улучшают заживление ран (при трофических язвах, язвенной болезни желудка). Применение находят более активные синтетические производные урацила - метилурацил и пентоксил.

Свойствами прямых стимуляторов иммунной системы, образования и функций иммунокомпетентных клеток обладают препараты из зобной железы, содержащие ее полипептидные гормоны (тимозины и тимопоэтины). Тималин - сухая вытяжка из тимуса крупного рогатого скота - содержит пептиды, обеспечивающие в естественных условиях созревание тимоцитов и их дифференцировку в Т-клетки. Он усиливает преимущественно клеточный иммунитет и лишь отчасти антителообразование. Применяют для лечения, как правило, вторичных иммунодефицитов, при которых повышается вероятность малигнизации тканей, снижается устойчивость к возбудителям инфекций, возникает склонность к переходу острых инфекционных заболеваний в вялотекущую хроническую форму, плохо поддающуюся лечению противомикробными средствами. Применяется при хронических гнойных процессах в легких и мягких тканях, при

ожогах и трофических язвах, а также при снижении иммунитета в результате лучевой или химиотерапии онкологических больных.

Левамизол - синтетическое противоглистное в-во, обладает свойствами иммуностимулятора. Вероятно, усиливает функцию эпителиальных клеток зобной железы и продукцию тимусных гормонов, ускоряя созревание и повышая активность Т-эффекторов и Т-супрессоров. Находит применение при хронических вялотекущих инфекциях (легких, печени). Эффект развивается 2-3 мес. и не всегда предсказуем, т.к. при чрезмерной активации Т-супрессоров действует как иммунодепрессор, усиливая иммунодефицит, вызывая агранулоцитоз. Это обстоятельство позволяет использовать его для лечения аутоиммунных болезней (красной волчанки и ревматоидного артрита). В настоящее время мало используется в связи с возможным токсическим действием на кроветворную систему.

Интерферон - низкомолекулярный полипептид, продуцируемый лейкоцитами (альфа), Т - лимфоцитами (гамма) и фибробластами (бета) человека, - эндогенный фактор защиты от вирусной инфекции (применяется для лечения гриппа и других вирусных заболеваний), обладает свойствами иммуностимулятора. Он повышает фагоцитарную активность макрофагов, фагоцитирующих клетки злокачественных новообразований, и применяется в онкологии, а также для лечения гепатитов. В настоящее время в качестве иммуностимуляторов используются также факторы роста (колониестимулирующие факторы: молграмостим), интерлейкины (беталейкин) и др. средства.

Фармакология иммуносупрессоров

Наиболее широко используемые средства — глюкокортикоидные гормоны и их синтетические заменители (Prednisolonum, Dexamethasonum и Beclometasoni dipropionas), которые в 4-30 раз более активны. Иммунодепрессивное действие обусловлено способностью через геном тормозить синтез белка и митоз, особенно в быстро размножающихся растущих клетках, в том числе лимфоидных. Поэтому эти ЛВ уменьшают общее число лимфоцитов, тормозят их миграцию из костного мозга, созревание и дифференцировку в лимфоидных органах, угнетают бласттрансформацию Т- и В-клеток и синтез бластами иммуноглобулинов, антителоподобных рецепторов.

Глюкокортикоидные средства, как иммунодепрессоры, используется при лечении:

– аллергических заболеваний, в основе которых лежит гиперчувствительность замедленного типа (ГЧЗТ)

- коллагенозы (ревматизм, красная волчанка, узелковый периартериит, склеродермия);

- аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, аутоаллергический гломерулонефрит, неспецифический язвенный колит, аутоиммунная гемолитическая анемия);
- бронхиальной астмы (гиперчувствительность немедленного типа (ГЧНТ)), имеющей хроническое течение.

Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов (как и других иммунодепрессоров) достигается при назначении больших доз и курсовом применении. Например, суточная доза преднизолона при ревматизме 20-120 мг. Лечение проводится курсами от 2-3 недель до 2-3 месяцев, после чего назначают поддерживающие дозы.

Помимо глюкокортикоидов в качестве иммунодепрессантов используются:

– некоторые антибиотики, в частности, пептидный антибиотик циклоспорин, угнетающий пролиферацию Т - лимфоцитов и образование этими клетками некоторых лимфокинов (интерлейкина-II). Используется для предупреждения реакции отторжения трансплантата (например при пересадке почек), иногда при аутоиммунных заболеваниях.

– цитостатические средства — вещества неспецифически угнетающие размножение клеток, в том числе и лимфоцитов после бласттрансформации. Они бывают разных типов: алкилирующие, антиметаболиты, ингибиторы митоза, некоторые антибиотики, угнетающие полимеразу нуклеиновых кислот.

– алкилирующие цитостатики (Cyclophosphanum), образующие в растворах фосфониевый ион, ковалентно присоединяющий алкильный (углеводородный) радикал к нуклеофильным группам (в частности, гуанину нуклеиновых кислот). Это нарушает матричные свойства ДНК, транскрипцию генетической информации, синтез белка. Угнетают увеличение численности клеток в антигенспецифичном клоне, синтез иммуноглобулинов, антителоподобных рецепторов.

– цитостатики-антиметаболиты, близкие по структуре к нормальным метаболитам (азотистым основаниям), конкурирующие с ними и нарушающие синтез нуклеиновых кислот. Например, азатиоприн, аналог пуриновых оснований, превращаясь в организме в тиоинозиновую кислоту, нарушает синтез ДНК и РНК, в результате чего тормозится рост и размножение лимфоидных клеток.

Действие цитостатиков мало избирательно. Они угнетают рост и размножение также других клеток кроветворной ткани, вызывают лейкопению, тромбоцитопению, анемию. Снижение иммунитета может привести к развитию вторичной инфекции. Циклоспорин кроветворение угнетает слабо, но обладает высокой нефро- и гепатотоксичностью.

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аллергию, избыточную иммунную реакцию организма, клинически и патогенетически можно представить двумя вариантами: немедленным типом (крапивница, отек Квинке, аллергический насморк и бронхоспазм, анафилактический шок и пр.), обусловленным системой гуморального иммунитета, и замедленным типом (системные коллагенозы и другие аутоиммунные болезни и т.д., дерматиты), связанным с клеточным иммунитетом. Все иммунные процессы протекают в три стадии: иммунологическую, с размножением клеток, реагирующих на данный антиген, патохимическую (высвобождение БАВ комплексом антиген-антитело) и патофизиологическую (действие БАВ и активированных лимфоцитов на клетки и ткани). При гиперчувствительности немедленного типа (ГЧНТ) используют, главным образом, вещества подавляющие патохимическую (антилибераторы) и патофизиологическую (антигистаминные средства и функциональные антагонисты БАВ), при гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) используются вещества, подавляющие иммунологическую (иммуносупрессоры) и патофизиологическую (противовоспалительные средства) стадии.

Антилибераторы гистамина и других посредников немедленных аллергических реакций

Это вещества, нарушающие высвобождение БАВ из клеток депо (но не устраняющие их действие).

Средства и классификация

Адреномиметики

Adrenalinum hydrochloridum. Применяют в 0,1 % растворе в ампулах по 1 мл (п/к, в/м или в/в при анафилактическом шоке, бронхоспазме) и флаконах по 10 мл местно.

Fenoterolum

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Euphyllinum. Применяют таблетки по 0,15 (1-3 раза в день) и 2 % раствор в ампулах по 5 и 10 мл (в/в при бронхоспазме).

Cromolinum-natrium

Глюкокортикоиды

Prednisolonum. Применяют в табл. по 0,001 и 0,005 (1 и 5 мг) и 3 % раствор в амп. по 1 мл (для инъекций в/в, в/м).

Methylprednisolonum

Dexamethasonum

Beclometasoni dipropionas

Механизмы действия: комплекс антигена с антителами-реагинами, адсорбированными на тучных клетках и базофильных лейкоцитах, вызы-

вают их дегрануляцию, т.е. высвобождение гистамина и других БАВ. Этот процесс Са-зависим. Подавляют высвобождение вещества, которые снижают уровень ионов Са в цитоплазме. Смешанный (адреналин) и бета-адреномиметики (фенотерол, изадрин) через бета₂-адренорецепторы активируют аденилатциклазу и повышают внутриклеточную концентрацию цАМФ, усиливающего поглощение Са²⁺ эндоплазматическим ретикулюмом этих клеток. Подобное, но более слабое действие вызывает непрямой адреномиметик эфедрин. Ингибиторы фосфодиэстеразы, фермента разрушающего цАМФ, действуют аналогично адреномиметикам. Глюкокортикоиды, ингибируя фосфоорилазу А₂ и препятствуя гидролизу фосфолипидов, повышают вязкость липидного матрикса, стабилизируют цитоплазматическую мембрану, угнетая поглощение глюкозы, угнетают энергообеспечение дегрануляции.

Применение: адреналин, как антилибератор, бронходилататор и вазопрессор находит применение при комплексной терапии анафилактического шока, бронхоспазме. Обладающий аналогичными свойствами эфедрин гидрохлорид используют при аллергическом рините, бронхиальной астме. Бета-адреномиметики и эуфиллин обладают выраженным бронхорасширяющим действием, что вместе с антилиберирующим эффектом обуславливает их терапевтический эффект при бронхиальной астме. Кромолин используется при рините и бронхиальной астме. Но он не расширяет бронхов, а медленное развитие антилиберирующего эффекта ограничивает его ингаляционное применение профилактикой приступов бронхиальной астмы. Глюкокортикоиды при бронхиальной астме полезны как иммуносупрессоры (действие обеспечивается, так как болезнь имеет хроническое течение), антилибераторы медиаторов немедленной аллергии, средства, понижающие проницаемость капилляров и уменьшающие отек слизистой оболочки бронхов. Замедляют развитие привыкания к бета-адреномиметикам, замедляя десенситизацию бета-адренорецепторов. Кроме преднизолона, назначаемого внутрь, применяют беклометазона дипропионат в форме аэрозоля для ингаляционного введения (3-10 раз в сутки). Эффект наступает на 5-7 день.

Противогистаминные антиаллергические средства

В-ва, блокирующие H₁-гистаминовые рецепторы.

Средства:

Dimedrolum (Diphenhydramini hydrochloridum). Применяют в таблетках по 0,05 (1-3 раза в день) или 1 % растворе в ампулах по 1 мл (в/м или в/в при шоке, отеке Квинке).

Diprazinum (Promethazinum)

Loratadinum

Levocetirizinum

Помимо названных имеются антиаллергические средства со смешанным действием. Например, кетотифен обладает свойствами антилибератора гистамина и блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов. Фенкарол не только блокирует эти рецепторы, но также активирует диаминооксидазу - фермент, разрушающий гистамин.

Механизм действия: конкурентно блокируют H_1 - гистаминовые рецепторы в посткапиллярных сфинктерах, стенке капилляров, окончаниях чувствительных нервов, гладких мышцах разных локализаций.

Применение: способность противогистаминных средств понижать повышенную проницаемость капилляров, устранять зуд, отек позволяет использовать их при лечении аллергических ринитов и конъюнктивитов, аллергической крапивницы, аллергического отека лица (отек Квинке), сенной лихорадки, сывороточной болезни, анафилактического шока. При бронхоспазме и бронхиальной астме человека эти средства не применяются ввиду клинической неэффективности.

Побочное действие противогистаминных средств проявляется в первую очередь их угнетающим влиянием на ЦНС. В антиаллергических дозах димедрол и дипразин обладают снотворным действием, а кетотифен и фенкарол - седативным. Все они усиливают действие наркотических, снотворных средств (могут применяться для потенцирования наркоза и лечения бессонницы) и алкоголя. Угнетающее влияние на ЦНС ограничивает их применение в амбулаторной практике, требует осторожности при назначении лицам, работающим на транспорте и с движущимися механизмами. Лоратадин — блокатор H_1 - гистаминовых рецепторов 2-го, а левоцетиризин – 3-го поколения. Отличаются более высокой активностью, отсутствием седативного и снотворного действия (не проникают через ГЭБ), а также медленной элиминацией, что позволяет применять их один раз в сутки.

Кроме антигистаминных средств в настоящее время используют антилейкотриеновые средства (лейкотриены составляют основу медленно реагирующей субстанции анафилаксии). К ним относятся блокаторы лейкотриеновых рецепторов зафирлукаст и монтелукаст, и ингибитор образующего лейкотриены фермента (липоксигеназа) zileuton

В качестве функциональных антагонистов БАВ (как правило, при бронхоспазме) применяют адреномиметики, миотропные спазмолитики (эуфиллин) и М-холиноблокаторы (атропин, ипратропий).

Лечение анафилактического шока

Лечение анафилактического шока направлено на разные патогенетические стадии этой реакции, но главная цель состоит в нормализации АД. Лечение шока часто начинается с введения адреналина, который

уменьшает высвобождение гистамина, обладает бронхорасширяющим, кардиостимулирующим, вазопрессорным действием и повышает САД, которое снижается иногда до критически низкого уровня. Так как основной причиной понижения АД является гиповолемия, обусловленная повышением проницаемости капилляров и выходом жидкой части крови в ткани, то вводят глюкокортикоиды (например, преднизолон), уменьшающие высвобождение медиаторов немедленной аллергии и понижающие проницаемость капилляров (вследствие ингибиции гиалуронидазы), что препятствует развитию гиповолемии. Тормозящее влияние на высвобождение гистамина и капиллярную проницаемость развивается при внутривенном введении через 20-40 минут. Введение антигистаминных веществ, устраняя влияние гистамина на проницаемость капилляров, также уменьшает гиповолемию и некоторые другие проявления анафилактического шока. Для уменьшения или ликвидации гиповолемии струйно и/или капельно вводят плазмозамещающие жидкости типа неогемодеза.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ЛВ, угнетающие патогенетические механизмы асептического воспаления в фазе альтерации, экссудации или пролиферации.

Они уменьшают интенсивность и тормозят развитие асептического воспаления как аллергической природы, так и вызываемого воздействием физических (ожог, отморожение) или химических факторов (кислоты, щелочи, др. раздражающие вещества). В лечении воспаления, вызываемого возбудителями бактериальных, вирусных или паразитарных инфекций, могут использоваться как вспомогательные средства, но основой лечения в этом случае является этиотропная терапия, подавляющая жизнедеятельность возбудителей инфекционного (паразитарного) заболевания.

Противовоспалительные средства (ПВС) делятся на местно и резорбтивно действующие. К последним относятся: стероидные (СПВС), нестероидные (НПВС) и ингибиторы протеолиза.

ПВС РЕЗОРБТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Стероидные противовоспалительные средства

Prednisolonum Применяют в табл. по 0,001 и 0,005 (20-60 и более мг в сутки в 1-2 приема) и 3 % раствор в амп. по 1 мл (для инъекций в/в, в/м).

Methylprednisolonum

Dexamethasonum

Эти средства угнетают все фазы воспаления.

Уменьшение альтерации обусловлено ингибированием фосфолипазы A_2 , предотвращением гидролиза фосфолипидов, повышением вязкости липидного матрикса, стабилизацией цитоплазматических мембран и мембран лизосом, затруднением высвобождения лизосомальных гидролаз, что уменьшает повреждение клеток в очаге воспаления.

Фазу экссудации глюкокортикоиды тормозят, уменьшая проницаемость капиллярных стенок. С одной стороны, это обусловлено ингибированием фермента гиалуронидазы, с другой - торможением образования гуморальных факторов, увеличивающих проницаемость капилляров: ПГЕ₂, лейкотриенов, брадикинина. Уменьшение образования ПГЕ₂ и лейкотриенов из арахидоновой кислоты в очаге воспаления обусловлено ингибированием глюкокортикоидами фосфолипазы A_2 . Глюкокортикоиды ингибируют также калликреин - фермент, обеспечивающий образование брадикинина из брадикининогена. Снижение концентрации брадикинина и ПГЕ₂ уменьшает проницаемость капилляров и экссудацию, а понижение концентрации лейкотриенов (особенно B_4) уменьшает хемотаксис лейкоцитов и макрофагов в очаг воспаления. Таким образом, глюкокортикоидные средства уменьшают как плазматическую, так и клеточную инфильтрацию очага воспаления.

Подавление пролиферативной фазы воспаления обусловлено действием глюкокортикоидов на геном, угнетением синтеза белков и усилением их катаболизма, подавлением деления и развития фибробластов, образующих грануляционную ткань.

Осложнения, как правило, есть следствие чрезмерной выраженности их физиологического действия.

Подавляя пролиферацию и развитие защитного грануляционного вала вокруг очага местной инфекции, могут провоцировать обострение и генерализацию местной инфекции.

Нарушая образование простагландинов и синтез белка в быстро обновляющихся эпителиальных клетках, нередко вызывают язвенные поражения слизистой оболочки желудка.

Угнетая калликреин и систему фибринолиза, повышают свертываемость крови и вероятность тромбообразования.

Усиливая образование глюкозы (неоглюкогенез) из белков и жиров, могут вызывать стероидный диабет.

Глюкокортикоиды обладают и минералокортикоидной активностью, (у синтетических она меньше, чем у природных, а метилпреднизолон практически лишен ее вообще), вследствие чего вызывают задержку ионов натрия и воды в организме, гипертензию, гипокалиемию. Это создает вероятность возникновения спазмов сосудов (например, стенокардии) и сердечных аритмий. Увеличение экскреции ионов Ca ведет к развитию остеопороза и деформации костей скелета.

Введение глюкокортикоидов в больших дозах подавляет кортикотропную функцию гипофиза, вызывает атрофию надпочечника и развитие острой надпочечниковой недостаточности после прекращения лечения - синдром отмены.

Фармакология нестероидных ПВС

НПВС - группа ЛВ, обладающих противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием.

К ним относятся производные:

орто-оксибензойной или салициловой кислоты

Acidum acetylsalicylicum. Применяют в таблетках по 0,25 и 0,5 (3-4,0 в 3-4 приема).

фенилуксусной кислоты

Diclofenac-natrium. Применяют в таблетках по 0,025 (по 1-2 таблетки 3 раза в день).

индолуксусной кислоты

Indometacinum

фенилпропионовой кислоты

Ibuprofenum

Ketoprofenum

орто-аминобензойной или антраниловой кислоты

Ac. methenamicum

пиразолона

Butadionum

оксикамы

Piroxicamum

Meloxicamum.

коксибы

Celecoxibum. Селективный ингибитор ЦОГ-2. Капсулы 100 или 200 мг.

Противовоспалительное действие НПВС обусловлено главным образом подавлением фазы экссудации, отчасти угнетением альтеративных процессов. Их угнетающее влияние на пролиферацию клинически не обнаруживается.

НПВС уменьшают экссудацию, снижая проницаемость капилляров. Это результат ингибиции ЦОГ и уменьшения синтеза ПГ, особенно ПГЕ₂ (не только повышает проницаемость капилляров, но и усиливает аналогичное влияние брадикинина и гистамина). Уменьшая плазматическую инфильтрацию, НПВС слабо угнетают клеточную инфильтрацию очага воспаления, т.к. не ингибируют липооксигеназу и образование лейкотриенов. Уменьшение образования ПГЕ₂ обуславливает влияние НПВС и на другие проявления воспаления: боль, гипертермию, гипер-

мию. НПВС умеренно угнетают фазу альтерации, ингибируя лизосомальные ферменты.

НПВС используются прежде всего при асептическом воспалении с выраженной экссудацией (экссудативном плеврите, экссудативном гайморите, подагре). НПВС используют также для лечения ревматизма, ревматоидного артрита. Хотя их эффективность при этом меньше, чем глюкокортикоидов, но существенно меньше вероятность и тяжесть осложнений.

НПВС хорошо всасываются в ЖКТ. Максимальные концентрации достигаются через 1,5-4 часа. Более 50 % салицилатов и 90-99 % бутадиона, индометацина и диклофенака связывается с белками плазмы крови. Медленная элиминация и высокая активность пироксикама позволяют назначать его 1 раз в сутки (обычно в дозе 0,02). Суточные дозы других препаратов назначаются в 3-4 приема.

Побочные эффекты, присущие всем НПВС (см. также ненаркотические анальгетики), связаны с угнетением активности ЦОГ-1, которую большинство веществ угнетает сильнее, чем ЦОГ-2. Это способствует изъязвлению слизистой желудка (ЦОГ-1 эпителиальных клеток слизистой желудка, образуя простагландины цитопротективного действия, способствует сохранению ее целостности). Ульцерогенная активность выражена в наибольшей степени у ацетилсалициловой кислоты, бутадиона, индометацина. Возможны диспепсические расстройства (потеря аппетита, тошнота, иногда рвота, тяжесть или боли в эпигастральной области). Понижение свертываемости крови и агрегации тромбоцитов может вызвать кровоточивость. Возможна задержка Na⁺ и воды в организме, потому что ЦОГ-1 эпителиальных клеток восходящей части и кортикальных участков петли Генле регулирует почечный кровоток и уменьшает реабсорбцию Na⁺ и воды. Такие осложнения не характерны для селективных ингибиторов ЦОГ-2 мелоксикама, целекоксиба.

Отдельные НПВС могут вызывать присущие только им осложнения. Например, бутадион и индометацин угнетают кроветворение, вызывают лейкопению и агранулоцитоз. Индометацин может нарушать функции ЦНС.

Ингибиторы протеолиза

Здоровые клетки защищены от повреждающего действия протеолитических ферментов специальными ингибиторами-полипептидами, ингибирующими трипсин, химотрипсин, а также калликреин, фибринолизин и др. протеазы. Их получают в виде препаратов новогаленового типа (контрикал из околоушных желез, пантрипин и гордокс из поджелудочных желез убойного скота). Понижая активность лизосомальных протеолитических ферментов, они уменьшают альтерацию клеток в очаге воспале-

ния. Ингибируя калликреин, понижают образование брадикинина, уменьшают капиллярную проницаемость и эксудацию.

Aprotininum (Contrykalum)

Ингибиторы протеаз применяют для лечения острого и обострений хронического панкреатита. В физиологических условиях образование активного трипсина и химотрипсина из проферментов происходит в кишечнике, но при воспалении - в протоках самой поджелудочной железы. Это сопровождается самоперевариванием ткани железы и быстрым прогрессированием воспалительного процесса. Ингибируя трипсин и химотрипсин, контрикал и аналогичные ему препараты уменьшают интенсивность альтеративной фазы воспаления. Ингибиторы протеаз вводят внутривенно. Они могут повышать свертываемость крови и вызывать аллергические реакции.

ПВС МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

Для лечения воспалительных процессов слизистых оболочек и кожи применяют вяжущие (см.), обволакивающие, смягчительные средства (вазелин, ланолин) и некоторые ферментные препараты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеазу). Их применяют местно при ожогах, пролежнях, ранах, гайморите и др. гнойно-некротических процессах для очищения воспаленной поверхности от некротических тканей, фибринозных пленок, сгустков крови (протеолитические ферменты разрывают пептидные связи в белках и полипептидах, способствуют отторжению), вязкого гноя (рибонуклеаза, деполимеризуя РНК, разжижает гной, гнойную мокроту) и т.д. Иногда их применяют как средства резорбтивного действия. При воспалении слизистых трахеи, бронхов растворы этих препаратов вводят ингаляционно, в некоторых случаях (гайморит, отит, ирит, иридоциклит) трипсин вводят внутримышечно, при экссудативном плеврите - в плевральную полость.

Trypsinum crystallisatum

Ribonucleasum amorphum

В качестве противовоспалительных средств местного действия можно применять и ПВС резорбтивного действия. Широкое применение находят глюкокортикоиды в мазях, кремах, лосьонах, спреях. Кортикостероидные препараты для наружного применения по силе действия делят на 4 класса:

Слабые: гидрокортизон

Умеренные: преднизолон и др

Сильные: мометазон, дексаметазон

Очень сильные: хальцинонид

Используются при экземе, дерматитах разного типа, себорее, псориазе, аллергии (ринит) и т.п. Используются также нестероидные ПВС.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

I. Гемостатики - средства, способствующие остановке кровотечений. Бывают:

- 1. Местного действия;*
- 2. Резорбтивного действия;*

II. Средства профилактики и лечения тромбоэмболического синдрома:

- 1. Антиагреганты - средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов;*
- 2. Антикоагулянты - средства, снижающие свертывание крови;*
- 3. Фибринолитические средства, вызывающие растворение фибрина тромбов.*

Гемостатики

1. Гемостатики местного действия – используются для остановки наружных капиллярных кровотечений путем нанесения их на поврежденные участки кожи и слизистых.

Adrenalinum hydrochloridum. Применяют в 0,1 % растворе во флаконах по 10 мл местно.

Sol. Hydrogenii peroxidi diluta

Thrombinum

Spongia haemostatica collagenica (губка кровоостанавливающая коллагеновая)

Stylus haemostaticus (карандаш кровоостанавливающий)

Адреналина гидрохлорид местно спазмирует артериолы, замедляет скорость кровотока, активируя альфа₂-адренорецепторы тромбоцитов, способствует агрегации тромбоцитов, ускоряет процесс свертывания крови и тромбообразование. Используется для остановки носовых и ушных (при повреждении наружного слухового хода) кровотечений. Для этого в полости вводят тампоны, смоченные 0,1 % раствором адреналина гидрохлорида.

Перекись водорода при контакте с поврежденными тканями разрушается каталазами с выделением молекулярного кислорода, увеличивает площадь контакта крови с чужеродными поверхностями, что активирует систему свертывания. Имеет, вероятно, значение небольшое вяжущее действие и перемешивание.

При контакте с кровью тромбин за 15-30 с. вызывает образование тромбов, которые способствуют остановке капиллярного кровотечения. Применяется только местно, при повреждениях и операциях на печени, почках и других паренхиматозных органах, при кровотечениях из костной полости, десен и др. Часто комбинируется с гемостатическими губками.

Гемостатический карандаш содержит алюмо-калиевые квасцы. При контакте с ранами или ссадинами квасцы вызывают денатурацию белков,

что обеспечивает остановку кровотечения. Используется при кровоточащих ссадинах, ранах, порезах.

2. Гемостатики резорбтивного действия

коагулянты – ср-ва, повышающие свертывание крови

Vikasolum Применяют таблетки по 0,015 (0,015-0,03 в 1-2 приема в течение 3-4 дней после чего делают перерыв) и 1 % раствор в амп. по 1мл.

Fibrinogenum

антифибринолитики – ср-ва, угнетающие фибринолиз

Acidum aminocarpionicum. Применяют 5 % раствор во флаконах по 100 мл для в/в введения.

Contrykalum (Aprotininum)

Викасол - синтетический аналог витамина К. Способствует синтезу факторов свертывания (протромбина, тромбопластина, проконвертина и др.) в печени, что ускоряет и усиливает свертывание крови. Действие препарата развивается через сутки независимо от пути его введения. Используют викасол при патологических состояниях, сопровождающихся капиллярной кровоточивостью, при гепатитах и циррозе печени; при кровоточащих язвах желудка, при лучевой болезни, при хронических капиллярных, геморроидальных и маточных кровотечениях. (При кровоточивости, связанной с непрочностью стенок сосудов (цинга) применяют витамины группы С и Р, дицинон.)

Фибриноген – фактор свертывания, получаемый из плазмы крови доноров. При введении в кровоток (вводят внутривенно) повышает концентрацию фибриногена в плазме крови и вероятность его взаимодействия с тромбином. Это приводит к усилению и ускорению процесса свертывания крови. Используют при гипо- и афибриногенемии, при массивных кровотечениях, приводящих к снижению фибриногена в плазме крови.

Аминокапроновая кислота угнетает активность фибринолизина и активаторов фибринолиза. В результате уменьшается скорость разрушения тромбов и ускоряется остановка кровотечения. Аминокапроновая кислота хорошо всасывается в ЖКТ, но для получения быстрого эффекта вводится внутривенно в виде 5 % раствора (2,0-5,0 за один раз). При необходимости повторяют внутривенные введения через 4 часа. Используют препарат для остановки кровотечений при хирургических вмешательствах, при отслойке плаценты, при первичной и вторичной гипофибриногенемии.

Антиагреганты

Вещества, подавляющие склеивание тромбоцитов. К их числу относятся:

Ингибиторы циклооксигеназы

Acidum acetylsalicylicum. Выпускают в таблетках по 0,25 и 0,5 (применяют примерно по 0,1 1 раз в день). Кардиомагнил – таблетки, содержащие 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 15 мг окиси магния.

Блокаторы рецепторов АДФ

Clpidogrelum

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Dipyridamolium

Pentoxifyllinum

Блокатор брадикининовых рецепторов

Pamidinum.

Агрегация тромбоцитов – активный процесс, стимулируемый повышением концентрации кальция в цитоплазме клеток. Концентрацию кальция повышают многие эндогенные стимуляторы агрегации: тромбоксан, АДФ, тромбин и др. Ацетилсалициловая кислота в малых дозах сравнительно избирательно и необратимо блокирует ЦОГ-1 тромбоцитов, нарушая синтез тромбосана. Клопидогрель и тиклопидин блокируют рецепторы АДФ. Ингибиторы фосфодиэстеразы пентоксифиллин и дипиридабол повышают в тромбоцитах содержание цАМФ, что способствует внутриклеточному связыванию кальция и ослаблению агрегации тромбоцитов. Дипиридабол угнетает также дезаминазу аденозина и нарушает его захват тканями, что вызывает его накопление в плазме крови. Аденозин, активируя А₂- аденозиновые рецепторы в мембране тромбоцитов, позитивно связанные с аденилатциклазой, повышает внутриклеточную концентрацию цАМФ.

Пармидин блокирует брадикининовые рецепторы, которые в мембране тромбоцитов сопряжены с фосфолипазой С (их активация сопровождается образованием инозитолтрифосфата и повышением внутриклеточной концентрации Са²⁺).

Антикоагулянты

Средства и классификация

Антикоагулянты прямого действия

Нерапинум. Выпускают во флаконах по 5 мл с содержанием в 1 мл 5000, 10000 и 20000 ЕД. Вводят чаще всего в/в по 5000-20000 ЕД.

Антикоагулянты непрямого действия

Neodicumarinum

Phenylinum.

Warfarinum

Гепарин нарушает процесс свертывания крови и в организме, и в пробирке, активируя эндогенный антитромбин. Не всасывается в ЖКТ и вводится преимущественно внутривенно. Действие развивается через 5-10 мин. и длится в зависимости от введенной дозы 2-6 часов. Недостатком гепарина является кратковременность действия ($t_{1/2} = 60$ мин.), способность вызывать геморрагии и тромбоцитопению. При разрушении природного гепарина получают низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, эноксипарин (клексан), дальтепарин (ММ 4000-6000 дальтон, продолжительность действия 8-12 часов)). Применяют для профилактики свертывания крови в экстракорпоральной системе, остром тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, профилактики тромбоэмболических осложнений в пред- и послеоперационном периоде.

Антикоагулянты непрямого действия активны только в организме. Они нарушают образование активной формы витамина K_1 и синтез факторов свертывания крови. Эффект развивается после значительного латентного периода, максимальное снижение свертывания крови наблюдается через 24-48 часов. Длительность действия - 2-4 дня. Эффективность антикоагулянтов непрямого действия оценивается по протромбиновому индексу.

Фибринолитические средства

Fibrinolysinum
Streptokinasum
Alteplasum

Фибринолизин получают из профибринолизина плазмы крови человека. Наиболее активно фибринолизин действует на свежееобразованные тромбы (в течение 1 суток), быстрее и полнее лизируются венозные тромбы. Сейчас используется редко. Стрептокиназу получают из культуры гемолитического стрептококка. Активирует профибринолизин и обеспечивает его переход в фибринолизин. Может проникать внутрь свежих тромбов, лизируя их не только снаружи, но и изнутри. Средство эффективно при свежих тромбах (в течение 1-3 суток при артериальных и до 5-7 суток при венозных тромбах). Под действием стрептокиназы особенно хорошо рассасываются тромбы, содержащие большое количество профибринолизина. Препарат вводят внутривенно при острых тромбозах и тромбозах: тромбозах легочной артерии и её ветвей, тромбозе вен конечностей, остром инфаркте миокарда, тромбозе сосудов сетчатки оболочки глаза. Недостатком этих фибринолитиков является разрушение не только фибрина, но и фибриногена, что провоцирует кровотечения. Этого недостатка лишены альтеплаза (актилизе) и тенектеплаза (метализе), ре-

комбинантные человеческие активаторы фибринолиза, активируемые фибрином (ускоряют фибринолиз только в тромбе).

Тактика применения средств при тромбоземболическом синдроме. Для профилактики тромбоземболии используют антиагреганты и непрямые антикоагулянты. Прямые антикоагулянты и фибринолитики используются для купирования тромбоземболии, которая возникает при атеросклерозе, стенокардии, инфаркте миокарда, ревматических пороках сердца, расстройствах кровообращения, флебитах, артритах. Лечение начинают с внутривенного введения гепарина и фибринолитиков. Параллельно внутрь назначают антикоагулянты непрямого действия. Гепарин вводят первые несколько дней, после чего его отменяют и сохраняют только антикоагулянты непрямого действия. Фибринолитические средства вводят 2-3 суток.

При передозировке препаратов возникает кровоточивость. Для ее устранения в качестве антагонистов гепарина используют протаминасульфат, антикоагулянтов непрямого действия - витамин К₁; для ослабления эффектов фибринолитических средств используют контрикал или аминокaproновую кислоту.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭРИТРО- И ЛЕЙКОПОЭЗ

Средства, стимулирующие эритропоэз и лейкопоэз

1. Средства лечения анемий

Гипохромных

Ferri lactas

Sorbifer Durules. Комбинация сульфата железа и витамина С. Fe сульфат восполняет недостаток железа в организме, а аскорбиновая кислота улучшает его всасывание.

Fercovenum. Выпускают в ампулах по 5 мл для в/в введения по 2-5 мл

Ferbitolum

Гиперхромных

Cyanocobalaminum. Применяют 0,003 %, 0,02 %, 0,05 % растворах в ампулах по 1 мл (в/м по 1 мл через день).

Acidum folicum

Для лечения гипохромных (железодефицитных) анемий используют заместительную терапию препаратами железа. Если всасывание железа в ЖКТ не нарушено, используют препараты для приема внутрь - лактат железа или его комбинация с сухим гемоглобином, сульфатом меди (таблетки "Haemostimulinum"). Если процессы всасывания железа ослаблены, назначают препараты для парентерального введения - фербитол и ферковен.

Гиперхромные (макроцитарные, например, пернициозная (мегалобластическая)) анемии с уменьшением количества эритроцитов являются витаминодефицитными (нехватка цианокобаламина и/или фолиевой кислоты, которые обеспечивают синтез азотистых оснований и нуклеиновых кислот). Фолиевую кислоту используют для лечения макроцитарных анемий. Цианокобаламин вводят внутримышечно в дозе 30-250 мкг в зависимости от тяжести мегалобластической анемии. Его систематическое применение нормализует картину крови, уменьшает характерные для этой анемии поражения нервной системы и слизистой оболочки языка. При злокачественной анемии фолиевая кислота, нормализуя картину крови, не устраняет поражений нервной системы или даже усиливает их. Ее назначают в комбинации с витамином В₁₂.

2. Средства стимуляции лейкопоза

Methyluracilum. Применяют таблетки и свечи по 0,5 (3 раза в день).

Pentoxylum.

Как стимуляторы лейкопоза, метилурацил и пентоксил используют при лейкопении, обусловленной токсическим действием ряда химических веществ, в первую очередь цитостатиков, при лучевой болезни, алиментарно-токсической алейкии, агранулоцитарной ангине. Используют также полипептиды, обладающие специфической способностью активировать размножение гранулоцитов.

Molgramostim – рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Стимулирует пролиферацию и дифференциацию миелоидных предшественников кровяных клеток, ускоряет образование гранулоцитов и макрофагов, повышает их функциональную активность. Повышает содержание в крови лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов.

Средства, угнетающие эритропоз и лейкопоз

Эти вещества обладают цитостатическим действием (угнетают рост и размножение клеток), относятся к противоопухолевым и используются при злокачественных поражениях органов кроветворения.

Цитостатики делят на:

Алкилирующие

Imiphosum

Cyclophosphanum (Cyclophosphamidum). Выпускают по 0,2 инъекционного порошка во флаконах (в/м или в/в 1 раз в день).

Антиметаболиты

Methotrexatum

Mercaptopurinum

Cytarabinum

Антибиотики

Rubomycini hydrochloridum

Ингибиторы митоза

Vinblastinum.

Алкилирующие цитостатики присоединяют углеводородный радикал к азотистым основаниям и нарушают матричную активность ДНК. Имифос используют для лечения эритремий, циклофосфан - для лечения острого миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, лимфогрануломатоза.

Антиметаболиты, структурно близки к нормальным метаболитам и конкурируя с ними, нарушают соответствующий биохимический процесс. Метотрексат (антивитамин фолиевой кислоты) угнетая дигидрофолатредуктазу и тимидинсинтетазу, нарушает образование пуриновых оснований и тимидина, угнетает синтез ДНК. Меркаптопурин и цитарабин препятствуют включению пуриновых и пиримидиновых оснований в структуру ДНК. Используют препараты для лечения острых и хронических миелолейкозов.

Противоопухолевую активность антибиотика рубомицина связывают с угнетением активности ДНК-полимеразы и ДНК-зависимой РНК-полимеразы, в результате чего нарушается синтез нуклеиновых кислот. Препарат активен при остром лейкозе.

Противоопухолевая активность винбластина обусловлена способностью действовать на тянущие нити митотического веретена и блокировать митоз на стадии метафазы. Используют для лечения лимфогрануломатоза. При использовании всех цитостатиков наблюдаются такие осложнения, как потеря аппетита, тошнота, рвота, гранулоцитопения, тромбоцитопения и пр.

СРЕДСТВА РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

ЛВ, увеличивающие суточное выведение мочи, называются мочегонными. Их применяют при общем отечном синдроме и/или отеках отдельных органов (мозга, легких). Увеличение диуреза является результатом уменьшения осмотически зависимой реабсорбции воды (осмотические диуретики) или угнетения реабсорбции ионов, что первично усиливает выведение почками солей и вторично изоосмотических количеств воды (салуретики).

Лечение общего отечного синдрома направлено на уменьшение задержки и усиление выведения из организма солей натрия, что неизбежно сопровождается усиленным выведением воды из организма.

Фармакология салуретиков

Классификация:

Ингибиторы карбоангидразы, воздействующие на проксимальные и дистальные извитые каналцы

Diacarbum (Acetazolamidum)

Петлевые салуретики, действующие на восходящую часть петли Генле

Furosemidum. Применяют таблетки по 0,04 (1-2 раза в первой половине дня) и 1 % растворе в ампулах по 2 мл (в/в или в/м при остром отеке мозга, легких, отравлении).

Тиазидные (и тиазидоподобные) салуретики, действующие на корковый отдел петли и начальный отдел дистальных извитых канальцев

Hydrochlorthiazidum. Применяют таблетки по 0,025 и 0,1 (1 раз в день утром).

Clopamidum

Indapamidum

Калийсберегающие салуретики, действующие на конечные отделы дистальных извитых канальцев и, возможно, на собирательные трубочки

Triamterenum

Spironolactonum.

Механизм действия салуретиков связан с угнетением реабсорбции Na^+ в почечных канальцах. Она осуществляется в разных отделах канальцев разными механизмами, но всегда электронейтральна, что достигается либо котранспортом Na^+ (т.е. переносом вместе с анионом) или антипортом (обменом на другие катионы, H^+ , K^+). Мочегонный эффект петлевых салуретиков обусловлен подавлением функции котранспортной системы, переносящей K^+ , Na^+ и 2Cl^- через апикальную мембрану эпителиальных клеток восходящей части петли Генле. Возникающее при этом понижение внутриклеточной концентрации Na^+ , снижает активность активируемой внутриклеточными ионами Na , K – АТФазы. Уменьшение реабсорбции Na^+ , K^+ и Cl^- ведет к усиленному выведению этих ионов и эквивалентного количества воды с мочой и сопровождается развитием гипокалиемии и гипохлоремии. Петлевые салуретики отличаются наиболее мощным мочегонным действием. При хронической правожелудочковой сердечной недостаточности с выраженными отеками ног, асцитом и гипоурией (0,4-0,7л мочи/сутки), эти вещества увеличивают мочеотделение в 8-10 раз. Мочегонное действие фуросемида при внутривенном введении развивается через 5-10 минут и продолжается до 2-х часов. При введении внутрь эффект развивается через 30-40 мин., продолжается до 4-ех часов.

Петлевые салуретики применяют при отеках сердечного, почечного и печеночного происхождения. Быстрое развитие эффекта позволяет ис-

пользовать фуросемид для лечения отека мозга или легких. Вызывая обильное мочеотделение и одновременно понижая тонус вен, он уменьшает венозный возврат, систолический выброс и МОК. Таким образом, снижается кровенаполнение сосудов мозга, легких и уменьшается трансудация. Их используют для ускорения выведения ядов при отравлениях.

Гипокалиемия – нежелательный эффект этих салуретиков, поскольку уменьшение концентрации ионов K^+ в крови и интерстициальной жидкости снижает активность Na, K АТФазы нервных и мышечных клеток, мембранный потенциал покоя и повышает их возбудимость. Это может приводить к развитию судорог, сердечных аритмий, спазмов сосудов и повышению ОПС. Для профилактики и устранения гипокалиемии применяют соли калия (калия хлорид, калия оротат) или калийсберегающие салуретики.

Мочегонное действие тиазидных салуретиков обусловлено угнетением котранспортной системы, перемещающей ионы Na и Cl через апикальную мембрану эпителиальных клеток начального отдела дистальных канальцев, и вторичным снижением активности Na, K -АТФазы базальной мембраны. Не реабсорбированные ионы Na и Cl с соответствующим количеством воды выводятся с мочой. Гипокалиемия развивается при многократном применении гидрохлортиазида, но выражена в меньшей степени, чем при назначении петлевых салуретиков. Гидрохлортиазид, другие тиазидные и тиазидоподобные салуретики обладают умеренным мочегонным действием, увеличивая мочеотделение при общем отеком синдроме в 3-5 раз. Гидрохлортиазид назначается только внутрь (12,5-25 мг 1-2 раза в день). Его эффект развивается через 40-70 мин., достигает максимума через 2-3 часа и продолжается 8-12 часов. Продолжительность действия клопамиды достигает 12-18 часов.

Калийсберегающие салуретики увеличивают суточное мочеотделение в 2-3 раза. В связи с малой активностью и K -сберегающим действием они обычно назначаются для коррекции гипокалиемического эффекта петлевых и тиазидных салуретиков. Триамтерен прямо блокирует потенциалонезависимые Na -каналы апикальных мембран эпителиальных клеток. Мочегонное действие наступает через 1,5-2 часа и сохраняется 6-8 часов. Спиринолактон, антагонист альдостерона, стимулирующего синтез и встраивание в мембрану потенциалонезависимых Na -каналов, уменьшает их количество в апикальных мембранах эпителиоцитов в течение 2-5 суток. Угнетая реабсорбцию Na^+ , оба вещества усиливают натриурез и выведение воды. Уменьшение потока Na^+ в клетки гиперполяризует апикальные мембраны, способствует закрытию п/з K -каналов и уменьшает экскрецию ионов K с мочой.

Диакарб, ингибируя карбоангидразу, нарушает образование протонов и их обмен на щелочные ионы первичной мочи. Уменьшается реабсорбция ионов натрия. Усиливается выведение воды, щелочных фосфатов и карбо-

натов в виде натриевых и калиевых солей ("бикарбонатный диурез"). Моча становится щелочной, но истощение запасов гидрокарбоната в крови приводит к ацидозу. По мере развития ацидоза мочегонный эффект уменьшается и возобновляется после восстановления щелочных резервов крови. Поэтому диакарб назначают 1 раз в день с 1-2 дневными перерывами. Он хорошо всасывается и через 1-3 часа наблюдается умеренное увеличение мочеотделения, продолжающееся до 10 часов. Из-за слабого мочегонного действия его редко назначают при общем отечном синдроме. Так как карбоангидраза участвует в образовании внутриглазной, спинномозговой жидкости и секреции протона в просвет желудка, диакарб используют для снижения внутриглазного давления при глаукоме, при повышенном внутричерепном давлении, для лечения судорожных форм эпилепсии (понижает возбудимость нервных клеток) и при гиперацидных состояниях. Вызываемые курсовым применением диакарба гипокалиемия и ацидоз корректируют назначением калия хлорида и натрия гидрокарбоната.

Фармакология осмотических диуретиков

Mannitum pro injectionibus Применяют 15 % раствор во флаконах по 200 и 400 мл (в/в из расчета 0,5-1,5 г маннита на кг массы).

Urea pura

Маннит — шестиатомный спирт, моносахарид. В отличие от глюкозы не проникает через гематоэнцефалический барьер и другие тканевые барьеры, через клеточные мембраны. В эпителиальных клетках почечных канальцев отсутствует система трансмембранного переноса маннита и молекулы этого сахара не реабсорбируются. При в/в введении осмотическое давление крови повышается и межклеточная жидкость из разных органов поступает в общий кровоток, т.е. достигается дегидратация тканей, в том числе мозга или легких при отеке этих органов. Фильтруясь в почечных клубочках и поступая в систему почечных канальцев, не реабсорбируемый в них маннит поддерживает высокое осмотическое давление первичной мочи и препятствует реабсорбции воды в канальцах. Таким образом, мочегонный эффект маннита состоит в выделении большого количества свободной воды. Концентрации солей в выделяемой при этом моче ниже нормы, но общее количество выводимых солей несколько возрастает ввиду увеличенного диуреза.

Маннит используется в качестве мочегонного и дегидратирующего средства при отеке мозга, токсическом отеке легких, для удаления ядов и токсинов из организма при отравлении, при операциях с искусственным кровообращением (с целью предупреждения острой почечной недостаточности). При общем отечном синдроме применение маннита нецелесо-

образно, поскольку осмотические диуретики существенно не влияют на выведение солей из организма.

Противоподагрические средства

Нарушения пуринового обмена вызывают образование больших количеств мочевой кислоты, плохо растворимой в воде и способной кристаллизоваться в тканях, поражая суставы (подагра) и почки (камнеобразование в мочевыводящих путях). Для лечения подагры применяют *урикозурические средства, усиливающие выведение мочевой кислоты* и понижающие ее концентрацию в плазме крови и межклеточной жидкости. К ним относятся:

Acidum acetylsalicylicum. Применяют таблетки по 0,25 и 0,5 (4,0-6,0 в сутки).
Aethamidum (и др. производные бензойной кислоты).

В канальцах почек происходит реабсорбция мочевой кислоты с помощью специфической транслоказы органических кислот. Занимая этот переносчик, урикозурические средства тормозят реабсорбцию мочевой кислоты в почках, усиливают ее выведение с мочой и снижают концентрацию в плазме крови. Ацетилсалициловая кислота эффективна только в больших дозах, вызывающих много осложнений, и практически не применяется.

Эффективное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови можно достичь *веществами (гипоурикемические средства), которые ингибируют фермент ксантиноксидазу, образующий мочевую кислоту из пуриновых азотистых оснований*. Таким средством является *Allorpurinolum*.

Уже 7-10 дней применения аллопуринола вызывает понижение концентрации мочевой кислоты в крови, а систематическое применение его в течение 2-4 месяцев способствует рассасыванию подагрических бугорков. Аллопуринол можно комбинировать с урикозурическими и противовоспалительными средствами (колхицином, нестероидными противовоспалительными и другими).

КОРРЕКТОРЫ ИОННОГО СОСТАВА И ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ПЛАЗМЫ

Средства коррекции ионного состава и кислотно-щелочного равновесия крови

Natrii chloridum. Применяют изотонический раствор во флаконах по 200 мл и 400 мл.

Kalii chloridum. Применяют 4 % раствор в ампулах по 50 мл.

Pananginum

Calcii chloridum

Natrii hydrocarbonas. Применяют 4 % раствор в ампулах по 20 мл.

Trisaminum

Ammonii chloridum

Коррекция гипонатриемии

Используются изотонический (0,9 %) и гипертонический (10 %) раствор натрия хлорида. Изотонический раствор натрия хлорида вводят внутривенно и подкожно (капельно). При необходимости объем вводимого раствора может достигать 3 л в сутки. Гипертонический раствор натрия хлорида вводят внутривенно по 10-20мл.

Коррекция гипокалиемии

Используют калия хлорид и панангин. Калия хлорид можно вводить внутрь в порошке, таблетках или растворе (10 %) после еды по 1,0 4-6 раз в день с уменьшением суточной дозы по мере развития терапевтического эффекта. В тяжелых случаях калия хлорид вводят внутривенно в виде 4 % раствора, который разводят в 10 раз изотоническим раствором (лучше, глюкозы. Иногда добавляют инсулин).

Панангин – смесь аспарагинатов калия и магния в виде драже (аналогичны таблетки аспаркам) и в ампулах. Полагают, что аспарагинат является переносчиком K^+ и Mg^{2+} и облегчает их проникновение внутрь клеток.

Коррекция гипокальциемии

Используют Calcii chloridum. Препарат вводят внутрь или внутривенно (ампулы 10 % раствора) струйно (очень медленно). Внутрь используют 5-10 % раствор, который назначают по 10- 15 мл 2-3 раза в день.

Коррекция pH

Для коррекции ацидоза используется натрия гидрокарбонат, являющийся основным буфером плазмы крови. Его назначают внутрь (в дозах 3,0-5,0) или внутривенно (до 150 мл 4 % раствора) под контролем кислотно-щелочного равновесия. Применяют также органическое основание трисамин внутривенно в виде 3,66 % раствора из расчета 500 мл на 60 кг массы тела за 1 час.

Для коррекции алкалоза используют аммония хлорид. Его вводят внутрь в суточной дозе 6,0-12,0. Аммиак из аммония включается в состав мочевины, а остающаяся соляная кислота служит источником протонов устраняющих алкалоз.

Средства коррекции дефицита объема циркулирующей крови – плазмозаменители

Солевые и другие неколлоидные плазмозаменители

Sol. Natrii chloridi isotonica (флак. по 200 и 400 мл)

Sol. Natrii chloridi composita (флак. по 200 и 400 мл)

Sol. "Trisolium"

Sol. Glucosi. Изотонический (5 %) и гипертонические (10 и 40 %) в амп. по 10, 20 и 50 мл и флаконах по 200 и 400 мл.

Коллоидные заменители

Neohaemodesum (флак. по 100, 200 и 400 мл)

Rheopolyglucinum

Polyglucinum (флак. по 100, 200 и 400 мл)

Плазмозамещающие растворы используются прежде всего при гиповолемическом синдроме, который является важнейшим патогенетическим фактором шока.

Простейший плазмозаменитель – изотонический (0,9 %) раствор натрия хлорида – изоосмотичен плазме крови. Сложные растворы натрия хлорида (типа раствора Рингера-Локка) могут дополнительно содержать натрия гидрокарбонат, хлориды калия и кальция, глюкозу. Более физиологичны, поскольку не только изоосмотичны, но и близки плазме по ионному составу. Солевые плазмозамещающие растворы используются при обезвоживании организма (дегидратационный синдром, дегидратационный шок), наблюдаемом при неукротимой рвоте, профузных поносах, холере, завороте кишок, длительном перегревании.

Растворы, не содержащие макромолекулярных компонентов, не способны обеспечить стойкое устранение гиповолемии при многих видах шоков. Необходимые для этого, создающие онкотическое давление плазмозаменители получают растворением в солевом растворе коллоидобразующих веществ – пищевого желатина, декстранов (полимеров глюкозы), поливинилпирролидона, оксиэтилкрахмала и др. Они отличаются молекулярной массой коллоидных компонентов.

Коллоидные растворы, содержащие высокомолекулярные вещества, обеспечивают длительное удержание введенной жидкости в сосудистом русле (полиглюкин на основе декстранов с ММ 70-80 кДа до 2-3 суток, реополиглюкин на основе декстранов с ММ 30-40 кДа до суток и более), улучшают гемодинамику, нарушенную при шоке (гемодинамические плазмозаменители). Эти растворы уменьшают вязкость крови, способствуют восстановлению кровотока в артериолах и капиллярах, уменьшают агрегацию форменных элементов крови, улучшают микроциркуляцию, увеличивают объем циркулирующей крови и МОК, повышают САД.

Коллоидные растворы, содержащие низко- или среднемолекулярные вещества (неогемодез на основе поливинилпирролидона с ММ 8-10,5 кДа и реополиглюкин) используются в качестве дезинтоксикационных средств, т.к. коллоидные частицы адсорбируют токсины, что обеспечивает

более полное их удаление. Их применяются при токсических формах острых желудочно-кишечных инфекций (дизентерия, сальмонеллез), при ожоговой болезни в фазе интоксикации, при токсикозах беременных и т. п. Для дезинтоксикации в этих случаях используются и солевые растворы (а также растворы глюкозы), поскольку они быстро удаляются (за 50-80 мин) из кровяного русла вместе с токсинами.

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Средства, регулирующие функции исполнительных органов, могут прямо воздействовать на клетки этих органов, либо оказывать косвенное влияние, опосредованное гуморальными факторами и нервной системой. Регуляция функций исполнительных органов посредством ЛВ, действующих первично на ЦНС или эфферентную иннервацию, изложена ранее.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Средства, понижающие системное артериальное давление и применяемые для фармакотерапии гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензий. Так как АД непосредственно определяется сердечным выбросом и общим периферическим сопротивлением сосудов, то существуют два основных направления лечения: понижение ОПС (расширение сосудов) и понижение МОК. Расширение сосудов может быть достигнуто влиянием на механизмы нервной регуляции сосудистого тонуса (нейротропные средства) или прямым и косвенным воздействием на собственный (миогенный) тонус сосудов (миотропные средства).

СРЕДСТВА, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО СНИЖАЮЩИЕ ОПС

Нейротропные средства

Вещества, угнетающие сосудодвигательный центр

Clophelinum (Clonidini hydrochloridum)

Methyldopa

Мохонидинум

Ганглиоблокаторы

Pentaminum. Применяют 5 % раствор в ампулах по 1 и 2 мл (в/м, в/в при гипертоническом кризе).

Симпатолитики

Reserpinum. Применяют в таблетках по 0,0001 и 0,00025 (2-3 раза в день).

Octadinum

Альфа-адреноблокаторы.

Prazosini hydrochloridum. Применяют в таблетках или капсулах по 0,001, 0,002 или 0,005 (2-4 раза в сутки).

Droperidolum. Применяют 0,25 % раствор в ампулах по 5 и 10 мл (в/в или в/м при кризе).

Клофелин активирует альфа₂-АР, а моксонидин – имидазолиновые рецепторы нейронов солитарного тракта, которые возбуждают центры блуждающего нерва, а через тормозные интернейроны снижают функцию сосудодвигательного центра. Снижается ОПС и МОК. Клофелин хорошо всасывается в ЖКТ, действие развивается через 2-4 часа и продолжается до 8 часов, моксонидина – до 12-24 часов. Как адреномиметик, действующий на альфа₂-АР гладких мышц сосудов, клофелин тотчас после внутривенного введения может повышать САД. Отменять клофелин необходимо постепенно во избежание «синдрома отдачи», т.е. резкого подъема САД после его отмены.

Метилдофа хорошо всасываются в ЖКТ, снижает САД через 4-6 часов, которые необходимы для поступления вещества в мозг и превращения его в альфа-метилнорадреналин, действующий подобно клофелину. Метилдофа снижает ОПС, замедляет частоту сокращений сердца и уменьшает МОК; расширяя почечные сосуды и устраняя гипоксию почек, уменьшает ренин-ангиотензиновые влияния. Действие продолжается от 12 до 24 часов. Как клофелин, так и метилдофа угнетают ЦНС, вызывая вялость, сонливость, иногда депрессию.

Миотропные средства

Включают вещества, расслабляющие гладкомышечные клетки органов в результате прямого действия на миоциты (миотропные спазмолитики), и вещества, действующие на гуморальные системы регуляции тонуса сосудов (ингибиторы ренин-ангиотензинной системы – РАС).

Миотропные спазмолитики с выраженным сосудорасширяющим действием

Verapamilum. Применяют таблетки по 0,04 и 0,08 (0,04-0,08 3 раза в день) и 0,25 % растворе в ампулах по 2 мл (в/в 2-4 мл при гипертоническом кризе).

Nifedipinum (стандартный суффикс МНН блокаторов кальциевых каналов производных дигидропиридина – дипин)

Amlodipinum

Magnesii sulfas. Применяют 20 и 25 % раствор в ампулах по 5, 10 и 20 мл для в/в или в/м введение при гипертоническом кризе.

Dibazolium

Apressinum (Hydralasinum hydrochloridum)

Minoxidilum

Natrii nitroprussidum

Механизмы действия. Все миотропные спазмолитики уменьшают концентрацию ионов кальция в цитоплазме миоцитов. Верапамил и нифедипин (блокаторы п/з Са-каналов) и ионы магния уменьшают вход кальция внутрь клеток. Существует несколько групп блокаторов Са-каналов по химической структуре: фенилалкиламины (верапамил); дигидропиридины (нифедипин, нимодипин, амлодипин и др.); бензодиазепины (дилтиазем и др.); дифенилпиперазины (циннаризин и др.). Фенилалкиламины оказывают заметное действие на миокард и в меньшей степени на сосуды, дигидропиридины, в большей степени на мышцы сосудов и слабо действуют на сердце; дилтиазем примерно в равной степени влияет на сосуды и сердце, но слабее, чем предыдущие. Циннаризин практически не влияет на артериальное давление, но способствует усилению мозгового кровотока.

Миноксидил – активатор К-каналов, усиливает выход К⁺ из ГМК вследствие чего развивается гиперполяризация и снижается проводимость Са²⁺ потенциалозависимых каналов. Нитропруссид натрия действует подобно эндотелиальному релаксирующему фактору (оксиду азота), активируя цитоплазматический фермент гуанилатциклазу и повышая концентрацию цГМФ. Этот внутриклеточный посредник через протеинкиназу G нарушает взаимодействие актина и миозина, усиливает связывание внутриклеточного кальция и угнетает его высвобождение из депо.

Верапамил и нифедипин (действующие 6-8 часов), апрессин (механизм не достаточно изучен, действует более 12 часов), миноксидил применяются для систематического лечения гипертонической болезни. Основным недостатком этих средств, являются компенсаторная тахикардия и увеличение МОК, нивелирующие их гипотензивный эффект.

При в/в введении магния сульфата, дибазола (механизм действия изучен не достаточно) действие продолжается 1,5-3 часа. Их используют для купирования гипертонических кризов. Для этого же применяют инъекционный раствор верапамила, нитропруссид натрия, действующий 15 мин. Его вводят в/в капельно или струйно.

Миотропными спазмолитиками являются также изохинолиновый алкалоид опия папаверин, его синтетический аналог дротаверин (ношпа) и производное метилксантина эуфиллин. Все они угнетают фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ. Повышение концентрации цАМФ усиливает связывание ионов кальция внутриклеточными депо. При лечении гипертоний не находят особого применения. К миотропным спазмолитикам можно отнести также силденафил (Sildenafilum), улучшающий эректильную функцию. Селективно ингибирует цГМФ-специфическую фосфодиэстеразу⁵, разрушающую цГМФ в кавернозных телах. Физиологический механизм эрекции вызывает высвобождение оксида азота, активирующего гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня цГМФ, расслабле-

нию гладких мышц кавернозных тел и притоку к ним крови. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего влияния на гладкие мышцы кавернозных тел, но за счет блокады ФДЭ5 и стабилизации цГМФ усиливает расслабляющий эффект оксида азота.

Средства, угнетающие ренин-ангиотензинную систему (РАС)

РАС включает неактивный белок плазмы крови ангиотензиноген, который в результате последовательного действия ренина (фермента, выделяемого в кровь юкстагломерулярными клетками почек) и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), превращается в ангиотензин-II, важнейший гуморальный регулятор уровня АД. Он через ангиотензиновые (AT₁) рецепторы суживает сосуды и, действуя на надпочечник, повышает концентрацию минералокортикоида альдостерона в крови, что задерживает в организме натрий и воду и увеличивает объем циркулирующей крови.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Стандартный суффикс МНН ингибиторов АПФ – прил.

Captoprilum

Enalaprilum Применяют таблетки по 0,005, 0,01 и 0,02 (по 1 табл. 1-2 раза в день)

Lisinoprilum

Ингибиторы АПФ, препятствуя образованию ангиотензина-II, уменьшают миогенный тонус сосудов и объем циркулирующей плазмы, снижают не только диастолическое, но и систолическое АД. Увеличивают почечный кровоток и фильтрацию Na⁺, уменьшают реабсорбцию Na⁺ в канальцах, усиливая выведение солей Na с мочой. Кроме этого, они препятствуют разрушению брадикинина (АПФ разрушает его до неактивных «малых пептидов»).

Каптоприл хорошо всасывается в ЖКТ. Его гипотензивный эффект развивается через 30-60 мин. и сохраняется 6-8 часов. Эналаприл действует аналогично, но более активен и не вызывает агранулоцитоза. Однако эналаприл обладает ототоксическим действием и может вызвать частичную потерю слуха. Накопление брадикинина в легких может вызывать навязчивый кашель.

Блокатор ангиотензиновых-1 рецепторов

Стандартный суффикс МНН блокаторов AT-рецепторов – сартан.

Losartanum

Irbesartanum

Блокаторы ангиотензиновых (АТ₁) рецепторов вызывают такие же эффекты как и ингибиторы АПФ. В связи с тем, что не возникает накопления брадикинина, отсутствует побочный эффект в виде сухого кашля. Снижают САД. При регулярном приеме могут кумулировать, антигипертензивное действие сохраняется до 24 часов, хотя период полувыведения не превышает 2-х часов.

Средства, снижающие САД преимущественно уменьшая МОК

Бета-адреноблокаторы (см. соответствующий раздел адренонегативных средств)

Anaprilinum

Metoprololum. Применяют в таблетках по 0,05 и 0,1 (2-3 раза в день).

Talinololum

Atenololum

Nebivololum

Салуретики

Hydrochlorothiazidum. Применяют таблетки по 0,025 и 0,1 (1 раз в день утром).

Furosemidum. Применяют таблетки по 0,04 (1-2 раза в первой половине дня).

Spirolactonum

Вызываемое салуретиками уменьшение объема внеклеточной жидкости и циркулирующей плазмы, снижает МОК. Это действие преходяще, но при длительном введении небольших доз начинает снижаться ОПС и параллельно с ним уменьшается САД. Снижение ОПС обусловлено удалением ионов натрия из организма, понижением внеклеточной их концентрацию. Это облегчает работу Na-K-насоса и снижает концентрацию натрия внутри ГМК сосудов, что сопровождается увеличением мембранного потенциала (гиперполяризацией) ГМК и делает их менее чувствительными к сосудосуживающим гуморальным и нервным влияниям. Салуретики усиливают эффект гипотензивных средств с иным механизмом действия.

Принципы комбинирования антигипертензивных средств

Антигипертензивный эффект любого средства со временем уменьшается. Привыкание обусловлено компенсаторной активацией симпатической нервной системы и усилением секреции ренина. Способом преодоления привыкания и основой современной фармакотерапии артериальных гипертензий является комбинированное применение антигипертензивных средств.

Рациональны лишь комбинации гипотензивных средств с разными механизмами действия. При гиперкинетической форме гипертензивной болезни часто комбинируют бета-адреноблокаторы и салуретики, снижающие МОК разными путями. Из числа веществ, снижающих ОПС, применяют комбинации нифедипина и каптоприла. Наконец, рационально использовать комбинации, блокирующие компенсаторные реакции, в которых один компонент преимущественно уменьшает МОК, а другой ОПС. Например, блокаторы кальциевых каналов и салуретики. Некоторые комбинации выпускаются в виде готовых лекарственных форм. Например, адельфан (дихлотиазид, резерпин и апрессин (дигидролазин)).

АНТИГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Гипотензия может быть обусловлена разными механизмами. Клинически различают такие формы гипотензии как острая сосудистая недостаточность (падение сосудистого тонуса) и снижение давления при шоке, обусловленное гиповолемией и снижением перфузии тканей.

Устранение сосудистой недостаточности требует сужения сосудов, что можно достичь тремя способами: активируя сосудодвигательный центр аналептиками, имитируя или усиливая влияние симпатических нервов адреномиметиками (прежде всего альфа-АМ), прямо активируя миоциты сосудов миотропными вазоконстрикторами.

Аналептики показаны лишь при сосудистой недостаточности центрального происхождения, т.е. обусловленной угнетением сосудодвигательного центра (при наркозе фторотаном, эфиром, тиопенталом-натрия, отравлении алкоголем, снотворными или при некоторых инфекционных заболеваниях (крупозная пневмония)). Аналептики неэффективны при недостаточности периферического происхождения (при передозировке ганглиоблокаторов, симпатолитиков и веществ с альфа-адреноблокирующей активностью (празозин, аминазин, дроперидол и др.) или при некоторых инфекциях (брюшной, сыпной тифы и др.)). В этом случае необходимо использовать альфа-адреномиметики или миотропные вазоконстрикторы (особенно при передозировке альфа - адреноблокаторов).

Прямым вазоконстрикторным действием обладают вазопрессин (теоретическая возможность его использования как сосудосуживающего средства практически не используется) и ангиотензин-II. Практическое применение находит не сам АТ-II, а его амид. Хотя ангиотензиамид расщепляется эндопептидазами тканей медленнее, чем АТ-II, его вводят внутривенно капельно, подбирая скорость введения достаточную для поддержания САД на необходимом уровне. Основное применение миотропные вазоконстрикторы находят при лечении острой сосудистой недостаточности (коллапса).

Снижение САД при шоке не является показанием для применения вазопрессоров. В ряде случаев при геморрагическом, травматическом и ожоговом шоках они даже противопоказаны. Основным путем борьбы с гипотензией является компенсация гиповолемии с помощью плазмозамещающих растворов. Второе направление – понижение проницаемости капилляров с помощью глюкокортикоидов, что препятствует уменьшению ОЦП. При кардиогенном шоке необходимы средства, повышающие силу сердечных сокращений (дофамин).

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Средства, применяемые для устранения или профилактики гипоксии миокарда и вызванных ею приступов стенокардии.

Желательной цели (устранения гипоксии миокарда) достигают путем расширения коронарных артерий и увеличения притока кислорода или уменьшая потребность сердца в кислороде (снижая выполняемую сердцем работу).

Для устранения (купирования) приступов стенокардии применяются только быстродействующие средства. Те средства, действие которых развивается медленно, но продолжается несколько часов, используют для профилактики стенокардии и инфаркта миокарда.

Средства и классификация

Коронародилататоры рефлекторного действия

Validolum. Жидкость, выпускаемая в таблетках по 0,06, капсулах по 0,05 или флаконах по 5 мл для применения под язык.

Средства понижающие потребность миокарда в кислороде (бета-адреноблокаторы)

Anaprilinum

Metoprololum. Применяют в таблетках по 0,05 и 0,1 (2-3 раза в день)

Talinololum

Atenololum

Средства, расширяющие коронарные артерии и понижающие потребность миокарда в кислороде

Нитраты и другие донаторы оксида азота

Nitroglycerinum. Выпускается в таблетках по 0,0005, спиртовом и масляном 1 % растворе для сублингвального применения. Есть и другие формы выпуска.

«Sustac-forte»

Nitrosorbidum (Isosorbidi dinitras)

Trinitrolong

Molsidominum

Блокаторы медленных Ca-каналов

Verapamilum. Применяют таблетки по 0,04 и 0,08 (0,04-0,08 3 раза в день).

Nifedipinum

Amlodipinum

Раздражающее средство, валидол, рефлекторно с холодовых рецепторов слизистой рта расширяет коронарные сосуды. Быстро развивающее (2-5 мин), но непродолжительное (до 20 мин) действие делает его пригодным только для купирования приступов. Вещество слабое и не надежное. Избирательные коронаролитики миотропного действия дипиридамол и карбокромен оказались клинически не очень эффективными.

Бета-адреноблокаторы, устраняя стимулирующее действие симпатических нервов на сердце, уменьшают частоту, силу сердечных сокращений и выполняемую сердцем работу. Но коронарный кровоток не только не увеличивается, но может даже снижаться из-за сужения коронаров. Применяются для профилактики приступов, особенно при стенокардии напряжения.

Нитраты представлены нитроглицерином (эфир азотной кислоты и глицерина). Нитраты, взаимодействуя с тиоловыми ферментами и соединениями, образуют нитрозотиолы, высвобождающие оксид азота, эндотелиальный релаксирующий фактор, что обеспечивает их миотропную спазмолитическую активность, особенно выраженную в отношении вен (считают, что в них выше активность ферментов, способствующих высвобождению из нитроглицерина NO). NO стимулирует гуанилатциклазу; образующийся цГМФ активирует протеинкиназу G. Протеинкиназа G способствует фосфорилированию белков (фосфоламбана в мембране саркоплазматического ретикулума и фосфатазы легких цепей миозина), что сопровождается усилением связывания ионов Ca²⁺ в ретикулуме и уменьшением взаимодействия миозина с актином. Это обеспечивает расслабление гладких мышц и расширение сосудов. Расширение коронарных сосудов увеличивает коронарный кровоток. Расширение вен большого круга кровообращения уменьшает венозный возврат, наполнение кровью полостей сердца, преднагрузку на миокард. Снижается конечно - диастолическое давление в желудочках сердца, сдавление сосудов в толще стенки и усиливает коронарный кровоток, особенно в подэндокардиальном слое миокарда (хуже всего кровоснабжаемой зоне). Расширение артериол большого круга кровообращения снижает ОПС, преднагрузку на миокард. Это обеспечивает опорожнение полостей сердца в систоле при меньшем напряжении миокарда и снижает потребность в кислороде. При сублингвальном применении эффект нитроглицерина развивается в первые минуты (до 5) и продолжается 30-40 мин., что позволяет использовать его для купирования приступов стенокардии (при любых клинических формах).

Кратковременность высоко эффективного антиангинального действия нитроглицерина побудила разработку лекарственных форм, из ко-

торых нитроглицерин постепенно и длительно всасывается, поддерживая необходимый уровень в крови в течение нескольких часов. К ним относятся таблетки «Сустак» и «Нитронг», пленки «Тринитролонг». «Сустак» – двухслойная таблетка для приема внутрь. Наружный слой растворяется в желудочном соке, содержащийся в нем нитроглицерин обеспечивает эффект через 10-15 мин. Из внутреннего слоя нитроглицерин освобождается медленно и обеспечивает действие продолжительностью 4-6 час. Такую же быстроту и продолжительность действия обеспечивают полимерные пленки «Тринитролонг», пропитанные нитроглицерином и помещаемые на десне. Таблетки «Нитронг» назначают внутрь. Действие развивается через 2-3 часа, продолжаясь 8-12 часов. Нитронг применяют при хронической коронарной недостаточности, он не пригоден для купирования приступов. По тем же показаниям используется нитросорбид — динитрат D-сорбида (моносахарид).

Молсидомин улучшает коллатеральный кровоток, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Как мощный венодилататор, уменьшает венозный возврат крови к сердцу, что снижает ударный и минутный объем кровотока, т.е. преднагрузку и выполняемую сердцем работу. При сублингвальном введении эффект молсидомина развивается через 10 минут, а продолжительность действия 6-8 часов. Его часто комбинируют с бета-адреноблокаторами.

Частым осложнением применения нитратов является головная боль, связанная с расширением сосудов мозга (особенно венозных), реже наблюдается гипотензия и вызываемая ею рефлекторная тахикардия. Головные боли после приема препаратов нитроглицерина не являются противопоказаниями к его применению, т. к. через 1-2 недели систематического их употребления исчезают (феномен привыкания). Привыкание к нитратам связывают с истощением запаса тиоловых соединений (например, глутатиона). К нитропруссиду, высвобождающему оксид азота без образования нитрозотиолов, толерантность не развивается.

Блокаторы п/з Са-каналов (верапамил; нифедипин) расслабляют гладкие мышцы коронарных артерий, что увеличивает объемную скорость коронарного кровотока. Расширение артериальных сосудов большого круга кровообращения и снижение ОПС уменьшают постнагрузку на сердце. Снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в миокардиоцитах ведет к уменьшению силы сокращений сердца, что также понижает потребность миокарда в кислороде. Верапамил внутрь используют для профилактики приступов стенокардии курсами от 2 до 6 недель, назначая ежедневно 3-4 раза. Внутривенно его вводят для купирования приступов стенокардии.

ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Средства, используемые для профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений (ишемических поражений миокарда, мозга, почек и др. органов).

Развитие атеросклероза связывают с проникновением атерогенных липопротеинов (липопротеинов низкой плотности ЛПНП, содержащих апопротеин В-100) в стенку сосудов, задержкой в интиме сосудов (апопротеин В-100 обладает аффинитетом к гликоаминогликанам интимы) и поглощением макрофагами с помощью рецепторов ЛПНП. Этот процесс ограничен обратной отрицательной связью (прекращение синтеза рецепторов ЛПНП). При изменении химической структуры ЛПНП (например, окислении), рецепторы ЛПНП «не узнают» их. Но макрофаги поглощают такие ЛПНП через скавенджер-рецепторы без ограничения (отрицательная связь отсутствует), увеличиваются в размерах и превращаются в «пенистые клетки», которые гибнут, а высвобождаемые холестерин и триглицериды участвуют в образовании атеросклеротической бляшки. ЛПВП (липопротеины высокой плотности) противодействуют развитию атеросклероза: в связи с малыми размерами легко проникают через неповрежденный эндотелий, не задерживаются в интиме сосудов (не содержат апопротеин В-100), поглощают избыток холестерина и удаляют его из интимы сосудов. Холестерин ЛПВП утилизируется печенью.

Основные направления, позволяющие уменьшить повреждение сосудов: снижение концентрации в крови атерогенных липопротеинов и, следовательно, их отложения в стенке сосудов с помощью гиполипидемических средств, уменьшение вероятности повреждения сосудистой стенки с помощью антиоксидантов, ангиопротекторов и антиагрегантов, что способствуют замедлению роста бляшек.

Средства и классификация

Гиполипидемические средства

Lovastatinum. Применяют в таблетках по 0,02 и 0,04 (по 1 таблетке после ужина)

Colestipolum

Gemfibrozilum

Phenofibratum

Acidum nicotinicum. Применяют внутрь в порошках (по 0,5 – 1,0 3-4 раза в день).

Антиоксиданты

Acidum ascorbinicum. Применяют в табл. по 0,025 и 0,1 (по 1 табл. 3-5 раз в день).

Tocopheroli acetat

Mexidolum

Ангиопротекторы (эндотелиотропные средства)

Parmidinum

Антиагреганты

Acidum acetylsalicylicum. Выпускают в таблетках по 0,25 и 0,5 (применяют примерно по 0,1 1 раз в день).

Гиполипидемические средства – вещества, понижающие концентрацию в крови атерогенных липопротеинов (низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), богатые холестерином). Колестипол - анионообменная смола, связывающая в кишечнике холестерин и желчные кислоты (секвестранты) и способствующая их выведению из организма. Это приводит к усилению синтеза желчных кислот, а, следовательно, повышению потребления холестерина гепатоцитами и уменьшению синтеза ЛПОНП.

Ловастатин (представитель группы статинов: аторвастатин, мевастатин, росувастатин и симвастатин и др.) угнетает активность фермента 3-окси-3-метил- глутарил-КоА-редуктазы и угнетает синтез холестерина на стадии образования мевалоновой кислоты. В итоге нарушается образование в печени ЛПОНП с последующим снижением содержания в крови ЛПНП. Характерный побочный эффект — миопатия, которая проявляется болями в мышцах конечностей. Статины нельзя комбинировать с фибратами, которые также вызывают сходную миопатию.

Гемфиброзил (а также относящиеся к группе фибратов клофибрат, фенофибрат и др.) стимулируют ядерные рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (альфа-типа), что вызывает повышение активности липопротеинлипазы эндотелия сосудов и синтеза апобелков антиатерогенных ЛПВП. Это сопровождается усилением катаболизма ЛПОНП и переносом части холестерина в печень. Клофибрат усиливает секрецию холестерина в желчь и это может привести к образованию желчных камней в желчном пузыре и желчевыводящих протоках.

Никотиновая кислота в больших дозах (3,0 / сутки) угнетает процесс липолиза в адипоцитах, что уменьшает поступление свободных жирных кислот в плазму крови, в гепатоциты и угнетает синтез ЛПОНП. Никотиновая кислота угнетает катаболизм ЛПВП и увеличивает их количество в плазме крови.

Большинство гиполипидемических средств при длительном приеме вызывают компенсаторное увеличение количества рецепторов ЛПНП, что приводит к более интенсивному захвату их клетками, удалению из плазмы крови и катаболизму. Они также способствуют повышению в крови концентрации ЛПВП, которые транспортируют избыточный холестерин из тканей в печень с последующим превращением его в желчные кислоты.

Так как, гипотетически, проникновение атерогенных липопротеидов в интиму сосудов происходит в местах повреждения эндотелия, которое связывают со свободнорадикальным окислением жиров, для его предотвращения применяют антиоксиданты – «тушители» свободных радикалов и перекисного окисления липидов. Для этого используют ви-

тамины группы Р (Rutinum, Quercetinum) и аскорбиновую кислоту. Природными антиоксидантами являются токоферолы. Связывая свободные радикалы, токоферолы обрывают аутокаталитический процесс перекисного окисления липидов и препятствуют повреждению клеточных мембран. Аналогичными свойствами обладают синтетические антиоксиданты, например, мексидол.

Пармидин, антагонист брадикинина, уменьшает отек и снижает проницаемость эндотелия для атерогенных липопротеинов. Также способствует регенерации эластических и мышечных волокон в местах отложения в стенке сосудов холестерина, улучшает микроциркуляцию в сосудистой стенке, препятствует агрегации тромбоцитов. Известно, что перекиси липидов ингибируют простаглицлинсинтазу и активируют агрегацию тромбоцитов. Агрегация сопровождается высвобождением веществ (фактора активации тромбоцитов), способствующих образованию атероматозных бляшек. Это оправдывает применение и других антиагрегантов.

СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРFUЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ОРГАНОВ

Гибель клеток, лишенных адекватного снабжения кислородом, обусловлена нехваткой энергии, потерей ионных трансмембранных градиентов, деполяризацией цитоплазматических мембран, повышением их ионной проводимости, вхождением из внеклеточного пространства большого количества ионов натрия (и набуханием клеток), кальция с активацией внутриклеточных ферментов (протеаз и фосфолипаз), разрушающих клеточные структуры.

Терапия, направленная на предотвращение гибели клеток (некроза) может осуществляться на органно-клеточном и клеточно-субклеточном уровне.

Органно-клеточный уровень:

Восстановление кровотока в очагах ишемии с помощью фибринолитиков и препятствование роста тромба с помощью антикоагулянтов.

Расширение сосудов, например, миотропными спазмолитиками, антагонистами кальция.

Уменьшение отека мозга с помощью средств дегидратации - быстродействующих мощных петлевых салуретиков - фуросемид и осмотических диуретиков - маннит.

Клеточно-субклеточный уровень:

Оптимизация энергообразования веществами, увеличивающими образование АТФ не за счет окисления свободных жирных кислот, а в результате использования глюкозы как более продуктивного источника энергии. К ним относят триметазидин, ингибирующий бета-окисление

жирных кислот, и милдронат, уменьшающий транспорт этих кислот в митохондриях в результате ингибции фермента *i*-бутиробетаингидроксилазы. В эксперименте профилактическое длительное введение милдроната предупреждает вызываемое изадринном нарушение метаболизма миокарда и повреждение клеток сердца. Сходными свойствами в отношении мозга обладают ноотропы.

Уменьшение повышенной ионной проводимости цитоплазматических мембран достигается использованием блокаторов потенциалозависимых ионных каналов. Блокаторы потенциалозависимых Na^+ -каналов и вещества, ускоряющие их инактивацию, уменьшают перегрузку клеток Na^+ , что способствует сохранению в клетках АТФ и препятствует реверсии работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. Для этой цели могут быть использованы лидокаин гидрохлорид и мексилетин.

Блокаторы п/з Ca^{2+} -каналов уменьшают поступление Ca^{2+} из внеклеточной жидкости в цитоплазму миокардиоцитов и нейронов и уменьшение высвобождения Ca^{2+} из цистерн сарко- и эндоплазматического ретикула. Уменьшение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ослабляет Ca^{2+} -зависимые процессы повреждения клеток. Такими свойствами обладает верапамил, блокирующий в используемых дозах не только кальциевые, но и п/з Na^+ -каналы. Верапамил плохо проникает через ГЭБ. Поэтому для лечения ишемического инсульта необходимы липофильные блокаторы п/з Ca^{2+} -каналов, способные проникать через ГЭБ и накапливаться в мозге. Такими свойствами обладает структурный аналог нифедипина нимодипин. Показано также применение других средств, расширяющих сосуды мозга (винпоцетин и др.). Винпоцетин обладает прямым релаксирующим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов преимущественно головного мозга в результате накопления цАМФ (угнетение ФДЭ).

Предотвращение свободнорадикального повреждения клеточных мембран. Для уменьшения реперфузионных повреждений клеточных мембран, в основе которых лежат процессы перекисного окисления липидов, используют препараты антиоксидантов (токоферол, аскорбиновую кислоту, глутатион).

Nimodipinum
Vinpocetinum
Mildronatum
Trimetazidinum

СЕРДЕЧНЫЕ СРЕДСТВА

Средства, увеличивающие минутный объем крови (МОК), прямо действуя на сердечную мышцу и повышая ее сократимость. Делятся на кардиотонические, увеличивающие МОК, не увеличивая частоты сердечных сокращений

и потребления кислорода сердечной мышцей, и кардиостимулирующие, увеличивающие МОК, повышая частоту сокращений, энергообразование и потребление кислорода сердцем (некоторые учебники распространяют термин кардиотонические средства на все сердечные).

Кардиотонические средства включают сердечные гликозиды и негликозидные кардиотоники.

Сердечные гликозиды (СГ)

Сердечными называют гликозиды (т.е. соединения сахаров с др. молекулами), обладающие кардиотонической активностью. Как все гликозиды, распадаются при гидролизе на сахарную (гликон) и несахарную (генин) часть. Гликоном могут быть моно-, ди-, и трисахара. Генин СГ имеет стероидную структуру (производное циклопентанпергидрофенантрена), 17-я позиция которой замещена ненасыщенным лактонным (5-ти или 6-ти членным) кольцом. Генин является носителем кардиотонической активности. Сахарная часть молекулы гликозида усиливает кардиотоническую активность генина и в значительной степени определяет фармакокинетику сердечного гликозида. Основным источником СГ являются гликозидоносные растения.

Средства и классификация

Гликозиды пурпурной наперстянки (*Digitalis purpurea*)

Digitoxinum

Гликозиды шерстистой наперстянки (*Digitalis lanata*)

Digoxinum. Выпускают в таблетках по 0,00025 и 0,025 % растворе в ампулах по 1 мл. Ампульный раствор вводят в/в медленно, предварительно разведя в 10-20 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы.

Гликозиды строфанта (*Strophanthus Kombe*) и майского ландыша (*Convallaria majalis*)

Strophanthinum (Oubainum). 0,025 и 0,05 % раствор в ампулах по 1 мл, который вводят в/в, как дигоксин.

Corglyconum

Гликозидосодержащие препараты, из адониса (*Adonis vernalis*) и желтушника (*Erysimum diffusum*)

Adonisidum Новогаленовый препарат из травы горицвета весеннего. Выпускается во флаконах по 15 мл, назначается внутрь по 15-30 капель на прием 3-4 раза в день.

Cardiovalenum Комбинированный препарат, содержащий сок желтушника, адонизид, камфору, экстракт валерианы и бессмертника. Выпускается и назначается как адонизид.

Основное действие гликозидов направлено на сердце и почки. Действуя на сердце, гликозиды в терапевтических дозах повышают силу сокращений (положительное инотропное, "систолическое" действие), понижают частоту сокращений (отрицательный хронотропный эффект), уменьшают скорость проведения (отрицательный дромotropный эффект).

Инотропное действие обусловлено прямым влиянием СГ на мышечные клетки сердца. В терапевтических концентрациях СГ на 40-50 % ингибируют Na,K-АТФазу. Откачивание ионов Na из клетки снижается, уменьшается трансмембранный градиент ионов натрия. Это изменяет направление обмена ионов диффузионным Na,Ca - обменником сарколеммы. Внутриклеточный натрий начинает обмениваться на внеклеточный кальций. Поступающие в миокардиоциты ионы Ca накапливаются в СПР. СГ фиксируются на хемочувствительных Ca-каналах цистерн СПР, повышая их чувствительность к ионам Ca, поступающим через п/з Ca-каналы сарколеммы в систолу. В результате Ca-каналы СПР открываются чаще, большее количество ионов Ca выходит из цистерн СПР в саркоплазму и быстрее создается инактивирующая тропонин (т.е. активирующая актин - миозиновое взаимодействие) концентрация ионов Ca. Облегчается и ускоряется взаимодействие актина и миозина в миокардиоцитах, что проявляется увеличением развиваемого сердечной мышцей напряжения и скорости его развития.

Уменьшение ЧСС вызывается рефлекторным повышением тонуса центров блуждающего нерва. Гликозиды повышают возбудимость барорецепторов дуги аорты и каротидного клубочка, а также чувствительность межмышечных механорецепторов сердца к сдавлению их при систоле (аорто - кардиальный, сино-кардиальный и кардио-кардиальный рефлекс). Уменьшение частоты сокращений увеличивает диастолическую паузу и наполнение полостей сердца, от которого зависит ударный объем. Возбуждение центров блуждающих нервов объясняет также угнетающее влияние СГ на атриовентрикулярную проводимость. Возбудимость сердца при воздействии терапевтических доз изменяется не закономерно: она может несколько возрасти или снижаться.

Определенное значение имеет также способность СГ устранять венозный застой и снижать центральное венозное давление, что делает невозможным учащение сердечного ритма в результате рефлекса Бейнбриджа с устьев полых вен. Тонус артериальных сосудов гликозиды повышают только в токсических дозах; лишь гликозиды наперстянки в терапевтических дозах могут сужать венечные сосуды сердца.

Влияние СГ на функцию других органов и систем, как правило, является следствием вызываемого ими увеличения МОК. Это способствует повышению САД, особенно если оно было сниженным. СГ увеличивают диурез. В основном оно обусловлено увеличением МОК, что устраняет гипоксию почек и выброс ренина юкстагломерулярными клетками. Поскольку мочегонный эффект СГ часто выявляется раньше, чем влияние на сердце и

МОК, возможно, что он обусловлен также прямым их действием на почки. СГ угнетают Na,K-АТФазу базальной мембраны эпителиальных клеток почечных канальцев, что сопровождается понижением реабсорбции ионов Na.

СГ разных растений различаются фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Систолическое действие дигитоксина не самое сильное, но отрицательное хронотропное и мочегонное выражены сильнее, чем у других СГ. Наиболее сильное инотропное действие у строфантина. Дигитоксин лучше всех (95 %) всасывается в ЖКТ, но действие развивается через 12-24 часа, поскольку легко адсорбируется белками плазмы крови. Почками почти не выводится, т.к. связан с белками плазмы. Основная часть его выводится с желчью в кишечник, где снова всасывается почти полностью (гепато-энтеральная циркуляция). Поэтому за сутки элиминирует не более 10 % введенной дозы и действие после отмены) продолжается 7-14 дней. Дигитоксин легко кумулирует, что создает опасность его передозировки. Поэтому дигитоксин назначается в два этапа: вначале сравнительно большие дозы (период насыщения, чаще 2-5 дней), а затем переходят на умеренные поддерживающие дозы.

Дигоксин всасывается в ЖКТ хуже, чем дигитоксин (70 %). При введении внутрь действие наступает через 1,5-2 час, достигая максимума через 6-8 часов. При в/в введении признаки действия дигоксина наблюдаются через 20-30 минут, максимальный эффект через 2-4 часа. Выводится дигоксин преимущественно с желчью, но так как в ЖКТ всасывается не полностью, то за сутки элиминирует примерно 30 % введенной дозы, а продолжительность действия дигоксина составляет 36-40 часов. Насыщающая доза дигоксина - 15 мкг/кг массы тела, т.е. примерно 1 мг, т.е. 4 таблетки по 0,25 мг в сутки для пациента весом 70 кг. Поддерживающая доза, если ее вводить через каждые 40 часов ($t_{1/2}$ дигоксина), должна составлять 0,5 мг, а суточная поддерживающая доза ($0,5 \cdot 24$): $40 = 0,3$ мг (практически одна таблетка, содержащая 0,25 мг).

Строфантин из ЖКТ практически не всасывается (5 %). Его вводят исключительно внутривенно. Белками плазмы адсорбируется слабо и действие его развивается через 7-10 минут, достигая максимума через 1,5-2 часа. Выделяется отчасти почками, но главным образом с желчью в кишечник. Поскольку выведенный в кишечник строфантин не всасывается, за сутки выделяется не менее 70 % введенной дозы и продолжительность действия составляет 16-18 часов. Строфантин кумулирует значительно слабее, чем гликозиды наперстянок.

Гликозиды адониса и желтушника, хорошо всасываются в ЖКТ. Действие их развивается через 40-100 минут, но продолжается 6-7 часов, т.к. эти гликозиды быстро метаболизируются в печени и выводятся почками.

СГ показаны для лечения различных форм сердечной недостаточности, т.е. такой формы патологии, когда из-за понижения силы сердечных сокращений понижается МОК. Различают две патогенетических формы

сердечной недостаточности: от перегрузки – гипертрофированного сердца (понижается способность использовать энергию для сокращения) и от повреждения – миокардиального типа (понижается способность генерировать энергию). Так как СГ улучшают кальциевый механизм актомиозинового взаимодействия и утилизацию запасенной в форме АТФ энергии, то эффективны при «недостаточности от перегрузки». Но их можно использовать и при недостаточности от повреждения, поскольку они не истощают энергетических запасов миокарда.

Гликозиды, выпускаемые в инъекционной форме (строфантин, дигоксин, коргликон), применяют, прежде всего, при острой левожелудочковой недостаточности, хотя возможно их назначение и при других формах. Пероральные формы (дигоксин и дигитоксин) используют исключительно при хронических формах сердечной недостаточности. Дигитоксин показан при хронической правожелудочковой недостаточности с выраженной тахикардией и отеками тела. Препараты адониса и желтушника, ввиду отсутствия кумуляции и невысокой кардиотонической активности, применяются амбулаторно для поддерживающего лечения сердечной недостаточности.

СГ, улучшая качество жизни при хронической сердечной недостаточности, не увеличивают продолжительности жизни больных. Поэтому при лечении этой формы патологии наряду с СГ, рекомендуется уменьшение нагрузки на сердца, с помощью мочегонных, ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента и других средств, снижающих ОЦК, ОПС и САД. Уменьшение сердечного выброса компенсаторно усиливает активность симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, что вызывает функциональные и структурные изменения миокарда («ремоделирование») и прогрессирование сердечной недостаточности. Систематическое применение β -адреноблокаторов улучшает состояние больных и снижает смертность (несмотря на снижение ими работы сердца). По-видимому, это связано с уменьшением чрезмерных влияний симпатической нервной системы и РАС на сердце и ослаблением ремоделирования.

Токсическое действие СГ проявляется нарушением ритма сердечных сокращений (атрио-вентрикулярная блокада, экстрасистолы, вплоть до мерцания желудочков, являющейся частой причиной смерти при передозировке этих средств). Сердечным аритмиям нередко предшествуют или сопутствуют тошнота и рвота (обусловлены возбуждением триггерной зоны рвотного центра), тахикардия, мышечная слабость, нарушение зрения. Для лечения аритмий, вызываемых токсическими дозами СГ, используют противоаритмические средства, особенно соли калия, хелаторы ионов кальция (трилон Б) и унитиол.

Негликозидные кардиотоники

К группе негликозидных сердечных средств относят некоторые ингибиторы фосфодиэстеразы-III (амринон, милринон), сенсibilизаторы миофиламентов к ионам Ca (левосибендан, сульмазол). При острой недостаточности сердца у детей в качестве негликозидного кардиотоника иногда используют глюкагон. Как кардиотоник может использоваться дофамин в малых дозах (2-5 мкг/кг/мин). Активируя альфа₁-адренорецепторы желудочков сердца, он увеличивает МОК, без повышения частоты и потребности в кислороде, со снижением ОПС, что делает его средством выбора при острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда и других неотложных состояниях.

Кардиостимулирующие средства

Они представлены адреномиметиками и метилксантинами.

Адреномиметики

Adrenalinum hydrochloridum. Применяют в 0,1 % растворе в ампулах по 1 мл (п/к, в/м или в/в при необходимости).

Dobutaminum

Dofamini hydrochloridum (в больших дозах)

Метилксантины

Coffeinum-natrii benzoas. Применяют преимущественно 10 % и 20 % раствор в ампулах по 1 и 2 мл (п/к или в/в при необходимости).

Euphyllinum. Применяют таблетки по 0,15 (1-3 раза в день) и 24 % раствор по 1 мл (в/м при необходимости) или 2,4 % раствор в ампулах по 10 мл (в/в при необходимости).

В основе механизма инотропного действия кардиостимуляторов лежит повышение концентрации цАМФ в миокардиоцитах. Адреномиметики вызывают это, активируя бета-адренорецепторы и стимулируя АЦ, а метилксантины — блокируя фосфодиэстеразы (I и II). цАМФ через протеинкиназы фосфорилирует кальциевые п/з каналы цитоплазматической мембраны, повышая их проводимость, и устраняет дефицит энергообразования, оптимизируют синтез АТФ (протеинкиназы фосфорилируют фосфоорилазу и липазу и усиливают энергообразование).

Кардиостимуляторы, как правило, повышают частоту сердечных сокращений (адреналин, изадрин). Добутамин - бета₁-адреномиметик, повышает силу сердечных сокращений в большей степени, чем частоту. Кофеин возбуждает центр блуждающих нервов, но в больших дозах за счет прямого действия на ведущие узлы миокарда повышает их возбудимость.

Кардиостимулирующие средства мало эффективны при недостаточности от «перегрузки» (особенно при хронических формах), но эффективны при недостаточности от повреждения (но не при инфаркте, т.к. повышают потребность сердца в кислороде). Способность кардиостимуляторов усили-

вать энергообразование в сердечной мышце имеет, по-видимому, существенное значение при этой патогенетической форме сердечной недостаточности, поскольку повреждение митохондрий сопровождается дефицитом энергообразования в миокардиоцитах. Добутамин используется для кратковременного усиления сокращений миокарда при угрозе острой сердечной недостаточности, в том числе при операциях на сердце.

Принципы лечения сердечной недостаточности

Для устранения сердечной недостаточности - формы патологии, при которой из-за снижения силы сокращений сердце снижается насосная функция, понижается МОК используются два основных направления: повышение силы сердечных сокращений с помощью сердечных средств или уменьшение нагрузки на миокард (для уменьшения преднагрузки ОЦК используют салуретики, для уменьшений постнагрузки ОПС - сосудорасширяющие средства разных типов, особенно ингибиторы РАС). Лечение сердечной недостаточности включает воздействие не только на актуальное состояние, но и на процесс ее прогрессирования. Он обусловлен гомеостатическими реакциями организма, в частности активацией симпато-адреналовой и ренин-ангиотензинной систем. Они вызывают ремоделирование миокарда (изменение его геометрических параметров, апоптоз миокардиоцитов, пролиферацию соединительной ткани и т.п.). Для противодействия этому процессу используют бета-адреноблокаторы и ингибиторы РАС.

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Средства, нормализующие частоту и последовательность сокращений сердца, прямо или косвенно воздействуя на возбудимость, автоматизм, проводимость сердца.

Различают тахиаритмии, характеризующиеся повышением автоматизма, возбудимости и/или проводимости, и брадиаритмии, при которых эти функции понижаются. Автоматизм, возбудимость, проводимость характеризуют электрические процессы мембран клеток. Возбудимость определяется разностью МПП (создаваемого в основном трансмембранным градиентом калия) и КУД, а также продолжительностью рефрактерности, зависящей от скорости реполяризации (выхода калия из клетки через п/з и кальций активируемые калиевые каналы). Автоматизм создается спонтанной диастолической деполяризацией, связанной с медленным током ионов натрия и кальция внутрь клеток. Принципиальное значение, вероятно, имеют особые катионные каналы HCN, активируемые гиперполяризацией и модулируемые цАМФ. Скорость проведения пропорцио-

нальна крутизне переднего фронта ПД. Предполагается, что наджелудочковые тахикардии возникают в результате возникновения эктопических очагов деполяризационной природы. При низкой абсолютной величине трансмембранного потенциала быстрые натриевые п/з каналы спонтанно инактивируются и входящий ток создается главным образом ионами кальция. Возникновение желудочковых тахикардий связывают с механизмом повторного вхождения возбуждения (re-entry). В этом случае натрий сохраняет значение как основной катион входящего тока. Автоматизм, возбудимость и проводимость, таким образом, зависят от ионных градиентов и ионной проводимости мембраны и для воздействия на них есть три основных способа: прямое воздействие на ионную проводимость с помощью мембранодепрессоров (модуляторов ионных каналов), изменение влияния вегетативных нервов на сердце (модуляторами рецепторов медиаторов) и изменение электролитного состава миокарда и крови (модуляция работы ионных насосов). Все три направления используют при лечении тахикардий. При брадикардиях используют лишь изменение влияния вегетативных нервов.

Мембранодепрессоры

Средства, которые, прямо действуя на мышечные клетки сердца, уменьшают проницаемость их цитоплазматических мембран для ионов Na^+ , Ca^{2+} , K^+ .

Учитывая степень избирательности действия, можно выделить 4 подвида мембранодепрессоров.

Мембранодепрессоры неизбирательного действия

Chinidini sulfas

Novocainamidum (Procainamidum). Выпускают в таблетках по 0,25 и 0,5 (по 1-2 таблетки до 6 раз в сутки) и 10 % растворе в ампулах по 5 мл (в/в или в/м при тахикардии).

Aetmozinum (Moracizini hydrochloridum)

Мембранодепрессоры, действующие преимущественно на натриевые каналы

Lidocaini hydrochloridum. Выпускают 1 % раствор в ампулах по 10 и 20 мл, 2 % по 2 и 10 мл (в/в или в/м при желудочковой тахикардии).

Mexiletinum

Dipheninum (Phenytoinum)

Мембранодепрессоры, действующие преимущественно на кальциевые каналы

Verapamilum. Выпускают в таблетках по 0,04 и 0,08 (3-4 раза в день) и 0,25 % растворе в ампулах по 2 мл (в/в при наджелудочковой тахикардии).

Мембранодепрессоры, действующие преимущественно на калиевые каналы

Amiodaronum

Хинидин и подобные ему вещества (новокаинамид, этмозин и др.) затрудняют вход ионов Na и Ca внутрь миокардиоцитов и выход ионов K. Последнее замедляет реполяризацию миокардиоцитов, увеличивая эффективный рефрактерный период сердечной мышцы и снижая ее возбудимость, а косвенно и автоматизм. Понижение Na-проводимости мембран клеток миокарда снижает проведение импульса в желудочках. Таким образом, прямое влияние этих веществ на сердечную мышцу сопровождается угнетением автоматизма, проводимости и возбудимости. Уменьшая поток входящих в миокардиоциты ионов Ca, все эти вещества уменьшают сократимость миокарда (сильнее хинидин, слабее этмозин), что ограничивает их применение при тахиаритмиях, сопутствующих сердечной недостаточности. Хинидин и новокаинамид обладают миотропной сосудорасширяющей активностью, понижают ОПС и САД. После внутривенного или даже внутримышечного введения новокаинамида могут наблюдаться коллаптоидные реакции.

Действие хинидина продолжается до 6-8 часов, а новокаинамида - 3-4 часа. При длительном применении последний может вызывать агранулоцитоз и аллергические реакции. Хинидин обладает малой шириотой терапевтического действия и назначать его предпочтительнее под контролем концентрации в крови.

Лидокаин, мексилетин и дифенин угнетают натриевую проводимость мышечных клеток сердца и повышают порог возбудимости т.е. сдвигают КУД в сторону нуля. При этом подавляется возбудимость эктопических очагов генерации ПД. При внутривенном введении действие лидокаина развивается через 3-5 мин., продолжается не более 20 мин. (био-трансформируется в печени). Дифенин и мексилетин в отличие от лидокаина могут применяться внутрь. Действие дифенина развивается медленно, т.к. он всасывается в ЖКТ не полностью и до 90 % его адсорбируется белками крови. Существенно, что лидокаин, дифенин и мексилетин не угнетают сократительной функции сердца.

В качестве противоритмического средства используют блокатор п/з "медленных" Ca-каналов верапамил. Он угнетает входящий в миокардиоциты медленный Ca-ток. В результате замедляется диастолическая деполяризация, автоматизм (преимущественно синусного узла), проводимость (преимущественно в атрио - вентрикулярном узле). Верапамил понижает функцию активируемых ионами Ca^{2+} K^{+} -каналов и вторично затрудняет выход ионов K^{+} из клеток; в результате увеличивается эффективный рефрактерный период, снижается возбудимость. Его существенным недостатком при этом является способность угнетать сократительную функцию миокарда.

Амиодарон угнетает K-проводимость мембран миокардиоцитов и выход этих ионов из клеток, замедляя тем самым скорость реполяризации (удлиняя задний фронт ПД). Увеличивая продолжительность ПД и эффек-

тивного рефрактерного периода, он понижает возбудимость и автоматизм сердца. Обладает и адреноблокирующими свойствами. Снижает САД. Действие амиодарона развивается медленно, а продолжается долго. Появились вещества, блокирующие каналы, открывающиеся гиперполяризацией (ивабрадин).

Средства, изменяющие влияние вегетативной иннервации сердца

Усиление вагусных, как и ослабление симпатических влияний на сердце, ведет к увеличению мембранного потенциала (увеличению электроотрицательности) мышечных клеток, прежде всего проводящей системы. Это увеличивает диапазон между МП и порогом возбудимости, диастолическая деполяризация клеток оказывается более продолжительной и ритм сердечных сокращений замедляется. Замедляется проводимость особенно в атрио-вентрикулярном узле. Такое влияние на сердце оказывают бета – адреноблокаторы.

Угнетение автоматизма и атрио-вентрикулярной проводимости вызывают сердечные гликозиды, особенно препараты наперстянок, рефлекторно возбуждающие центры блуждающего нерва. В отличие от бета - блокаторов дигитоксин увеличивает силу сердечных сокращений и поэтому находит применение при постоянной тахиаритмической форме мерцания предсердий с явлениями сердечной недостаточности. Дигитоксин и дигоксин, замедляя атрио-вентрикулярную проводимость, уменьшают число импульсов доходящих от предсердий к желудочкам. Более продолжительная диастола при уменьшении числа сокращений желудочков обеспечивает увеличение МОК и ведет к нормализации кровообращения. Иногда препараты наперстянки комбинируют с бета-адреноблокаторами.

Особенности клинического применения антиаритмических средств

При выборе средств лечения тахиаритмических расстройств следует учитывать, что разные группы мембранодепрессоров не одинаково эффективны при аритмиях с разной локализацией очага. В связи с различием ионной природы токов в узлах с собственным автоматизмом (существенны входящие токи кальция), проводящих волокнах и сократительном миокарде (существенны входящие токи натрия), природой эктопических очагов (деполяризационной в предсердиях и обусловленной "повторным входом возбуждения" (re-entry) в желудочках) блокаторы кальциевых каналов используют только при наджелудочковых аритмиях (синусовая, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия). Мембранодепрессоры, действующие избирательно на натриевые каналы, используют при желудочко-

вых аритмиях (экстрасистолии, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция желудочков). Действие других мембранодепрессоров существенно не зависит от локализации очага. При мерцательной аритмии с целью восстановления синусового ритма или хотя бы уменьшения частоты сокращений желудочков используют метопролол, верапамил, дигоксин, хинидин.

Средства, регулирующие ионный состав крови и миокарда

Ионы калия оказывают на сердце сходное с блуждающим нервом влияние. Вводимый в/в или внутрь, калия хлорид замедляет ритм сокращений сердца, понижает возбудимость миокарда, существенно снижает проводимость. Стойкий эффект возникает, если ионы K^+ поступают внутрь миокардиоцитов, что увеличивает их МП. Это обеспечивает Na^+ K^+ -насос, сопряженный с рецепторами инсулина. Инсулин облегчает «закачивание» ионов K^+ в миокардиоциты. Введение хлорида калия с инсулином и глюкозой («поляризующая смесь», например, 4,0 KCl и 8 ЕД инсулина в 250 мл 10 % раствора глюкозы) повышает противоритмическую активность ионов К.

Наиболее эффективен калия хлорид при аритмиях, обусловленных гипокалиемией (например, при длительном лечении салуретиками) или передозировкой СГ, особенно в случаях сочетания гипокалиемии с алкалозом. При гипокалиемии на фоне ацидоза, лучше назначать органические соли калия, например, глюконаты, аспарагинаты («Panangin» и «Asparkam»), органический анион которых легко окисляется. Ионы магния, в составе этих препаратов, обладают собственной противоритмической активностью, снижая возбудимость и проводимость миокарда. Противоритмическая активность магния, вероятно, обусловлена их антагонизмом с ионами Са (ионы Са ингибируют Na^+ , K^+ -АТФазу сарколеммы и снижают внутриклеточную концентрацию K^+).

Лечение брадиаритмий

При брадиаритмиях (синусовая брадикардия, различные виды внутрисердечных блокад) применяют ЛВ, повышающие или имитирующие влияние адренергических нервов (эфедрин, изадрин), либо ЛВ, устраняющие парасимпатические влияния на сердце (атропина сульфат, метацин). Уменьшая мембранный потенциал клеток миокарда, эти ЛВ приближают МП к критическому уровню деполяризации, ускоряют диастолическую деполяризацию клеток синусного узла и проводимость.

МАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА

Средства, прямо воздействующие на сократительную активность миометрия, повышая или понижая ее.

По особенностям применения делятся на родоускоряющие, кровоостанавливающие и токолитические.

Родоускоряющие средства – вещества, усиливающие ритмические сокращения миометрия.

Oxytocinum. Ампулы по 1 мл (5 ЕД). В/м 0,5-2 ЕД каждые 30-60мин или в/в струйно или капельно.

Dinoprostum

Мощный стимулятор сократительной активности матки – гормон нейрогипофиза окситоцин. Он активирует специфические мембранные рецепторы в ГМК матки, количество которых повышается эстрогенами, увеличивая в них внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} . Частота и амплитуда сокращений беременной матки увеличивается, вялые схватки становятся более сильными, что обеспечивает продвижение плода по родовым путям. Окситоцин используются как родоускоряющие средства (ранее применяли питуитрин – вытяжку из задней доли гипофиза убойного скота, содержащую окситоцин и вазопрессин). Окситоцин вводят может быть использован также при гипотонических послеродовых маточных кровотечениях. При использовании для ускорения родов окситоцина для расширения шейки матки часто необходимо применять препараты группы атропина.

В последние годы в качестве средств родоускорения и искусственного прерывания беременности широкое применение получили простагландины. ПГФ₂ (динопрост, энзапрост Ф) усиливает ритмические сокращения как беременной так и не беременной матки, повышает тонус миометрия. Аналогично действует ПГЕ₂ (динопростон, энзапростон Е). Их действие является эстроген-независимым. Как средства родоускорения они превосходят окситоцин тем, что усиление сокращения матки ими сопровождается расслаблением шейки матки. Различаются побочные эффекты этих веществ: динопрост вызывает спазм бронхов и может повышать ОПС, тогда как динопростон понижает тонус бронхов, ОПС САД. Это позволяет использовать его у беременных с явлениями нефропатии и повышенным САД.

Маточные кровоостанавливающие средства

В эту группу входят алкалоиды спорыньи (Secale cornutum, "маточные рожки", паразитирующий на ржи грибок) эргометрин и эрготамин. Алкалоиды группы эрготоксина (сосудосуживающего и адреноблокирую-

щего действия) оказывая на матку слабое влияние. Обычно используют эргометрина малеат и эрготал (смесь фосфатов алкалоидов спорыньи).

Ergometrini maleas Применяют таблетки по 0,0002 (2-3 раза в день) и 0,02 % раствор в ампулах по 1 мл (в/м или в/в при маточном кровотечении).

Ergotalum

Эргометрин хорошо всасывается в ЖКТ, действуя быстрее других алкалоидов. При внутреннем и парентеральном введении он вызывает тоническое сокращение миометрия на несколько часов. При этом сосуды матки, находящиеся между ее мышечными волокнами, сдавливаются, что способствует образованию в них тромбов и остановке маточного кровотечения. Эргометрина малеат и эрготал используют в акушерской практике при кровотечениях после ручного отделения последа, при ранних послеродовых атонических кровотечениях, кровянистых отделениях после аборта, а также в отдаленном послеродовом периоде для ускорения инволюции (обратного развития) матки. В качестве родоускоряющих средств алкалоиды спорыньи не должны назначаться, поскольку передавливание межмышечных плацентарных сосудов вызывает внутриутробную асфиксию плода.

Токолитики (от tokos - роды) — средства, уменьшающие сократительную активность миометрия и используемые для профилактики преждевременных родов. Таким действием обладают блокаторы «медленных» Са-каналов, например верапамил. Но их токолитический эффект слаб, поскольку повышение внутриклеточной концентрации Са²⁺ в миоцитах матки обусловлено не столько поступлением их извне, сколько высвобождением из внутриклеточных депо. Снижение сократительной активности миометрия вызывает индометацин и другие ингибиторы ЦОГ, нарушающие синтез ПГ, важнейших эндогенных стимуляторов сокращений матки.

Выраженным токолитическим действием обладают бета-адреномиметики. Предпочтение отдается фенотеролу (Partusisten), избирательно активирующему бета₂ - адренорецепторы миометрия и обладающему наиболее продолжительным действием. Для профилактики преждевременных родов партусистен назначают в таблетках по 5 мг каждые 2-3 часа, но не более 30-40 мг/сутки. Применение таких высоких доз нередко вызывает тахикардию, мышечную слабость, снижение САД. Тиреотоксикоз, сердечные аритмии и глаукома являются противопоказанием к его назначению. Применение бета₂-адреномиметиков не всегда обеспечивает необходимую степень токолитического эффекта, т.к. в условиях относительного дефицита стимулирующего G-белка в миоцитах матки их чувствительность к бета - адреномиметикам оказывается сниженной. Поэтому целесообразно использование прогестерона, способствующего синтезу G_s - белка.

Средства, ослабляющие сокращения миометрия, могут быть полезными при альгодисменорее. Ритмические сокращения, свойственные матке, более интенсивны во вторую половину менструального цикла и особенно усиливаются во время менструаций. При этом сжимаются кровеносные сосуды и периодически возникает ишемия миометрия, которая может проявляться болью. Для уменьшения боли применяют спазмолитики миотропного действия (но-шпа), а также НПВС, которые оказывают не только анальгетическое действие, но и ослабляют сокращения миометрия за счет нарушения синтеза простагландина F_{2a}.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности, обусловленной угнетением дыхательного центра

Применение ЛВ в этих случаях имеет целью восстановление внешнего дыхания путем повышения функциональной активности дыхательного центра.

Рефлекторное угнетение дыхательного центра с задержкой дыхания, возникает при действии раздражающих средств на верхние дыхательные пути или попадании в них воды (при утоплении). В этом случае возможна рефлекторная стимуляция дыхания. Н-холиномиметик лобелин активирует Н-холинорецепторы хромаффинных клеток каротидных клубочков и рефлекторно возбуждает дыхательный центр, увеличивая частоту, глубину дыхательных движений и вентиляцию легких. При введении в локтевую вену его действие развивается через несколько секунд и продолжается 2-5 мин. Повторное введение не эффективно из-за развития десенситизации.

Токсический паралич дыхательного центра имеет место при передозировке наркотических средств, отравлениях снотворными, алкоголем. Тогда показаны analeптики (см.), возбуждающие нервные клетки дыхательного центра в результате прямого действия. Этимизол пригоден для применения при асфиксиях новорожденных.

Угнетающее влияние наркотических анальгетиков на дыхательный центр устраняется функциональным антагонистом опиатов налоксоном, конкурентно блокирующим опиатные рецепторы.

Средства коррекции дыхательной недостаточности, обусловленной бронхоспазмом

Бронхоспазм может быть следствием бронхитов, бронхиальной астмы, анафилактического шока и лекарственной аллергии, отравления ан-

тихолинэстеразными веществами. Цель фармакотерапии состоит в нормализации внешнего дыхания путем расширения бронхов.

Расширяют бронхи ЛВ, которые

I. Уменьшают нейрогенный тонус бронхов, усиливая или имитируя бронхорасширяющее влияние симпато-адреналовой системы (непрямые, бета-и смешанные АМ)

Ephedrini hydrochloridum Применяют в таблетках по 0,025 (2-3 раза в день), 5 % раствор в амулах по 1 мл (п/к, в/м при бронхоспазме).

Isadrinum

Fenoterolum. Применяют ингаляционно в аэрозолях.

Salbutamolum

Adrenalini hydrochloridum. Применяют в 0,1 % растворе в ампулах по 1 мл (п/к, в/м или в/в при бронхоспазме).

устраняя бронхоконстрикторное влияние блуждающих нервов (М-холиноблокаторы)

Atropini sulfas. Применяют 0,1 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к, в/м, в/в при бронхоспазме или 2-3 раза в день).

Platyphyllini hydrotartras. Применяют 0,2 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к, в/м, в/в при бронхоспазме или 2-3 раза в день), таблетки по 0,005.

Methacinum

Ipratropii bromidum

II. Уменьшают миогенный тонус гладких мышц бронхов (миотропные спазмолитики)

Euphyllinum (Aminophyllum) Применяют таблетки по 0,15 (1-3 раза в день) и 24 % раствор по 1 мл (в/м при бронхоспазме) или 2,4 % раствор в ампулах по 10 мл (в/в при бронхоспазме). Существуют и другие формы выпуска: 2 % раствор по 5 мл в ампулах, таблетки по 0,25 и капсулы по 0,4.

Наиболее избирательно бронхорасширяющее действие фенотерола и сальбутамола, активирующих бета₂-адренорецепторы. Оно практически не сопровождается побочными эффектами. При ингаляционном введении в форме аэрозолей действие развивается через 2-3 мин., достигает максимума через 20-30 мин и продолжается до 6-7 часов. Их используют для купирования, а при регулярном введении (2-5 раз в день) и для профилактики бронхоспазма. Купировать бронхоспазм можно, ингалируя раствор изадрина. Эффект достигается через 2-3 мин., но его длительность не превышает 40 мин. Но изадрин может вызывать сильную тахикардию и провоцировать аритмии.

Эфедрин гидрохлорид можно применять и для предупреждения и для устранения бронхоспазма, но он вызывает ряд побочных эффектов (тахикардию, повышение САД и др.). Бронхорасширяющий эффект эфедрина при повторных введениях уменьшается из-за тахифилаксии. Быстрота ее развития снижается при использовании эфедрина вместе с другими бронходилататорами. Некоторые стандартные комбинации выпускаются в ви-

де готовых препаратов (например, табл. «Theophedrinum», Аер. «Ephatinum»). Быстрым и выраженным бронхорасширяющим действием обладает адреналин, однако он действует кратковременно (10-15 мин., п/к). Он тоже вызывает тахикардию и повышает САД.

Все эти вещества (слабее эфедрин) препятствуют высвобождению медиаторов немедленной аллергии тучными клетками и базофильными лейкоцитами, что при бронхоспазмах аллергического происхождения служит дополнительным механизмом понижения тонуса гладких мышц бронхов и препятствует развитию отека их слизистых оболочек.

M-холиноблокаторы как бронхорасширяющие средства предпочтительны при бронхоспазмах, связанных с повышенной функцией блуждающих нервов (рефлекторный бронхоспазм, отравление антихолинэстеразными веществами или грибами мухоморами). При аллергических бронхоспазмах они уступают бета - адреномиметикам по эффективности и вызывают много побочных эффектов: нарушение зрения и перистальтики кишечника, запоры, сухость во рту, тахикардию. Тем не менее ипратропия бромид, метацин, атропина сульфат находят применение в качестве бронходилататоров. Последний наряду с эфедрином входит в состав аэрозоля «Ephatinum».

Из миотропных спазмолитиков для купирования и профилактики бронхоспастических состояний чаще других используется эуфиллин. Его вводят обычно внутривенно, реже (из-за раздражающего действия) внутрь или ректально; внутримышечные инъекции болезненны. Хороший эффект эуфиллина при аллергических бронхоспазмах обусловлен не только его бронхорасширяющим действием, но и свойствами антилибератора посредников немедленной аллергии. Молекулярные механизмы действия обусловлены угнетением и блоком аденозиновых А₁-рецепторов (аденозин обладает бронхоспастическим действием). Побочные эффекты эуфиллина связаны с возбуждающим его влиянием на ЦНС (бессонница) и кардиостимулирующими свойствами (тахикардия, повышенная потребность сердца в кислороде).

При лечении бронхиальной астмы для предупреждения приступов используют «антилибераторы гистамина и БАВ» (ингибиторы дегрануляции тучных клеток и базофильных лейкоцитов), в частности кромолин – натрий, и глюкокортикоиды. Терапевтический эффект глюкокортикоидов обусловлен не только антилиберирующей, но и иммунодепрессивной и противовоспалительной активностью. Для профилактики используют блокаторы лейкотриеновых рецепторов — (зафирлукаст и монтелукаст), препятствующие воспалительному и бронхоконстрикторному действию лейкотриенов.

Средства коррекции дыхательной недостаточности, обусловленной задержкой бронхиального секрета

Нормализация внешнего дыхания в этом случае достигается разжижением и усилением отхождения мокроты с помощью отхаркивающих и муколитических средств.

Отхаркивающие средства – вещества, усиливающие секрецию бронхиальных желез и этим разжижающие мокроту, что облегчает ее продвижение в верхние отделы дыхательных путей и выведение при кашлевых толчках.

Средства и классификация

Рефлекторного действия

Extr. Thermopsisidis siccum

Terpinum hydratum. Выпускают в таблетках по 0,3 (3 раза в день).

Принимаемые внутрь, они умеренно раздражают окончания чувствительных нервов слизистой оболочки желудка и рефлекторно (повидимому, через моторную зону рвотного центра) усиливают моторику бронхов и активность мерцательного эпителия, а также секрецию бронхиальных желез.

Резорбтивного действия.

Например, йодид калия, масло анисовое после приема внутрь, всасываются в кишечнике, выделяются слизистой бронхов и стимулируют бронхиальную секрецию.

Муколитические средства прямо изменяют химические и физические свойства мокроты, разрушая ее слизеобразующие компоненты.

Bromhexinum. Применяют таблетки по 0,008 (3-4 раза в день).

Acetylcysteinum

Trypsinum crystallisatum

Бромгексин деполимеризует мукопротеидные и мукополисахаридные компоненты мокроты, а также стимулирует продукцию сурфактанта - липопротеидо-полисахаридного полимера, образующего внутреннюю выстилку альвеол и обеспечивающего отлипание слизи от поверхности альвеол и от слизистой бронхов.

Ацетилцистеин вызывает разрыв дисульфидных связей, а протеолитические ферменты гидролизуют пептидные связи ее пептидных компонентов. Нуклеазы расщепляют нуклеиновые кислоты, в избытке имеющиеся в гнойной мокроте. Ацетилцистеин применяют внутрь, ингаляционно, внутримышечно. Трипсин кристаллический применяют в виде ингаляций и иногда вводят в/м.

Используют отхаркивающие и муколитические средства при острых и хронических бронхитах, особенно осложненных бронхоэктазами, при инфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы, при пневмониях, туберкулезе легких.

Противокашлевые средства и их классификация

Центрального действия

Codeinum

Oxeladini citras (Tusuprex). Применяют таблетки по 0,01 и 0,02 (3-4 раза в день).

Glaucini hydrochloridum. Таблетки по 0,05 г.

Периферического действия

Libexinum (Prenoxdiazinum)

Средства центрального действия угнетают кашлевой центр и наиболее эффективны. Широко применяется кодеин. Пристрастие (психическая и физическая зависимость) к кодеину развивается медленно. Сходно действует тусупрекс. Глауцин алкалоид мачка желтого (Glaucinum flavum Grantz). Угнетает кашлевой центр, не угнетая центр дыхания, не подавляя двигательную активность кишечника, не вызывая лекарственной зависимости. Периферический альфа-адреноблокатор, может вызвать снижение АД. Глауцин может вызывать побочные эффекты: прострацию, седативный и галлюциногенный эффект, характеризующийся красочными визуальными образами, и недавно было замечено его использование в рекреационных целях.

Противокашлевые средства периферического действия менее эффективны. Либексин подавляет кашель примерно у половины больных. Его противокашлевое действие объясняют анестезирующим и противовоспалительным влиянием на слизистую оболочку верхних дыхательных путей.

Применение противокашлевых средств оправдано при «сухом» кашле, который не сопровождается отхаркиванием мокроты, но утомляет больного. Поскольку выделение мокроты осуществляется при кашлевых толчках, комбинированное применение отхаркивающих (муколитических) и противокашлевых средств, как правило, нецелесообразно.

Средства, применяемые для лечения отека легких

Furosemidum: 1 % раствор в ампулах по 2 мл (в/в или в/м при остром отеке легких).

Mannitum pro injectionibus: 15 % раствор во флаконах по 200 и 400 мл (в/в из расчета 0,5-1,5 г маннита на кг массы).

Pentaminum: 5 % раствор в ампулах по 1 и 2 мл (в/м, в/в при остром отеке легких).

Droperidolum: 0,25 % раствор в ампулах по 5 и 10 мл (в/в или в/м при остром отеке легких).

Natrii nitroprussidum

Digoxinum: 0,025 % растворе в ампулах по 1 мл (вводят в/в медленно, предварительно разведя в 10-20 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы).

Strophanthinum: 0,025 и 0,05 % раствор в ампулах по 1 мл, который вводят в/в, как дигоксин.

Corglyconum

Prednisolonum: 3 % раствор в амп. по 1 мл (для инъекций в/в, в/м).

Spiritus aethylicus

Для восстановления нарушенного внешнего дыхания при отеке легких используют такие направления воздействия как уменьшение кровенаполнения (и гидростатического давления) сосудов малого круга кровообращения и проницаемости альвеолярно-капиллярных стенок.

Кровенаполнение сосудов легких можно снизить, уменьшая объем циркулирующей крови (ОЦП). С этой целью используют быстро действующие мочегонные средства. Чаще всего вводят внутривенно фуросемид. При токсическом отеке легких (но не при отеке сердечного происхождения) можно использовать осмотический диуретик маннит.

Уменьшение выброса крови правым сердцем и наполнения кровью сосудов легких, достигается применением сосудорасширяющих ЛВ, расширяющих венулы и вены, вызывающих депонирование крови в емкостных сосудах большого круга, снижение ЦВД и венозного возврата. Пригодны средства, уменьшающие нейрогенный тонус сосудов: ганглиоблокаторы (пентамин) или альфа-адреноблокаторы (фентоламин, дроперидол), а также миотропные спазмолитики: нитроглицерин, натрия нитропруссид. При развитии левожелудочковой недостаточности важно также расширение артериол, что уменьшает ОПС и увеличивает откачивание крови из малого круга. Для усиления откачивания крови можно применять сердечные средства (строфантин, коргликон), реже эуфиллин.

Гипоксия, возникающая при заполнении части альвеол трансудатом, увеличивает проницаемость капилляров. Поэтому борьба с гипоксией при отеке легких – это способ понижения капиллярной проницаемости и прогрессирования отека. Для устранения гипоксии назначают ингаляции кислорода. Поступлению кислорода / воздуха в альвеолы препятствует образующаяся в дыхательных путях пена. Для подавления пенообразования применяют спирт этиловый и антифомсилан (пеногасители), уменьшающие поверхностное натяжение пузырьков пены и их образование. Их применяют ингаляционно, вводя через носовой катетер воздух (кисло-

род), предварительно пропущенный через этиловый спирт или спиртовой раствор антифомсилана.

Уменьшение проницаемости капиллярных мембран достигается применением глюкокортикоидных гормонов или их синтетических аналогов (преднизолон и др.). Ингибируя гиалуронидазу и препятствуя разжижению гиалуроновой кислоты, заполняющей поры основного межклеточного вещества стенки капилляров, они понижают проницаемость капилляров и препятствуют транссудации.

СРЕДСТВА РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В практике врача чаще всего возникает необходимость коррекции секреторной (желудка и состава желудочного сока, желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени) и моторной функции ЖКТ.

Средства коррекции секреторной функции желудка и состава пищеварительных соков

Средства, применяемые при гиперацидных состояниях

При гиперацидных состояниях (гиперацидный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), чтобы предотвратить повреждения слизистых оболочек, можно 1.снизить секрецию желудка (местноанестезирующими, М-холиноблокаторами, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонного насоса), 2.нейтрализовать соляную кислоту (антацидными средствами) и 3.защитить слизистую от повреждения (вяжущими и обволакивающими средствами).

Местноанестезирующие средства

Anaesthesinum. Применяют в таблетках по 0,3 (при болях или 3-4 раза в день).

М-холиноблокаторы

Pyrrenzepinum

Atropini sulfas. Применяют 0,1 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к или в/м 2-3 раза в день).

Extractum Belladonnae spissum

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов

Стандартный суффикс МНН этой группы – тидин.

Ranitidinum. Применяют в таблетках по 0,15 (чаще 2 раза в день).

Famotidinum

Ингибиторы протонной помпы

Omeprazololum

Антациды

Natrii hydrocarbonas

Magnesii oxydum

Aluminii hydroxydum

Almagelum. Суспензия во флаконах по 170 мл (внутри по 1-2 чайных (дозировочных) ложки за 30 мин до еды).

Вяжущие и обволакивающие средства

Bismuthi subnitras

Bismuthi subcitras (De-nolum)

Almagelum

Для исключения рефлексов, усиливающих или поддерживающих "желудочную" фазу секреции, обычно используют анестезин. Он уменьшает и рефлекторно обусловленные спазмы мышечного слоя, ослабляя боли, сопутствующие язвенному или воспалительному поражению слизистой оболочки желудка.

M-холиноблокаторы уменьшают холинергические вагусные влияния на все типы секреторных клеток слизистой желудка, а также на гастрин- и гистамин - продуцирующие клетки. Это ведет к уменьшению объема желудочного секрета, продукции пепсиногена, общего содержания HCl и кислотности желудочного сока, содержания слизи в нем. Большинство M-холиноблокаторов существенно ингибируют базальную и стимулированную секрецию в дозах, которые угнетают моторную функцию органов ЖКТ и вызывают побочные эффекты: сухость во рту, тахикардию, нарушение аккомодации. Пирензепин блокирует M₁-холинорецепторы нейронов мейснерового сплетения и клеток выделяющих гистамин, но не M₃ - рецепторы секреторных клеток. В терапевтических дозах, снижающих продукцию HCl наполовину, он не угнетает моторику желудка и кишечника, сухость во рту и нарушения зрения выражены слабо. По продолжительности действия он сопоставим с атропином, что позволяет назначать его 2 раза в сутки.

Конкурентные блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов структурно сходны с гистамином. Эти вещества препятствуют активации главных и обкладочных клеток гистамином из гистамин-продуцирующих клеток желудка. Уменьшается базальная и стимулированная (психогенно, пищей, растяжением стенок желудка и т.п.) желудочная секреция. Уменьшается содержание пепсина и кислоты в желудочном соке, повышается его pH (до 4-7), падает переваривающая сила. В отличие от холинонегативных средств блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов не влияют на моторику ЖКТ, не изменяют частоты сердечных сокращений, хотя могут снижать ударный объем сердца и МОК, мало влияя на уровень САД. Продолжительность их антисекреторного действия составляет 6-12 часов.

Наиболее мощным блокатором желудочной секреции является омепразол. В обкладочных клетках он превращается в трициклическое со-

единение, ковалентно связывающееся с остатком цистеина полипептидной цепи Н+/К+-АТФазы. Ингибируя фермент, омепразол угнетает как базальную, так и стимулированную кислую секрецию на протяжении 2-3 суток после однократного приема (30-80мг).

Антациды - щелочные вещества, нейтрализующие соляную кислоту желудочного сока. Они бывают системного (всасываются в кровь) и несистемного (не всасываются из ЖКТ) действия. Первые представлены натрия гидрокарбонатом, нейтрализующем HCl желудочного сока с образованием углекислого газа (его образование, раздувая желудок, вызывает неприятные субъективные ощущения – подпирание диафрагмы, отрыжку):



Кислотная емкость натрия гидрокарбоната - наименьшая (13 ммоль/1 г препарата), но достоинством является быстрая нейтрализация кислоты. Всасывание гидрокарбоната в кишечнике увеличивает щелочные резервы крови (системное действие). Этих недостатков лишены несистемные антациды: магния оксид и алюминия гидроксид. Не вызывают газообразования:



Кислотная емкость магния оксида - наибольшая (45 ммоль HCl/1г окиси магния). Действие препаратов магния и алюминия развивается медленнее и более продолжительно (алюминия гидроксид в течение 1,5 часов). Магния оксид (точнее Mg²⁺, не всасывающиеся в кишечнике) обладает послабляющим действием. Ионы алюминия не всасываются, поскольку образуют с фосфатами пищи нерастворимые соли. При длительном применении алюминия гидроксид вызывает запоры (вяжущее действие). Назначение антацидов существенно уменьшает кислотность желудочного сока. Но повышение pH содержимого желудка до 5-6 рефлекторно усиливает образование сока. Это проявляется после прекращения действия антацидов (синдром отмены).

Дефекты индивидуальных веществ ослабляются при их комбинировании. «Альмагель» – комбинация магния оксида и алюминия гидроксида (в «Альмагеле А» добавлен анестезин, уменьшающий рефлекторное усиление кислотообразования), таблетки «Викалин», кроме натрия гидрокарбоната и др. компонентов, содержат висмута субнитрат, обладающий вяжущим действием и подавляющий жизнедеятельность *Helicobacter pylori*, способствующего развитию и прогрессированию гастрита и язвенного процесса. Применяются и другие соединения висмута (например, висмута трикалия дицитрат (де-нол)).

Средства, применяемые при гипоацидных состояниях

При гипоацидных состояниях возникает необходимость в устранении нарушений желудочного пищеварения. Известные стимуляторы же-

лудочной секреции (антихолинэстеразные средства и М-холиномиметики) не находят применения из-за многочисленных побочных эффектов (бронхоспазм, усиление моторики органов ЖКТ, слюнотечение, брадикардию и др.). Возможно применение витаминотерапии (В₆, РР, С). Секреторное действие витамина В₆ (пиридоксин) обусловлено увеличением синтеза гистамина. Витамин С прямо, а никотиновая кислота косвенно (в составе НАД) усиливают образование и перенос протонов в цепи дыхательных ферментов в митохондриях.

Возможно применение заместительной терапии: использование важнейших компонентов желудочного сока - пепсина и хлористоводородной кислоты - или микстуры, содержащей оба эти компонента. Заместительная терапия используется так же при недостаточной переваривающей активности кишечного и панкреатического соков с помощью ферментных препаратов из поджелудочной железы убойного скота (панкреатин, креон) или аналогичными препаратами (панзинорм, фестал, юниэнзим), обогащенными компонентами (экстракт желчи, липаза, амилаза), способствующими пищеварению. Юниэнзим – комплекс ферментов (грибковая диастаза (амилаза) и папаин (протеолитический фермент), активных в широком диапазоне рН, действующих и в кишечнике, и в желудке) и веществ облегчающих процесс пищеварения (активированный уголь, симетикон, никотинамид). Применяют при нарушении пищеварения различной этиологии: диарея, тошнота, отрыжка, метеоризм, вздутие живота, ощущение переполнения желудка; при недостаточности секреторной функции поджелудочной железы, хроническом панкреатите, панкреатэктомии, заболеваниях печени; гипоацидном гастрите либо при недостаточной активности пепсина.

Коррекция желчеобразования и желчевыделения

Нарушения пищеварения из-за дефицита желчи в просвете кишечника – следствие ее недостаточного образования или нарушения ее выделения из-за дискинезий желчных путей (спастического или атонического типа), например, спазма сфинктеров желчных путей: Люткенса, находящегося в устье пузыря, Одди - в устье общего желчного протока и Мариццини - в печеночном протоке. Тонус сфинктеров может нарушаться как вследствие невротического нарушения иннервации, так и рефлекторно при заболеваниях желчных путей и других органов пищеварительного тракта.

Желчегонными называют как средства, усиливающие образование желчи, так и способствующие выделению ее в двенадцатиперстную кишку:
Холеретики – усиливающие образование желчи

Ac.dehydrocholicum

«Allocholium». Коммерческое название таблеток, содержащих желчь животных и др. По 1-2 табл после еды.

Oxaphenamidum (Osalmidum). Применяют таблетки по 0,25 (по 1- 2 табл перед едой).

Холеспазмолитики, облегчающие выход желчи в кишечник устранением спазма гладких мышц желчных путей

нейротропные спазмолитики (М-холиноблокаторы)

Platyphyllini hydrotartras. Применяют 0,2 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к, в/м, в/в при печеночной колике или 2-3 раза в день), таблетки по 0,005.

Atropini sulfas. Применяют 0,1 % раствор в ампулах по 1 мл (п/к или в/м 2-3 раза в день).

Extractum Belladonnae spissum

Миотропные спазмолитики

Papaverini hydrochloridum

Nospanum (Drotaverinum)

Холекинетики, способствующие выходу желчи из пузыря в кишечник за счет сокращения тела желчного пузыря

Magnesii sulfas

Холеретическим действием обладают все желчные кислоты (ЖК, де-гидохолевая кислота, таблетки «аллохол»). Они усиливают как холесекреторную функцию гепатоцитов, так и осмо-фильтрационную фазу желчеобразования, увеличивают объем образующейся желчи и скорость желчетока, содержание в ней ЖК, но не холестерина, что уменьшает вероятность образования желчных камней. Менее выраженное, но качественно сходное влияние оказывают действующие вещества кукурузных рылец или цветов бессмертника песчаного.

Слабым холеретическим действием обладают салицилаты (салицилат натрия, ацетилсалициловая кислота); но оксафенамид (п-оксифенилсалициламид) оказывает сильное желчегонное действие, усиливая главным образом фильтрационные процессы желчеобразования. Вызываемый оксафенамидом холерез сопровождается повышением содержания в желчи билирубина, холестерина и др. органических веществ, но не ЖК. Оксафенамид оказывает также холеспазмолитическое действие. Его максимальный желчегонный эффект наблюдается через 2-3 часа после орального приема и продолжается 6-8 часов.

Холеретики применяются для лечения холангитов, хронических холециститов, холангиогепатитов, гепатитов и циррозов печени. Хотя эти средства не купируют приступов печеночной колики, их применяют при желчнокаменной болезни, поскольку систематическое (2-4 недели) назначение этих средств уменьшает тяжесть в правом подреберье, тошноту, рвоту, метеоризм, сопутствующие этим заболеваниям.

Холеспазмолитики устраняют спазмы желчных путей и этим уменьшают интенсивность болевого синдрома при желчекаменной болезни, спастических дискинезиях желчных путей. В качестве холекинетики ис-

пользуют сульфат магния (50 мл 33 % раствора вводят в двенадцатиперстную кишку через зонд). Возникающее высокое осмотическое давление вызывает высвобождение энтерохромафинными и нервными клетками подслизистого слоя кишки холецистокинина. Поступая с кровью к специфическим рецепторам гладких мышц, холецистокинин вызывает расслабление сфинктеров Люткенса и Одди, сокращение мышц дна и тела желчного пузыря и эвакуацию пузырной желчи в кишечник. Темная концентрированная пузырная желчь (порция В) появляется в кишке через 10-15 минут. Аналогичным действием обладают не всасывающиеся в кишечнике сахара (сорбит, ксилит), способные при введении их концентрированных растворов (20,0 в 100 мл воды) создавать высокое осмотическое давление в двенадцатиперстной кишке. Холекинетические средства используются как с диагностической, так и лечебной целью при холециститах.

При острых и хронических гепатитах, циррозах печени используют и гепатопротекторы, в частности легалон и силибор (Legalonum и Siliborum). Эти препараты, содержащие флавоноиды некоторых растений, не только действуют желчегонно, но и защищают гепатоциты от повреждения при воздействии на печень бактериальных и других токсинов, экзогенных ядов, поскольку усиливают обезвреживающую функцию печени и обладают свойствами антиоксидантов. При заболеваниях печени применяют также эссенциале (Essentiale), содержащее эссенциальные фосфолипиды (фосфатидилхолин, дилинолеоилфосфатидилхолин). Фосфолипиды являются основными структурными элементами клеточных мембран и органелл. Эссенциале способствует регенерации клеточных мембран, реактивирует нарушенные мембраносвязанные ферментные системы и рецепторы, повышает детоксикационную способность печени и таким образом нормализует ее функцию.

Средства, корригирующие моторную функцию желудка и кишечника

Рвотные средства

Необходимость искусственного вызывания рвоты возникает в практике врача сравнительно редко, например, при необходимости удаления из желудка недоброкачественной пищи, ядовитых грибов или ягод, которые трудно удалить путем промывания желудка. В качестве рвотного ЛВ используют дофаминомиметик апоморфина гидрохлорид (Aromorphini hydrochloridum). Это вещество активизирует дофаминовые (D₂) рецепторы нейронов триггерной зоны рвотного центра, вызывая через 3-5 мин. после п/к введения состояние предрвоты (nausea: тошнота, слюнотечение, учащение дыхания и т.д.), спустя 5-10 мин. наблюдаются одно- или многократные акты рвоты. Апоморфин используют для лечения хронического

алкоголизма, вырабатывая условнорефлекторную реакцию отвращения к запаху алкоголя. Это помогает избавиться от влечения к алкоголю.

Противорвотные средства

Их применяют при лечении неукротимой рвоты беременных, для купирования и профилактики рвоты, возникающей при лучевой и химиотерапии онкобольных, при лучевой болезни.

Противорвотным действием обладают вещества с антидофаминовой, антисеротониновой, М-холиноблолирующей и антигистаминовой активностью. К их числу относятся:

Нейролептики

Triftazinum. Применяют в таблетках по 0,005 и 0,01 (1-4 мг в день) и 0,2 % раствор в ампулах по 1 мл (в/м до 6 раз в день).

Haloperidolum

Sulpiridum

Средства избирательного действия

Metoclopramidum. Применяют в таблетках по 0,01 (3 раза в день) или 0,5 % растворе в ампулах по 2 мл (в/м при токсической рвоте).

Tropisetronum

Трописетрон избирательно блокирует серотониновые (НТ₃), а метоклопрамид – серотониновые и дофаминовые (D₂) рецепторы нейронов триггерной зоны рвотного центра в дозах не угнетающих ЦНС (триггерная зона не защищена гематоэнцефалическим барьером). Эти вещества, подавляя токсическую рвоту, менее активны при рвоте рефлекторной природы и не эффективны при рвоте, вызванной возбуждением вестибулярного аппарата при укачивании. Синдром укачивания купируется центральными холинолитиками (скополамин; аэрон) или противогистаминными средствами (димедрол, дипразин).

Средства, усиливающие моторику желудка и кишечника

Нарушение двигательной функции желудка обычно проявляется его акинезией (атонией). Коррекция двигательной функции в этом случае достигается назначением метоклопрамида. Он устраняет угнетение импульсного высвобождения медиатора холинергическими (вызываемое серотонином и дофамином) и ослабляет высвобождение медиатора симпатическими нейронами. Способствует расслаблению пилорического сфинктера и эвакуации содержимого желудка. Таким образом, восстанавливается нормальная нервная регуляция мышц желудка.

Атония кишечника часто возникает после травматичных оперативных вмешательств на органах брюшной полости или таза. Послеоперационную атонию кишечника устраняют назначением антихолинэстеразных веществ (прозерина, пиридостигмина), усиливающих влияние холинерги-

ческих нервов на мышцы кишечника. Подобным действием обладает и метоклопрамид.

Для стимуляции пропульсивной деятельности применяют *слабительные средства, которые вызывают или облегчают акт дефекации*. По особенностям фармакокинетики и применения, слабительные средства подразделяют на две группы.

1. Средства, действующие на весь кишечник

Солевые слабительные

Magnesii sulfas. Применяется внутрь по 20-30,0 (столовая ложка) при необходимости очищения кишечника.

Растительные масла

Ol. Ricini (касторовое масло).

2. Средства, действующие преимущественно на толстый кишечник.

Средства растительного происхождения, содержащие антрагликозиды

Folia Sennae (листья сенны)

Cortex Frangulae (кора крушины)

Radix Rhei (корень ревеня)

Синтетические средства, структурно сходные с генинами антрагликозидов

Bisacodylum. Применяют таблетки по 0,005 (1 раз в день, можно на ночь)

Phenolphthaleinum

Isapheninum

Солевые слабительные, назначаемые внутрь в больших дозах, стойко повышают осмотическое давление в просвете кишечника, т.к. ионы магния и сульфата не всасываются. Это нарушает всасывание в кишечнике воды, поступающей с пищей, питьем, в составе слюны, желудочного и кишечного соков, сока поджелудочной железы, желчи (6 – 8 л/сут). Могут быть причиной нарушения водно-солевого баланса. Приобретают популярность органические вещества, повышающие осмотическое давление. Макрогол (Macrogolum) – полиэтиленгликоль с молекулярным весом 4000. Выпускается под торговыми марками Фортранс (для подготовки к диагностическим исследованиям и хирургическим вмешательствам на толстом кишечнике) и Форлакс (при запорах у взрослых).

Касторовое масло (масло клещевины) под влиянием липазы поджелудочной железы подвергается гидролизу. Образующаяся жирная ненасыщенная рициноловая кислота активирует аденилатциклазу эпителиальных клеток ворсинок слизистой оболочки кишечника и повышает концентрацию цАМФ в этих клетках (подобно холерному токсину). Подавляется всасывание воды ворсинками и усиливается ее секреция в просвет кишечника. В итоге, как солевые слабительные, так и касторовое масло разжижают содержимое кишечника, а растяжение его стенок увеличенным объемом рефлекторно усиливает перистальтику, что обеспечивает опорожнение тонких и толстых кишок. Эффект солевых слабительных

средств развивается вскоре после приема (в зависимости от количества выпитой воды через 1-4 часа), что позволяет использовать их для срочного опорожнения всего кишечника для удаления ядовитых продуктов, медленно всасывающихся ядов, гельминтов, парализованных предварительным применением противоглистных средств (только солевые слабительные!), при острых запорах (копростазах).

При использовании слабительных, содержащих антрагликозиды, в толстой кишке при участии микроорганизмов происходит сбраживание их сахарных компонентов и освобождение генинов. Действуя на слизистую оболочку толстого кишечника, генины или их аналоги частично ингибируют Na, K-АТФазу базальной мембраны эпителиальных клеток, что затрудняет транспорт Na⁺ из просвета кишечника и вторично уменьшает всасывание воды. Отчасти из-за увеличения объема разжиженного содержимого, отчасти ввиду раздражающего влияния веществ на окончания афферентных нервов рефлексорно усиливается перистальтика толстого кишечника и облегчается дефекация. Медленное развитие послабляющего эффекта (через 8-12 часов после приема) и преимущественное влияние на толстые кишки позволяет применять указанные слабительные средства при хронических атонических ("привычных") запорах, но делает их не пригодными для экстренного очищения кишечника.

Средства, понижающие моторику желудка и кишечника

Избыточная моторика кишечника в форме периодически возникающих спазмов гладких мышц тонкого, реже толстого, кишечника, сопровождающихся приступами болей («кишечная колика») устраняется назначением М-холиноблокаторов (экстракт белладонны, метацин, атропин и т.п.) или миотропных спазмолитиков (папаверина гидрохлорид, ношпа). Те же средства могут применяться при спастических запорах, характеризующихся задержкой дефекации и стулом в форме "овечьего кала".

При диарее в качестве противопнозных средств можно применять вяжущие и обволакивающие средства (см.), а также лоперамид. Он понижает тонус мышц и перистальтику кишечника, одновременно повышая тонус анального сфинктера. Эти эффекты лоперамида, обусловлены активацией опиатных рецепторов (дельта - и мю - типа) в холинергических интрамуральных нейронах кишечника, что препятствует высвобождению ими ацетилхолина. После орального приема действие развивается быстро и продолжается 4 - 6 часов. Через ГЭБ лоперамид не проникает.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Отравления — нарушения здоровья, вызванные веществами экзогенного происхождения. В силу этого в патогенезе любого отравления су-

ществуют такие общие этапы как всасывание, распределение и элиминация. Взаимодействие с молекулярным субстратом (первичная токсикологическая реакция) вызывает специфические изменения функций, сопровождаемые вторичными неспецифическими следствиями, в том числе нарушениями жизненно-важных функций. Общность патогенеза позволяет использовать для лечения отравлений общие группы мероприятий (принципы лечения отравлений):

1. Удаление невсосавшегося яда и предупреждение его дальнейшего всасывания.
2. Обезвреживание всосавшегося яда и устранение его резорбтивных токсических эффектов.
3. Уменьшение концентрации яда в крови и в тканях и ускорение его выведения.
4. Восстановление нарушенных жизненно-важных функций.

1. Содержание мероприятий первой группы определяется путями поступления яда в организм. При попадании его через дыхательные пути используют меры неспецифического характера, направленные на защиту органов дыхания (фильтрующий или изолирующий противогаз) и удаление пострадавшего из опасной зоны. При нахождении яда на коже и слизистых оболочках удаляют механически, смывают водой или другими растворителями, нейтрализуют или разрушают соответствующими реагентами (кислоты - щелочами и наоборот, иприт - растворами хлорамина, ФОС - растворами щелочей и т.п.). При поступлении яда через рот в первые 3-4 часа, когда яд еще находится в желудке, его следует устранить промыванием, а при содержании в крупных фрагментах пищи (отравление грибами или ягодами) - рвотой. Для удаления яда из кишечника назначают солевые слабительные.

Для предотвращения всасывания яда можно адсорбировать его активированным углем, перевести в нерастворимое состояние (танин при отравлении алкалоидами, противоядие металлов при отравлении солями и соединениями ртути) и разрушить (перманганат калия при отравлении органическими веществами), уменьшить всасывание с помощью вяжущих и обволакивающих средств.

2. Для обезвреживания всосавшегося яда используют его химические антагонисты. В частности, при отравлении соединениями ртути, мышьяка и висмута инъецируется унитиол, ковалентно связывающий эти металлы; при отравлении свинцом, кадмием, кобальтом, редкоземельными и некоторыми радиоактивными металлами используется тетацин-кальций, образующий с ними хелаты, а при отравлении синильной кислотой и ее солями применяют тиосульфат натрия, превращающий цианиды в роданиды.

Для устранения токсических эффектов ядов используют реактиваторы биосубстрата и функциональные антагонисты. Реактиваторы - вещества, восстанавливающие функциональную активность поврежденного

субстрата. Например, дипироксим (а также аллоксим, изонитрозин) возобновляет ферментативную активность холинэстеразы, блокированной ФОС; угнетенную цианидами активность цитохромоксидазы можно восстановить с помощью метгемоглобина (для его образования используют метиленовый синий).

К числу функциональных антагонистов можно отнести налоксон (при отравлении опиатами), аналептики (при отравлении алкоголем, снотворными), М-холиноблокаторы (при отравлении холиноpositивными средствами), норадреналин и другие вазопрессоры (при отравлении гипотензивными средствами) и т.п.

3. Понижение концентрации яда в крови и тканях достигается введением гипертонических и изотонических растворов поваренной соли или глюкозы, плазмозаменителей, обменным переливанием крови. Для ускорения элиминации вызвавших отравление веществ используют быстродействующие мочегонные средства (осмотические диуретики и петлевые салуретики), форсированный диурез, экстра и интракорпоральный диализ, гемосорбцию.

4. В качестве первоочередных средств восстановления жизненно важных функций вводятся вещества, устраняющие сосудистую и сердечную недостаточность, усиливающие дыхание, корригирующие рН и объем крови и т.п. Необходимые сведения о средствах такого действия изложены в предшествующих главах.

К средствам лечения отравлений примыкают вещества для борьбы с патологией, вызванной ионизирующей радиацией. Существуют два независимых направления этой терапии:

Предупреждение лучевых поражений (в т.ч. при радиотерапии опухолей) и ускорение выведения радионуклидов. Средства, предупреждающие лучевые поражения, называются радиопротекторами. Так как механизм воздействия ионизирующей радиации в значительной степени связан с образованием свободных радикалов, то в качестве радиопротекторов используются различные антиоксиданты, гипоксанты (метгемоглобин-образователи), серосодержащие вещества (цистамина дигидрохлорид, цистеин, метионин) и др.

Используется также ускорение выведения радионуклидов с помощью сорбентов (уголь активированный, энтеросорбент КСП, энтеросгель и др.), а также комплексонов (пентацин, тетацин-кальций).

Препараты

Unithiolum. В ампулах по 5 мл 5 % раствора. Вводится в/м в дозе 1 мл / 10 кг 3-4 раза в день.

Dipiroximum. В ампулах по 1 мл 15 % раствора. П/к, в/м или в/в от 1-3 до 7-10 мл в 3-4 приема.

Tetacinum-calcium

Natrii thiosulfas. В амп. по 5, 10 и 50 мл 30 % раствора. В/в до 50 мл.
Methylthionini chloridum (Methylenum coeruleum). В амп. по 20 и 50 мл 1 % раствора в 25 % растворе глюкоза. (Chromosmonum.). В/в до 50-100 мл.
Cystamini dihydrochloridum. Таблетки по 0,2. За час до облучения по 0,2, 0,8 в сутки в течение всего курса облучения.

МОДУЛЬ 3. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Фармакология изучает не только средства, используемые для воздействия на клетки и органы человека, но и на паразитирующие в нем живые организмы: одноклеточные (противомикробные средства) и многоклеточные (противопаразитарные средства). Вещества с противомикробной активностью делят на дезинфицирующие, антисептические и химиотерапевтические.

Дезинфицирующие (от лат. de - устранение, греч. infectio - заражение) — средства, применяемые для уничтожения возбудителей во внешней среде (предметы ухода за больным, инструментарий, мебель, жилые помещения и т. д.).

Антисептические (от греч. anti-против, septicos-гнилостный) — средства, применяемые для воздействия на возбудителей на поверхности тела и в полостях (коже, слизистых оболочках) человека (и животных).

Химиотерапевтические — вещества избирательного (направленного, селективного) действия, применяемые для резорбтивного лечения инфекций, инвазий и опухолевых заболеваний.

Эти вещества различаются по способности действовать на организм человека. Для химиотерапии пригодны только вещества избирательно подавляющие жизнедеятельность возбудителей без существенных изменений функций организма человека (макроорганизма). Количественно избирательность характеризуется химиотерапевтический индексом П. Эрлиха (основателя научной химиотерапии), равным отношению максимально переносимой организмом человека без вреда для него дозы к минимальной лечебной, т.е. подавляющей жизнедеятельность возбудителя, дозе. Для химиотерапевтических средств индекс должен быть много больше 1 (у антисептических и дезинфицирующих средств ХИ может примерно равен 1). Способность веществ подавлять жизнедеятельность микроорганизма, не изменяя таковой макроорганизма (человека) будет в дальнейшем называться химиотерапевтической избирательностью. Её не следует путать со способностью подавлять одни виды возбудителей, не действуя на другие: противомикробная избирательность.

По происхождению противомикробные средства делят на антибиотики и синтетические вещества. *Антибиотики* — вещества биологического

(микробного, грибкового, растительного или животного) происхождения, подавляющие жизнедеятельность возбудителей инфекций или опухолевые клетки. По технологии получения антибиотики бывают биосинтетические (природные), полусинтетические и синтетические. К первым относят вещества создаваемые организмами-продуцентами спонтанно или при внесении в среду культивации веществ - предшественников (затравок). Ко вторым - вещества, получаемые путем искусственной химической модификации продуктов, созданных природными продуцентами. К третьим - синтетические вещества, тождественные или структурно близкие природным.

Синтетические противомикробные средства - искусственно созданные вещества, не имеющие природных аналогов и предшественников.

Противомикробные средства можно классифицировать не только по способу получения, но и по другим признакам. По спектру (набору чувствительных возбудителей) различают средства узкого спектра: действующие на возбудителей сравнительно однородных по таксономическим, тинкториальным или морфологическим признакам, которым противопоставляют средства широкого спектра, сочетающие в своем спектре существенно разные таксономические группы возбудителей (не только классические бактерии, но также риккетсии, хламидии и иногда простейшие).

По типу противомикробного действия различают: вещества, вызывающие гибель возбудителя (такие вещества называют цидными; в зависимости от типа возбудителя - бактерицидными, фунгицидными, вирулицидными и т. д.); вещества, вызывающие прекращение роста и размножения (статические: соответственно бактериостатические, фунгистатические и т. д.). Обычно бактерицидным действием обладают вещества, нарушающие защитные структуры клеток (стенки, цитоплазматической мембраны), или вещества, необратимо повреждающие другие жизненно важные структуры.

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Антисептические средства применяются с профилактической (обработка мест инъекции, операционного поля, рук) или терапевтической (лечение гнойничковых поражений кожи, ран, ожогов, гнойных воспалений полостей) целью. Дезинфицирующие средства также применяются с профилактической целью (обработка инструментария, помещений) или для текущей и окончательной дезинфекции (в очагах инфекции).

Антисептики и дезинфектанты, как правило, лишены противомикробной и химиотерапевтической избирательности, т.к. вступают в химические взаимодействия с органическими компонентами любых клеток. Механизм их действия чаще всего связан с денатурацией белка и наруше-

нием целостности защитных мембранных структур микробов, реже с ингибацией ферментов, воздействием на ДНК нуклеоида

Эти вещества классифицируют по химической структуре. Часть их применяется исключительно в качестве антисептиков (производные нитрофурана, красители, соединения металлов, кислоты и щелочи), некоторые – и как антисептики и как дезинфектанты (окислители, галогенсодержащие вещества, детергенты, алифатические спирты), есть вещества, которые практически используются лишь для дезинфекции (хлорная известь, формальдегид, фенол). Для оценки относительной активности антисептиков и дезинфектантов их сравнивают в одинаковых условиях с эталонным веществом (фенолом). Отношение равноактивных концентраций фенола и используемого вещества называется феноловым коэффициентом.

В реальных условиях конечный результат действия (цидное или статическое) антисептиков и дезинфектантов определяется не только механизмом действия, но и рядом других условий:

1. Используемой концентрации вещества. В непрерывном ряду возрастающих концентраций отсутствие эффекта (подпороговые концентрации) сменяется вначале обратимым повреждением (бактериостатический эффект), постепенно переходящим в бактерицидное действие.
2. Температурой. Так как скорость химических реакций увеличивается при росте температуры, то выраженность противомикробного эффекта также возрастает.
3. Временем экспозиции. Чем дольше время контакта, тем больше глубина диффузии вещества в клетку и соответственно сильнее действие.
4. Степенью диссоциации вещества. Чем она больше, тем сильнее противомикробное действие веществ.
5. pH среды. Значимый фактор, но одни вещества (красители) эффективнее в щелочных, другие (галогеносодержащие) в кислых средах.
6. Природой возбудителя. Более чувствительны вегетативные формы, менее – грибы, вирусы и споры. Из вегетативных форм наиболее чувствительны возбудители кишечной группы, затем гноеродные микробы, наиболее стойки кислотоустойчивые микробы (микобактерии). Простые вирусы менее чувствительны к химическим веществам, чем сложные.
7. Наличием органических загрязнений в среде воздействия. Из-за неспецифического химического взаимодействия с органическими веществами противомикробное действие ослабляется. В меньшей степени это проявляется у веществ, вызывающих физическую денатурацию (группа фенола).

Антисептические средства

Производные нитрофурана

Чувствительные к ним штаммы содержат нитрофуранредуктазу. В ходе восстановления образуются реакционно активные метаболиты, по-

вреждающие макромолекулы, в т.ч. ДНК. Могут оказывать бактерицидное действие на вегетативные формы микробов, простейших.

Furacilinum. Используют 0,02 % водный раствор для промывания ран, полостей (для быстрого приготовления раствора выпускают таблетки по 0,02), 0,2 % мазь для лечения заболеваний кожи, слизистых, блефаритов.

Красители

Это вещества щелочной природы, которые взаимодействуют с ДНК нуклеоида микробов. Действуют преимущественно на гноеродных (грам-положительных) кокков. Обладают заметным действием на грибы (в частности, кандиды).

Viride nitens (Brilliant green). Бриллиантовый зеленый (спиртовой 1-2 % раствор) применяют при лечении микротравм, пиодермий, блефаритов.

Methylthionini chloridum (*Methylenum coeruleum*). Метиленовый синий в спиртовом растворе используют при лечении пиодермий, водный при лечении циститов, уретритов.

Aethacridini lactas. Используются водные растворы для промывания гнойных ран, полостей, при лечении фурункулов, карбункулов, абсцессов.

Соединения металлов

Ионы металлов взаимодействуют со свободными карбоксильными и сульфгидрильными группами белков, вызывают их денатурацию (в низких концентрациях ингибируют тиоловые ферменты), т.е. повреждают как белки микробов, так и тканей (кожи, слизистых). В качестве противомикробных применяют такие металлы, которые образуют рыхлые альбуминаты, не препятствующие диффузии в глубину ткани, клетки. В достаточных концентрациях убивают вегетативные формы микробов и могут повреждать ткани.

Zinci oxydum. Используется в мазях, пастах, присыпках при лечении кожных заболеваний.

Zinci sulfas. Используется в водных растворах для лечения конъюнктивитов, циститов, уретритов.

Protargolum (слабо диссоциирующий протеинат серебра). Используют в водных растворах для лечения конъюнктивитов, циститов, уретритов.

Argentii nitras. Используется для лечения конъюнктивитов. Как фармакотерапевтическое средство для прижигания бородавок, эрозий, язв и т. п.

Кислоты и щелочи

Изменяя концентрацию водородных ионов, вызывают денатурацию белка, а также разрушение (гидролиз) компонентов ткани. Используются слабые растворы, как правило, оказывающие бактериостатическое действие на вегетативные формы микробов (в больших концентрациях могут

вызывать необратимые изменения – некроз: сухой и колликвационный соответственно).

Acidum boricum. Применяют водные растворы для полоскания полости рта, зева; мази, присыпки при заболеваниях кожи.

Acidum salicylicum. В виде присыпок может использоваться при лечении ран как антисептик и как средство, ускоряющее отторжение некротизированных масс. Используется как противогрибковое (фунгицид) и противомозольное (кератолитик) средства.

Sol. Ammonii caustici. Как средство, главным образом, моющего, а не противомикробного действия применяется для подготовки рук хирурга по Спасокукоцкому-Кочергину.

Средства антисептического и дезинфицирующего применения

Группа фенола (соединения ароматического ряда)

Вещества этой группы растворяют липиды мембран, вызывают физическую денатурацию белков. Обладают бактерицидным и фунгицидным действием.

Pix liquida Betulae. Деготь березовый - продукт сухой перегонки коры березы. Обладает противомикробным, акарицидным (уничтожений клещей), кератолитическим и раздражающим действием. В составе мазей и линиментов применяется для лечения гнойных ран, грибковых инфекций, чесотки.

Ichthyolum. Продукт переработки горючих сланцев. Применяют для лечения гнойных заболеваний кожи как противовоспалительное, кератолитическое и слабое противомикробное средство.

Lysolum. Раствор трикрезолов в зеленом калийном мыле - используется как дезинфицирующее и моющее средство.

Окислители

Обладают способностью образовывать активный атомарный кислород, который окисляет спиртовые и тиоловые группы аминокислотных остатков, вызывая денатурацию белка.

Kalii permanganas. Применяют водные растворы для промывания полостей (0,01-0,1 %), гнойных ран (0,1-0,5 %), обработки ожогов (2-5 %). Убивает вегетативные формы микробов, в высоких концентрациях оказывает вяжущее действие.

Sol. Hydrohenii peroxudii diluta. Каталаза живых тканей разрушает перекись с образованием молекулярного кислорода, противомикробная активность низка. Как антисептик применяется для механического очищения ран (в чистом виде) и для обработки слизистых (в разведении 1:10). *In vitro* – средство с мощным бактерицидным, вирулицидным и споронтоцидным действием. Действие усиливает смешение с моющими средствами.

ми, муравьиной кислотой (первомур), что используют при стерилизации кетгута, наркозной аппаратуры.

Галогеносодержащие средства

Содержащиеся в них свободные или высвобождающиеся галогены способны денатурировать белки (присоединяясь к иминогруппам пептидных связей) и вызывают образование атомарного кислорода в водных растворах. Действуют, как правило, цидно. Спектр действия охватывает вегетативные формы прокариотов, простейших, грибы, вирусы, споры (сибиреязвенные споры уничтожаются только через несколько часов пребывания в 10 % растворе хлорамина).

Jodum. Выпускается 5 % спиртовой раствор. Применяют для обработки микротравм, обеззараживания кожи, лечения эпидермофитии. Недостатком является повреждающее действие на ткани, возможность химических ожогов.

Jodonatum. Комплексное соединение йода с поверхностно активными и высокомолекулярными веществами, обладает меньшим раздражающим действием. Применяют для обеззараживания операционного поля.

Povidonum-iodum. Комплекс поливинилпирролидона с йодом. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно и равномерно высвобождается, оказывает бактерицидное действие на микроорганизмы. На месте применения препарата остается тонкий окрашенный слой, который сохраняется до тех пор, пока не освободится все количество йода, после этого его действие прекращается. Применяют для обработки кожи пациента до и после проведения операций, до и послеоперационной обработки рук хирургов и медицинского персонала, обработки инструментов и предметов ухода за больными. Для полоскания рта и горла при инфекции носоглотки, при лечении инфицированных поражений кожи (ожоги, раны, язвы, ссадины) и т.п.

Chloraminum B. Органическое соединение, содержащее 25-29 % активного хлора и в отличие от хлорной извести стойкое при хранении. Применяют в водных растворах для промывания ран (1-2 %), мытья рук (0,25-0,5 %), дезинфекции неметаллического инструментария, предметов ухода за больным, помещений (1-5 %).

Triclosanum. Хлорсодержащее производное фенола - активен в отношении грамположительных и большинства грамотрицательных микробов и грибков, применяется для обработки рук медперсонала, кожи перед хирургическим вмешательством, ран.

Детергенты (мыла)

Амфифильные вещества, содержащие углеводородный радикал, придающий им липофильность, и диссоциирующую на ионы группу, обеспечивающую гидрофильность. В зависимости от знака заряда этой группы

детергенты делятся на катионные и анионные (бытовые мыла). Разнополярные детергенты не следует применять совместно. Сосредотачиваясь в силу амфифильности на границе раздела водной и жировой фазы, они снижают поверхностное натяжение (поверхностно активные вещества), способствуют эмульгированию жиров, разрушению мембран, очищению от грязи и т. п. Анионные детергенты активны, главным образом, в отношении Gp^+ - микробов, а катионные — в отношении вегетативных форм Gp^+ и Gp^- микробов и сложных вирусов.

Chlorhexidini bigluconas. Применяют водные растворы для промывания мочевого пузыря (0,02 %), обработки ран, ожогов (0,5 %), спиртовой раствор (0,5 %) для обработки операционного поля, рук хирурга, стерилизации инструментов.

Aethonium. Растворы, мази используют при различных заболеваниях кожи, слизистых, в т.ч. в офтальмологии.

Decamethoxinum. Водные растворы применяют для обработки рук, операционного поля, лечения заболеваний кожи, слизистых полости рта, мочевыводящих путей, прямой кишки, в т.ч. грибковой этиологии. Так же используют для обеззараживания шовного материала, инструментов, приборов.

Cetylpyridinii chloridum. Используют для обработки рук хирурга, обработки аппаратуры, инструментария.

Алифатические спирты и альдегиды

Вызывают денатурацию белка (формальдегид присоединяется к свободным аминогруппам), оказывают дегидратирующее действие на клетки и ткани (уплотняют кожу, суживают выводные протоки желез). Спирты вызывают растворение липидных компонентов мембран.

Spiritus aethylicus. Активен в отношении вегетативных форм микробов с 40 % - 50 %. Более высокие концентрации действуют на большинство вирусов. Как антисептик применяется для обработки кожи. Дегидратирующее действие затрудняет проникновение этилового спирта в глубину кожи и предотвращает гибель микробов там. Для максимального уничтожения микробов рекомендуется 70 % раствор, а для уплотнения кожи 90 %.

Sol. Formaldehydi. Мощное противомикробное средство с цидным действием в отношении вегетативных форм микробов, вирусов, грибов с концентрации 0,005 %, а в больших уничтожает и споры. Раздражающее действие на слизистые оболочки и неприятный запах затрудняют антисептическое применение формальдегида. Используется как дезинфицирующее средство для консервации анатомических препаратов, с фенолом и содой в растворах для обработки металлического инструментария и аппаратуры гемосорбции, в пароформалиновых камерах для обработки меховой одежды и других изделий, не допускающих нагревания до высоких температур.

В качестве антисептиков применяют антибиотики (макролиды, тетрациклины и др.) и ряд препаратов растительного происхождения.

Fusafunginum Полипептидный антибиотик для местного лечения инфекционных и воспалительных заболеваний дыхательных путей. Применяют ингаляционно.

Chlorophylliptum Действует бактерицидно или бактериостатически на стафилококков, не чувствительных к антибиотикам. Применяют при септических состояниях, гнойно - воспалительных и послеоперационных осложнениях стафилококковой природы и пр. Может применяться в/в, через рот, местно и ингаляционно.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Инфекционное заболевание – процесс активной борьбы возбудителя и макроорганизма, который разрешается благоприятно двумя способами: уничтожением возбудителя медикаментом или усилением функций защитных механизмов. Надеяться на полную стерилизацию (эрадикацию) только средствами химиотерапии не реалистично. Даже в самых благоприятных условиях достигается уничтожение не всей популяции, а лишь ее большей части (до 99,9 %). Поэтому выздоровление обеспечивается совместным действием противомикробного средства и механизмов фагоцитарной и иммунной защиты.

Основной эффект химиотерапевтических средств — уменьшение дозы инфекции (в результате цидного действия), снижение скорости увеличения числа микробов (в результате статического действия), снижение патогенного действия возбудителя на органы и ткани (подавления токсинообразования в результате нарушения синтетических процессов), повышение чувствительности к фагоцитозу и другим механизмам защиты.

Эффективное и безопасное лечение инфекционных заболеваний включает назначение химиотерапевтических средств эмпирически, по методу «проб и ошибок» и должно основываться на рациональных принципах их назначения, выбора вещества и режима его введения, сочетанного применения выбранных средств.

1. Основания для назначения химиотерапевтических средств. В отличие от фармакотерапии ими не могут быть симптом или синдром болезни (лихорадка, диарея и т. п.) так как эти вещества не патогенетичны, а этиотропны. Основанием для использования химиотерапевтических средств является клинический диагноз инфекционного заболевания, протекающее со средней тяжестью (временная потеря работоспособности) или тяжело (угроза здоровью или жизни). Легко протекающие заболевания можно лечить без химиотерапевтических средств. Исключением является угроза или наличие эпидемии, когда соответствующие средства могут назначаться даже здоровым людям для профилактики заболевания или использоваться для борьбы с бактерионосительством. Возможно также применение химиотерапии для предупреждения послеоперационных осложнений.

2. Выбор средств. Если инфекционное заболевание является специфическим (моноэтиологическим), то клинический диагноз однозначно определяет вызвавший его этиологический фактор (например, туберкулез вызывается палочкой Коха), облегчает выбор, сужая его поле до нескольких веществ. Предпочтение отдается средствам с более узким спектром (профилактика дисбактериоза), индивидуально переносимым, менее токсичным и т. д.

При неспецифических (полиэтиологических) заболеваниях клинический диагноз не определяет однозначно этиологию болезни. Например, пневмония. Ждать результатов бактериологического исследования (3-7 дней) недопустимо, т.к. чем раньше начато лечение, тем лучше результат. Поэтому при заболеваниях неясной этиологии предпочтение отдается средствам широкого спектра действия. Средства узкого спектра можно использовать после получения результата бактериологического анализа (см. таблицу 7).

Различают эмпирическую химиотерапию (при отсутствии данных о природе возбудителя и его чувствительности к медикаментам) и рациональную (при наличии таких сведений). Эмпирическая терапия при отсутствии угрозы жизни и здоровью (заболевание средней тяжести) может проводиться по принципу эскалации: начать можно с малотоксичных веществ бактериостатического или бактерицидного действия, а при отсутствии должного эффекта перейти к более мощным. При тяжелом течении болезни используется принцип деэскалации, когда лечение начинают с наиболее мощных обязательно бактерицидных, предпочтительно новых средств, к которым еще не успела развиться устойчивость, с последующим переходом при возможности к менее мощным. Одним из вариантов деэскалации является ступенчатая терапия, когда начинают с инъекционного введения антибиотика с последующим переходом на пероральный прием того же или эквивалентного средства, что обеспечивает снижение стоимости лечения без снижения его эффективности.

При выборе химиотерапии следует учитывать способность препарата проникать в место локализации возбудителя и необходимость в тяже-

лых случаях вводить выбранные средства инъекционно (для гарантированного создания более высоких концентраций в крови и тканях).

3. Режим химиотерапии. Если в большинстве случаев, особенно при неотложной терапии, адекватность дозы фармакотерапевтического средства может быть оценена уже через 10-30 мин., то в химиотерапии такая оценка может быть осуществлена лишь через 48-72 часа. Поэтому выбор правильной дозы (разовой, суточной) — чрезвычайно важный этап. Существуют рациональные принципы выбора режима химиотерапии (дозы, частоты введения).

Среди химиотерапевтических средств различают две групп веществ - с дозо-зависимой и с время-зависимой антимикробной активностью. Для первой группы (аминогликозиды и фторхинолоны), степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в биологической среде, например, в сыворотке крови. Поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой концентрации препарата. Для средств с время-зависимым антимикробным действием (бета-лактамы и макролиды) наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на уровне в 3-4 раза выше минимально подавляющей. Повышение концентрации препарата сверх этого уровня не увеличивает эффективность лечения. Поэтому необходимо вводить вещества с частотой обеспечивающей сохранение требуемых концентраций в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации препарата на указанном уровне хотя бы в течение 40-60 % временного интервала между дозами. Необходимые параметры введения берутся из справочной литературы.

Продолжительность химиотерапевтического лечения острых инфекций не менее 5-7 дней и зависит от скорости поступления веществ из крови в органы и ткани (время необходимое для этого пропорционально квадрату расстояния и в тканях с нарушенной микроциркуляцией может составлять часы и сутки). Как правило, средства должны вводиться до 2-3 дня нормальной температуры.

4. Комбинированная химиотерапия. Химиотерапевтические средства нередко применяют сочетано. Целью совместного назначения может быть потенцирование эффекта, расширение спектра действия, предупреждение развития устойчивости, профилактика суперинфекции и т. п. При комбинировании химиотерапевтических средств наряду с потенцированием и суммацией может возникать антагонизм. Необходимые сведения о возможности использования конкретных комбинаций следует искать в справочной литературе, но для предварительной ориентации полезно помнить, что не желательно сочетать средства с одинаковым типом токсичности и что антибиотики бактериостатического действия могут уменьшать действие бактерицидных антибиотиков, влияющих только на размножающихся микробов.

При лечении инфекционных заболеваний задачей врача является не только излечение больного, но и предотвращение формирования толерантности к противомикробному средству. Толерантность может быть врожденной (природной), связанной с морфофизиологическими или экологическими особенностями вида, но может быть приобретенной (мутационно-селекционной и трансмиссивной). Мутационно-селекционная устойчивость возникает в результате спонтанного изменения генетического материала возбудителя (мутация) с последующим отбором устойчивых особей. Мутация может быть одногенной (быстро развивающаяся устойчивость стрептомицинового типа) и полигенной (медленно развивающаяся устойчивость пенициллинового типа). Скорость возникновения устойчивости может зависеть не только от вещества, но и от возбудителя. Частота антибиотикоустойчивости ниже у стрептококков, пневмококков, менингококков, сальмонелл, бруцелл, выше у стафилококков, кишечной палочки, клебсиелл, энтерококков, протей, псевдомонад, микобактерий, шигелл.

Трансмиссивная устойчивость связана с относительно автономным внехромосомным генетическим материалом (плазмиды), способным к самостоятельной репликации и переходу от особи к особи, что обеспечивает "эпидемическое" распространение устойчивости среди совместно живущих микробов.

Механизмы устойчивости могут обеспечиваться:

- 1) ферментативной инактивацией средств, имеющей, как правило, плазмидную природу,
- 2) модификацией мишени действия. Например, обнаружены рибосомы, не связывающие макролиды,
- 3) ухудшением поступления веществ в клетку,
- 4) возникновением альтернативных путей синтеза, повышением концентрации существенного метаболита или чувствительного фермента.

Устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой глобальную проблему, т.к. ни одна страна не может защитить себя от импорта устойчивых патогенных микроорганизмов. Существует согласие, что одной из причин появления устойчивости является неправильное применение противомикробных веществ, особенно при самолечении. Больные нередко считают, что большинство инфекций, независимо от этиологии, реагируют на противомикробные препараты и улучшение состояния – основание для прекращения лечения противомикробными препаратами и т.п. Даже специалисты нередко применяют противомикробные средства избыточно. Важным фактором считают применение противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве (в Северной Америке и Европе для этого используют около 50 % объема производства противомикробных

препаратов) как для профилактики и лечения заболеваний, так и в качестве стимулятора роста (в субтерапевтических дозах).

Один из основных приемов профилактики толерантности возбудителя к применяемому средству — использование достаточных доз в течение времени превышающего срок клинического выздоровления (опережает бактериологическое выздоровление) хотя бы на несколько дней. Для компенсации устойчивости важно иметь в арсенале средства резерва, применяемые лишь в случае заболеваний с тяжелым течением или при толерантности штамма к повседневно применяемым веществам. «Дикий» тип возбудителя, возникший в ходе эволюции, обладает какими-то преимуществами, что способствует восстановлению чувствительности к химиотерапевтическому средству после отказа от его применения на длительное время. Этим можно руководствоваться в стратегии борьбы с внутригоспитальными инфекциями.

Избирательность действия химиотерапевтических средств (большая токсичность для возбудителей, чем для человека) обусловлена тем, что они действуют на такие процессы (субстраты), которые имеются у возбудителя, но отсутствуют у человека. Так как их количество относительно невелико, то невелико и число типовых механизмов действия большинства химиотерапевтических средств. Их можно разделить на такие группы:

1. Средства, нарушающие образование микробной стенки (отсутствует у клеток человека).
2. Средства, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны.
3. Средства, нарушающие синтез белков рибосомами (у человека они отличны от рибосом прокариотов).
4. Средства, нарушающие синтез нуклеиновых кислот (у человека этот процесс защищен мембраной ядра).
5. Средства, нарушающие энергетический обмен (у человека протекает внутри митохондрий).

Чувствительность возбудителей разных видов к веществам может отличаться в связи с особенностями структуры, химизма и способа функционирования. Например, Г⁻ микробы, в отличие от Г⁺, имеют не только пептидогликанную стенку, но и внешнюю мембрану, через которую ряд веществ не проникают в достаточной степени. Наличие в цитоплазматической мембране грибов эргостерина, а не холестерина, как у других эукариотов, является основой специфичности многих противогрибковых средств (полиеновых антибиотиков, производных имидазола). Напротив, наличие у грибов-эукариотов хитиновой, а не пептидогликанной клеточной стенки и другой тип рибосом делают их нечувствительными к большинству противомикробных химиотерапевтических средств.

Особенности спектра действия антибиотиков могут быть обусловлены тем, что в естественных условиях одни микробы контактирует с другими (среди которых есть и антибиотикопродуцирующие). При этом у возбудителей могут формироваться механизмы инактивации антибиотиков. Вероятность возникновения таких механизмов растет в ряду паразиты - комменсалы- сапрофиты. Поэтому паразитические виды, вызывающие специфические болезни, как правило, более чувствительны к антибиотикам, чем вызывающие неспецифические гнойно-воспалительные заболевания комменсалы (кишечная палочка, протей) или сапрофиты (псевдомонады).

ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИБИОТИКОВ

Антибиотики классифицируют по химическому строению, выделяя бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и др.), макролиды (и родственные группы азалидов, линкозамидов), аминогликозиды, рифамицины, тетрациклины, хлорамфениколы и др.

Бета-лактамы

В эту группу входят вещества, содержащие четырехчленное кольцо с внутренней амидной (бета-лактамой) связью. Они вызывают необратимое блокирование ферментов синтеза (карбоксипептидаз, транспептидаз) основного компонента стенки микробов пептидогликана (муреина) и нарушают образование микробной стенки, что ведет к гибели клетки (бактерицидное действие). Сюда входят также вещества бета-лактамой природы, не обладающие противомикробной активностью, но угнетающие бета-лактамазы – микробные ферменты инактивации бета-лактамов (клавулановая кислота, сульбактам).

Пенициллины

Открыты в 1928 году А.Флемингом и выделены в 1940 году Г.Флори и Э.Чейном как продукт жизнедеятельности сумчатых грибов рода *Penicillium*. (Стандартный суффикс МНН антибиотиков пенициллинов - циллин.) Основой является 6-аминопенициллановая кислота (продукт соединения валина и цистеина с 4-х-членным бета-лактамым и 5-тичленным тиазолидиновым циклами), к аминогруппе которой присоединяются различные радикалы. Грибы-продуценты присоединяют бензильный остаток, образуя биосинтетический антибиотик бензилпенициллин. Он выпускается в виде разных солей.

Benzylpenicillinum-natrium. Кислотонеустойчив и вводится инъекционно. Выпускают инъекционный порошок по 250000, 500000 и 1000000 ЕД во

флаконах. Вводят в/м, в/в или субарахноидально в суточной дозе 0,5-60 млн. ЕД в 4-6 приемов.

Benzathin benzylpenicillinum (Bicillinum-1).

Препараты бензилпенициллина сравнительно легко проникают в оболочки G^+ микробов. В концентрациях 0,2 - 0,3 ЕД/мл оказывают выраженное влияние на стрептококков, пневмококков, менее чувствительны энтерококки (фекальные стрептококки) и анаэробные пептококки и пептострептококки. Чувствительны возбудители дифтерии, сибирской язвы, газовой гангрены. Достаточную чувствительность обнаруживают гоно- и менингококки, спирохеты. Большинство грамотрицательных палочек из-за слабой проницаемости внешней мембраны и наличия специфических бета-лактамаз в периплазматическом пространстве практически нечувствительны, как и большинство стафилококков продуцирующих внеклеточную пенициллиназу.

Натриевая соль бензилпенициллина хорошо растворима в воде, легко диффундирует в тканевые жидкости, при в/м введении создает максимальные концентрации в крови уже через 15-20 минут. Будучи полярным веществом плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, в клетки, серозные полости, суставные сумки. В очагах воспаления с нарушенной циркуляцией создается концентрация порядка 10-15 % таковой в крови. Из-за полярности молекул бензилпенициллин слабо биотрансформируется (20-30 %) и большая часть активно секретруется эпителием почечных канальцев в мочу в активной форме. Достаточные концентрации в крови (рекомендуются 0,5-2 ЕД /мл.) сохраняются в среднем 4 часа. Другие соли (новокаиновая и пр.) плохо растворимы в воде. Например, бициллин (дибензилэтилендиаминовая соль) используется в виде суспензии и вводится только в/м. Всасывается медленно, создает более низкие концентрации в крови (в 30 раз меньше, чем равное количество натриевой соли), но действует значительно дольше: до 2-4 недель.

Показания к применению

Лечение специфических инфекций:

- стрептококковых - ангина, скарлатина, рожа; септический эндокардит, сепсис;
- пневмококковых - крупозная пневмония;
- дифтерии, сибирской язвы, газовой гангрены,
- менингококковых (эпидемический цереброспинальный менингит, назофарингит и др.), гонореи, сифилиса, возвратного тифа, и т. п.

При неспецифических гнойно-воспалительных заболеваниях: менингит, отит, бронхопневмония, абсцесс, сепсис и др. может назначаться лишь после установления возбудителя и подтверждения его чувствительности. Препараты продленного действия используются для лечения, про-

филактики обострений при хронических заболеваниях, вызванных высокочувствительными микробами (ревматизм, сифилис).

Из-за отсутствия в клетках человека субстрата действия бензилпенициллина его токсичность чрезвычайно низка. Лишь при субарахноидальном введении возможно возбуждающее действие на ЦНС и даже судороги, так как бензилпенициллин в больших концентрациях (60 ЕД/мл) обладает активностью антагониста ГАМК. Бензилпенициллин и его метаболиты могут взаимодействовать с белками, образуя антигенактивные вещества. Аллергические осложнения разных типов, включая анафилактический шок, встречаются с частотой до 10 %.

Полусинтетические пенициллины

Присоединяя радикалы к аминогруппе 6-аминопенициллановой кислоты искусственно, получают полусинтетические пенициллины:

Изоксазоловые производные («антистафилококковые»)

Oxacillinum-natrium. Таблетки и капсулы по 0,25; инъекционный порошок во флаконах по 0,25 и 0,5, Вводится через рот, в/м, в/в в суточной дозе 2-8,0 в 4-6 приема.

Это кислотоустойчивое вещество, пригодное для перорального применения. Не разрушаются пенициллиназой стафилококков. Спектр действия существенно не отличаются от бензилпенициллина, но клиническое значение имеет, главным образом, способность подавлять кокковую (особенно стафилококковую) флору. По сравнению с бензилпенициллином менее активен. Используются при лечении неспецифических гнойно - воспалительных заболеваний, прежде всего стафилококковой природы.

Аминопенициллины («широкого спектра»)

Ampicillinum-natrium. Инъекционный порошок по 0,25 и 0,5. Вводится в/м или в/в в суточной дозе 2,0-10,0 в 4-6 приема.

Amoxicillinum.

Кислотоустойчивые вещества, но разрушаются пенициллиназой стафилококков. К ним чувствительны Гр⁺ кокки (стрепто, пневмо) и палочки (дифтерийная, сибиреязвенная), Гр⁻ кокки и такие Гр⁻ палочки как кишечная, некоторые виды протей, сальмонеллы, шигеллы, палочка инфлюэнцы, возбудитель коклюша и в меньшей степени клебсиеллы (поэтому называются пенициллинами широкого спектра). Извитые формы менее чувствительны. По активности уступают бензилпенициллину, но превосходят оксациллин.

Ампициллин используют для лечения кишечных инфекций (брюшного тифа и паратифов, бациллярной дизентерии, энтероколитов, вызванных чувствительными к антибиотикам микробами); заболеваний органов дыхания, мочевыводящих путей, хирургических инфекций. Амокси-

циллин оказался высокоактивен против *Helicobacter pylori* и в настоящее время является одним из эффективных средств лечения язвы желудка, двенадцатиперстной кишки и гиперацидного гастрита.

Под названием «антипсевдомонадные» можно объединить карбокси- (Carbenicillinum-dinatrium), уреидо- (азлоциллин, мезлоциллин) и тиофено- (тикарциллин) пенициллины. В целом они повторяют свойства аминопенициллинов, но подавляют жизнедеятельность синегнойной палочки, а тикарциллин активен также в отношении анаэробов (пепто- и пепто-стрептококки, бактероиды, фузобактерии), нередко являющихся причиной послеоперационных осложнений в хирургии и гинекологии.

Комбинированные препараты

Amprioxum. Смесь оксациллина и ампициллина.

Амохуславум. Смесь амоксициллина и клавулановой кислоты.

Они обладают более широким спектром и большей активностью, что делает их надежнее при лечении гнойно-воспалительных заболеваний неясной этиологии, а также при смешанной (кокково-бациллярной, аэробно-анаэробной) инфекции.

Цефалоспорины

Цефалоспорины являются производными 7-аминоцефалоспоровой кислоты, содержащей, кроме 4х-членного бета-лактамного кольца, 6-ти членный дигидротиазиноновый цикл. Используются только полусинтетические антибиотики, различаемые по хронологии получения:

1-го поколения

Cefazolinum

Cefalexinum.

3-го поколения

Cefotaximum. Инъекционный порошок во флаконах по 0,5; 1,0 и 2,0. Назначается в/м (в/в) по 2,0-12,0 в сутки в 2-3 приема.

Ceftriaxonum

4-го поколения

Cefpiromum.

Спектр действия современных цефалоспоринов обычно сочетает достоинства оксациллина и ампициллина. Цефалоспорины 1-го поколения активны против: большинства G^+ кокков и палочек, кроме энтерококков, чувствительны и G^- кокки, многие палочки. Наибольшее значение имеет способность действовать на возбудителей неспецифических гнойно-воспалительных заболеваний - кишечную палочку, протей, клебсиелл, палочку инфлюэнцы. У веществ 2-го поколения появилась заметная активность против энтерококков. У 3-го поколения ак-

тивность против псевдомонад (цефотаксим) и бактероидов (цефоксетин). Цефалоспорины 4-го поколения отличаются более высокой стабильностью против различных бета-лактамаз.

Являясь высокополярными и гидрофильными веществами, цефалоспорины хорошо всасываются при инъекционном введении, при в/м введении максимальные концентрации создаются через час. Цефалексин пригоден для введения через рот. В организме распределяются в основном в крови, тканевой жидкости, плохо проникая в полости и через ГЭБ. Только цефотаксим проходит в полости и в ткань мозга в заметных количествах. Цефалоспорины не подвергаются биотрансформации в организме и выводятся почками в активной форме. Терапевтические концентрации сохраняются 8-12 часов.

Показания к применению: тяжелые неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, генерализованные и локализованные.

Токсичность цефалоспоринов относительно невелика. Лишь первые антибиотики (цефалоридин) характеризовались заметной нефротоксичностью. Наиболее вероятные осложнения: аллергия, флебиты, инфильтраты в месте введения, дисбактериоз.

Другие бета-лактамы

Практическое значение имеют монобактамы — азтреонам, действующий преимущественно на Гр⁻ аэробов, включая продуцирующих лактамазу, и карбапенемы — имипенем. Имипенем выпускается в комбинации с циластатином, угнетающим активность дигидропептидазы почек, что предотвращает инактивацию имипенема и обеспечивает его поступление в мочевыводящие пути в активной форме, под названием тиенам.

Tienatum

Тиенам устойчив к бета-лактамазам и Гр⁺ и Гр⁻ микробов и действует на: стафило-, стрепто-, энтерококки, гоно-, менингококки, псевдомонады, протей, кишечную палочку, иерсении, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, гемофильную палочку, бордетелл, бруцелл, анаэробов (пепто- и пепто-стрептококков, клостридий, бактероидов, фузобактерии).

Показан при тяжелых формах гнойно-воспалительных заболеваний, генерализованных и локализованных, полимикробных и смешанных (аэробно-анаэробных). Эффективен при устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам. Побочные эффекты тождественны таковым цефалоспоринов.

Гликопептидные антибиотики

Гликопептидные антибиотики — ванкомицин, тейкопланин нарушают синтез пептидогликана клеточной стенки грамположительных бактерий, необратимо связываясь с концевым участком аминокислотного мостика, участвующего в образовании поперечных сшивок между полисахаридными цепями. Действуют бактерицидно, преимущественно на грамположительные бактерии. Один из немногих антибиотиков, эффективных в отношении метициллин-резистентных стафилококков. Применяют при тяжелых стафилококковых и стрептококковых инфекциях (септицемия, пневмонии, абсцессы мозга, легких, менингит, перитонит, остеомиелит, стрептококковый эндокардит); вводят внутривенно капельно. При приеме внутрь (препарат практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте) ванкомицин высокоэффективен при псевдомембранозном колите (вызывается *Clostridium difficile*).

Макролиды (и азалиды)

Антибиотики, содержащие в своей структуре большое лактонное кольцо. Молекулярная масса более 700Д (плохо проникают через внешнюю мембрану Г⁻ видов). Обладают бактериостатическим действием (у азалидов возможно цидное) в результате угнетения синтеза белка 70S рибосомами прокариотов; подавляют транслокацию.

Стандартный суффикс МНН антибиотиков, получаемых из лучистых грибов, -мицин.

Макролиды

Erythromycinum. Таблетки по 0,1; 0,2 и 0,25. Назначается в суточной дозе 0,8-2,0 в 4-6 приемов.

Erythromycini phosphas

Oleandomycini phosphas

Clarithromycinum (полусинтетическое производное эритромицина)

Азалиды

Azithromycinum

Спектр включает все виды кокков, Г⁺ палочки (возбудители дифтерии, клостридии), некоторые Г⁻ палочки (гемофильная палочка, возбудители коклюша, легионеллы, бруцеллы), извитые формы (спирохеты, боррелии), безоболочечные микоплазмы, внутриклеточные хламидии, риккетсии.

Лучше всасываются при приеме внутрь, натощак, при низкой кислотности содержимого желудка, хорошо проникают в ткани и полости, аденоиды, миндалины, внутреннее ухо, придаточные пазухи носа, ишеми-

зированные ткани. Проникают внутрь клеток, но через ГЭБ проходят слабо. Подвергаются биотрансформации в печени (до 60 %). Большая часть активного вещества выделяется с желчью.

Являются резервными средствами при скарлатине, дифтерии, гонорее, сифилисе, легионеллезе, микоплазменной инфекции. Используются при лечении неспецифических гнойно-воспалительных заболеваний средней тяжести, преимущественно кокковой природы.

Побочные явления носят в основном диспепсический характер. При длительном применении возможна холестатическая желтуха. Характерно быстрое развитие устойчивости.

Линкозамиды

Lincomycini hydrochloridum

Близок к макролидам по механизму действия. Действует бактериостатически на стафило-, стрепто-, пневмококков, возбудителя сибирской язвы, микоплазм и бактероидов. Его полусинтетическое производное – клиндамицин - одно из наиболее активных средств в отношении пепто- и пептострептококков, бактероидов. Особенно показан при хирургической инфекции, вызванной неспорообразующими анаэробами или смешанной аэробно-анаэробной флорой. Линкомицин хорошо проникает в органы и ткани, в частности в костную, удерживается до 12 часов. Используются в качестве резервного средства при лечении неспецифических гнойно-воспалительных заболеваний.

Аминогликозиды

Эфироподобные соединения производных циклогексана с аминосохарамми, сравнительно большой молекулярной массы (400-600 Д). Щелочные вещества, ионизирующиеся в растворах. Обладают бактерицидным действием, благодаря необратимому угнетению рибосомального синтеза белка (связываются с малой субъединицей). Внутри микроорганизмов проникают при помощи зависящего от энергии окислительного фосфорилирования транспорта полиаминов, что объясняет некоторые особенности спектра (анаэробы: спирохеты, клостридии, бактероиды малочувствительны).

1-е поколение

Streptomycini sulfas

Kanamycinium sulfas

Kanamycinium monosulfas

2-е поколение

Gentamycini sulfas. Инъекционный порошок во флаконах по 0,08 и 4 % раствор в ампулах по 1 и 2 мл. Назначается в/м (в/в) в суточных дозах 1-5 мг/кг в 2-3 приема.

Tobramycini sulfas

3-е поколение

Amikacini sulfas (полусинтетический)

К ним чувствительны многие кокки: Гр⁺ (стафило- и стрептококки) и Гр⁻ (гоно- и менингококки) и палочки: Гр⁺ (возбудитель сибирской язвы) и Гр⁻ (кишечной группы: кишечная палочка, протей, шигеллы, сальмонеллы; легочной группы: гемофильная палочка, клебсиеллы, бордетеллы; возбудители зоонозов: чумы, туляремии, бруцеллеза). К 1-му поколению (и амикацину) чувствительны кислотоустойчивые возбудители (туберкулеза и лепры); 2,3-му - синегнойная палочка (псевдомонады).

Аминогликозиды плохо всасываются из ЖКТ, поэтому используются инъекционно. Не проникают через ГЭБ и внутрь клеток (не действуют на хламидий, риккетсий). В достаточных концентрациях диффундируют в серозные и суставные полости. Слабо биотрансформируются и выводятся почками в активной форме; терапевтические концентрации сохраняются в течение 8-12 часов.

Показания: стрептомицин используется для лечения туберкулеза, чумы, туляремии, бруцеллеза. Канамицин сульфат – для лечения туберкулеза, при хирургических инфекциях (особенно протейной этиологии), моносульфат (per os) – при энтероколитах и бациллярной дизентерии. Аминогликозиды 2-3 поколений применяются при тяжело протекающих гнойно - воспалительных заболеваниях генерализованного характера.

Аминогликозиды могут угнетать рибосомы митохондрий человека (55 S), что делает их токсичными. Накапливаясь в эпителии почечных канальцев и структурах внутреннего уха, могут оказывать нефро- и ототоксическое действие (снижение слуха, нарушение чувства равновесия). В больших дозах нарушают нервно-мышечную передачу. Могут вызывать дисбактериоз, грибковые суперинфекции, аллергические осложнения.

Рифамицины

Антибиотики этой группы (в частности, полусинтетический рифампицин) оказывают бактерицидное действие, прочно связываясь с ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Несмотря на большие размеры молекулы (ММ > 800 Д), легко проникают в клетки благодаря выраженной липофильности.

Rifampicinum. Порошок в капсулах и ампулах по 0,15. Назначается в суточных дозах 0,6-0,9 в 1-3 приема.

К рифампицину высокочувствительны все виды кокков (Гр⁺ и Гр⁻), кислотоустойчивые микробы, Гр⁺ палочки (сибиреязвенная и клостридии), умеренно чувствительны многие Гр⁻ палочки.

Хорошо всасывается при назначении per os; проникает во все ткани, клетки и жидкости организма, в т.ч. и в ликвор. Максимальная концентрация возникает через 2 часа и удерживается на терапевтическом уровне не менее 8-12 часов. Большие дозы обеспечивают сохранение концентраций в течение 24 часов. В организме подвергается биотрансформации более 70 %. Выводится, главным образом, печенью в составе желчи. Небольшие количества, выделяемые другими путями, окрашивают мочу, слезы, мокроту, слюну в красный цвет.

Показания: основное средство лечения туберкулеза и проказы. Так как к рифампицину быстро развивается устойчивость, при других заболеваниях является резервным средством (гнойная стафилококковая инфекция, газовая гангрена, гонорея и т.п. Умеренно токсичен (может нарушать функции печени).

Тетрациклины

Нарушают рибосомальный синтез белка, обратимо взаимодействуя с малой субъединицей. Действуют бактериостатически. Могут образовывать хелатные соединения с Mg²⁺, Ca²⁺ и ингибировать ферментные системы. Благодаря относительно малым размерам (ММ <500 Д), некоторой растворимости в жирах легко диффундируют через поры внешней мембраны и через цитоплазматическую мембрану (у микробов существует и активный трансмембранный транспорт).

Группа включает средства

Стандартный суффикс МНН антибиотиков семейства тетрациклинов – циклин.

Природные

Tetracyclini hydrochloridum

Полусинтетические

Doxycyclini hydrochloridum. Капсулы по 0,05 и 0,1. Назначается в суточных дозах 0,1-0,2 в 1-2 приема.

Methacyclini hydrochloridum

Комбинированные

Oletetrinum. (Олеандомицин и тетрациклин)

Антибиотики широкого спектра, к ним чувствительны большинство Гр⁺ и Гр⁻ кокков и палочек (в том числе кишечная группа, легочная группа и возбудители зоонозов), извитые формы, хламидии, риккетсии, мико-

плазмы и некоторые простейшие (возбудители амёбной дизентерии, токсоплазмоза и малярии).

Степень всасывания достигает 75-80 % введенной дозы, (наличие пищи ухудшает всасывание), хорошо проникают в ткани и большинство жидкостей организма (кроме ликвора). В печени подвергается биотрансформации от 30 до 50 % введенной дозы. Концентрация в желчи, моче может в 10 раз превышать таковую в плазме. Продолжительность действия природных антибиотиков составляет порядка 8 часов, доксициклина - 16-22 часа.

Показаны для лечения многих специфических инфекций: ангины, скарлатины, сибирской язвы, гонореи, холеры, бациллярной и амёбной дизентерии, чумы, туляремии, бруцеллеза, сифилиса, возвратного и сыпного тифов, трахомы, пситтакоза, микоплазмоза и т. д. Могут применяться для лечения неспецифических гнойно - воспалительных заболеваний, но, главным образом, при средней тяжести течения и неясности этиологии.

При использовании возможно раздражение слизистых пищеварительного тракта, нарушение функции печени. Могут оказывать катаболическое действие, т.к. нарушают синтез белка в клетках. Образуют комплексы с кальцием, могут откладываться в закладках костей и зубов, нарушать их развитие, окрашивать зубы в желтый цвет, способствовать развитию кариеса. Возможны фотодерматозы, аллергические осложнения, дисбактериоз, суперинфекции.

Хлорамфениколы (группа левомецетина)

Антибиотики этой группы действуют бактериостатически, обратимо связываясь с большой (50 S) субъединицей рибосом (трансферазным участком) и нарушая рибосомальный синтез белка. Как липофильные вещества с небольшой молекулярной массой, легко проникают через внешнюю и цитоплазматическую мембрану микробов и клеток человека.

Laevomycetinum (Chloramphenicolum). Табл. по 0,25;0,5. Назначается в суточных дозах 1,5-3,0 в 3-4 приема.

Laevomycetinum-natrii succinas

Левомецетин (синтетически воспроизведенный природный хлорамфеникол) – антибиотик широкого спектра, чувствительны все виды кокков, Гр⁺ палочки, Гр⁻ палочки (холерный вибрион, сальмонеллы, шигеллы, легочная группа, возбудители зоонозов), хламидии, риккетсии. Особенностью является чувствительность большинства анаэробов (пепто- и пептострептококков, бактероидов).

Быстро и полно всасывается в ЖКТ. Прекрасно проникает в ткани, клетки, проходит через ГЭБ. Около 80 % подвергаются биотрансформации в печени.

Учитывая сравнительно высокую токсичность (может действовать на рибосомы митохондрий эукариотов), применяют ограниченно. Назначают при эпидемическом менингите, брюшном тифе, бациллярной дизентерии, чуме, бруцеллезе, риккетсиозах и при анаэробных инфекциях (газовой гангрене, гнойных анаэробных инфекциях). Разные препараты этой группы могут применяться местно при неспецифических гнойно-воспалительных заболеваниях.

При длительном использовании в больших дозах обладает гематотоксическим действием. Может быть причиной тошноты, рвоты, жидкого стула. У детей возможен кардиоваскулярный коллапс. Как и другие антибиотики широкого спектра, способствует развитию дисбактериоза, суперинфекции.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Синтетические химиотерапевтические средства с относительно широким спектром действия представлены многими группами, из которых старейшими являются сульфаниламиды, а наиболее мощными – хинолоны.

Сульфаниламидные средства

Многие микробы не могут усваивать из внешней среды фолиевую кислоту, из которой образуется фермент, обеспечивающий перенос одноуглеродных фрагментов при синтезе азотистых оснований (тимина, аденина, гуанина) и, следовательно, репликации и транскрипции ДНК. У них фолиевая кислота и ее коферментная форма (тетрагидрофолиевая кислота) образуются из птеридина, парааминобензойной (ПАБК) и глутаминовой кислоты при участии дигидрофолатсинтетазы и дигидрофолатредуктазы.

Сульфаниламиды (производные амида сульфаниловой кислоты) — структурные аналоги ПАБК. Конкурируя с ПАБК за дигидрофолатсинтетазу, сульфаниламиды обратимо нарушают рост и размножение микробов (бактериостатическое действие). Сульфаниламиды могут обладать различиями в растворимости, способности к всасыванию в ЖКТ, продолжительности действия, что лежит в основе классификации.

Средства местного действия

Sulfacylum-natrium (Sulfacetamidum). 20 % и 30 % раствор (глазные капли), 30 % глазная мазь. Назначается 3-6 раз в сутки.

Sulfathiazolum silver

Средства кишечного действия

Phthalazolum (Phthalylsulfathiazolum)

Sulfasalazinum

Резорбтивные средства

Короткодействующие (до 10ч)

Aethazolum (Sulfaethidolum)

Sulfadimezinum (Sulfadimidinum). Табл. по 0,5. Назначаются в постепенно снижающихся суточных дозах от 6,0 до 3,0 в 6-3 приема.

Средней продолжительности (10-24ч)

Sulfamethoxazolum

Длительнодействующие (24-48ч)

Sulfadimethoxinum. Табл. по 0,5. Назначаются в суточных дозах 2,0 – 0,5 в 1-2 приема.

Сверхдлительнодействующие ($t_{1/2} > 48ч$).

Sulfalenum

Комбинированные

Co-trimoxazolum (смесь сульфаметоксазола с триметопримом). Табл. и амп. по 5 мл раствора. Обе формы содержат по 0,48 препарата. Назначаются по 2-3 табл. внутрь или по 0,8 и более внутривенно 2 раза в сутки.

Сульфаниламиды обладают бактериостатическим действием на большинство кокков (стафило-, стрепто-, пневмо-, гоно- и менинго-), Гр⁺ палочки (сибиреязвенную, актиномицеты), кишечную группу (кишечная палочка, шигеллы), хламидии, простейшие (малярийный плазмодий, токсоплазмы). Умеренно чувствительны многие другие виды (энтерококки, клостридии, возбудители лепры, протей, клебсиеллы, бруцеллы). Ко-тримоксазол (триметоприм угнетает второй фермент синтеза коферментных форм фолиевой кислоты – дигидрофолатредуктазу) обладает бактерицидным действием и способностью действовать на коринебактерии, протей, сальмонелл, гемофильных палочек и некоторых других бактерий.

Сульфаниламиды местного действия — хорошо растворимые в воде средства, пригодные для использования в растворах для наружного применения. Они применяются в офтальмологии для лечения бленнореи, трахомы, конъюнктивитов неспецифического характера. Сульфатиазол серебра (крем) применяют при ожогах, в том числе радиационных, пролежнях, хронических изъязвлениях голени.

Сульфаниламиды кишечного действия – вещества, плохо всасывающиеся в тонкой кишке и поэтому достигающие толстой. Терапевтические концентрации создаются лишь в пределах ЖКТ. Фталазол используется для лечения энтероколитов, бациллярной дизентерии. Сульфасалазин обладает не только антимикробным, но и противовоспалительным действием (комбинация сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты). Применяют при неспецифическом язвенном колите и проктите.

Сульфаниламиды резорбтивного действия обладают амфотерными свойствами (кислотными и щелочными) и при рН близкой к нейтральной

значительная часть молекул недиссоциирована и обладает значительной растворимостью в жирах. Эти вещества хорошо всасываются в тонкой кишке и создают терапевтические концентрации в крови и тканях. Они проникают и в клетки, в заметных количествах проходят через ГЭБ. Оптимальная концентрация в крови составляет 40-50 мкг/мл. Сульфаниламиды связываются с альбуминами плазмы. Разная степень связывания с белками и липофильности (обеспечивающей способность реабсорбции в почечных канальцах), позволяет получать сульфаниламиды разной длительности действия. Элиминация этих веществ осуществляется посредством ацетилирования в печени и выведения почками. Скорость ацетилирования существенно варьирует, что влияет на концентрацию активного вещества в моче. Продолжительность действия ко-тримоксазола соответствует сульфаниламидам средней продолжительности действия.

Показания к применению: сульфаниламиды короткого действия показаны при стрептококковых, пневмококковых, менингококковых инфекциях, гонорее, раневых инфекциях, слабо ацетилирующийся этазол – при инфекциях мочевыводящих путей (пиелитах, циститах).

Средства длительного и сверхдлительного действия: при ангине, гонорее, дизентерии, малярии, токсоплазмозе; отитах, бронхитах, пневмонии: холециститах, пиелитах, циститах, гнойных инфекциях различной локализации.

Co-trimoxazolium – при стрептококковых инфекциях, эпидемическом менингите, гонорее, гнойной колибациллярной инфекции мягких тканей, холере, брюшном тифе; карбункулезе, отите, дифтерии, бронхите, неспецифических инфекциях органов дыхания, цистите, пиелите.

Сульфаниламиды обладают заметным действием на организм человека. Осложнения возникают у 3-5 % больных. Могут нарушаться функции нервной системы: угнетение, депрессия, тошнота, рвота, головная боль, невриты; кроветворных органов и крови: лейкопения, агранулоцитоз, тромбопения, гемолитическая анемия, метгемоглинообразование; паренхиматозных органов: гепатит, камнеобразование в почках из-за плохой растворимости продуктов ацетилирования в кислой среде мочи; возможны аллергические осложнения.

Производные хинолона

Средства этой группы обладают бактерицидным действием, блокируя топоизомеразу II (ДНК-гираза) и топоизомеразу IV — ферменты, необходимые для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК. Нарушает синтез ДНК микробной клетки. Активны как в отношении размножающихся, так и покоящихся микробов. Стабильной классификации фторхинолонов пока нет. Можно выделять 4 поколения хинолонов: производные нафтиридина, монофторхинолоны (ципрофлок-

сацин), дифторхинолоны (левофлоксацин), трифторхинолоны (гатифлоксацин). У двух последних более высока активность против возбудителей легочных болезней (респираторные фторхинолоны), у последнего против анаэробной флоры. К последним поколениям относят так же моксифлоксацин (монофтор).

Производные нафтиридина (а также оксолиниевой и пипемидиевой кислот)

Acidum nalidixicum

Спектр действия узок и включает лишь Гр⁻ палочки: кишечную, протей, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, гемофильную.

Налидиксовая кислота хорошо всасывается в кишечнике, но быстро выводится почками в неизменном виде, до 80 % дозы. Максимальные концентрации в крови через 2 часа, но быстро снижаются через 4-6 часов.

Используется в основном при лечении тяжелых инфекций мочевыводящих путей, реже при заболеваниях кишечника и желчевыводящих путей.

Действие на организм человека проявляется диспепсическими расстройствами, аллергическим и фотодерматозом, нарушениями зрения.

Стандартный суффикс МНН производных хинолона -оксацин.

Фторхинолоны (второе поколение)

Ofloxacinum

Ciprofloxacinum. Табл. по 0,25, 0,5 и 0,75. Амп. 1 % р-ра по 10 мл. Ориг. склянки с 0,2 % р-ром по 50 и 100 мл. Назначается внутрь по 0,25-1,0 и в/в по 0,2-0,4 в сутки в 2 приема.

Обладают выраженным действием на Гр⁻ палочки: псевдомонады, кишечную, протей, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, бруцеллы, легионеллы. Умеренно чувствительны: стафило-, стрепто-, энтеро-, гоно-, менингококки. Подавляют жизнедеятельность хламидий, микоплазм. Обнаруживается активность в отношении микобактерий. Недостаточно чувствительны анаэробы.

Ципрофлоксацин легко всасывается (70-80 %) в кишечнике. Максимальные концентрации возникают через 30-120 минут. Вещество легко проникает в органы и ткани. После однократного введения концентрации, превышающие минимальную, сохраняются до 12 часов.

Показания к применению. Лечение тяжелых генерализованных и локализованных неспецифических инфекций. Назначаются при заболеваниях кожи и мягких тканей, органов дыхания, моче- и желчевыводящих путей, Используются для лечения остеомиелита, энтеритов, гинекологических инфекций, перитонитов, септицемий.

Побочное действие: возможны диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, диарея), головокружения, головная боль, судороги, нарушения зрения и функций печени, аллергическая сыпь, анафилактический шок. Противопоказаны детям, подросткам до окончания роста (в экспериментах на животных обнаружена хондротоксичность), при беременности и лактации, эпилепсии.

Производные оксихинолина

Действуют бактерицидно. Обладают выраженными хелатообразующими свойствами, связывают металлы, в частности железо, что вызывает блокаду металлсодержащих ферментов. Возникают нарушения энергообразования, особенно окислительного фосфорилирования у микробов-аэробов.

Галогенсодержащие

Chlorquinaldolum

Не содержащие галогенов

Nitroxolinum. Табл. по 0,05. Назначается по 0,2-0,6 в 3-4 приема в сутки.

Спектр включает стафило-, стрепто-, пневмококки, кишечную палочку, протей, шигеллы, клебсиеллы, гемофильную палочку, псевдомонады, энтамебу, кандиды.

Галогенсодержащие средства всасываются в кишечнике всего на 10-15 %, действуют лишь в пределах ЖКТ. Использовались для лечения кишечных инфекций: неспецифического энтероколита, амебной и бациллярной дизентерии, кандидоза кишечника. Длительное использование больших доз некоторых галогенсодержащих производных оксихинолина иногда вызывало тяжелые миелопатии, периферические невриты, поражения зрительного нерва, слепоту. Постепенно вышли из употребления. Не содержащие галогенов оксихинолины прекрасно всасываются в кишечнике, и быстро выделяются почками в активной форме. Назначаются при инфекциях урогенитального тракта: пиелонефрите, цистите, уретрите, простатите.

Сравнительно мало токсичны, вероятно, в связи с защитой соответствующих ферментов эукариотов митохондриальной мембраной. Осложнения имеют характер диспепсических расстройств и аллергических сыпей.

Производные хиноксалина

Метаболиты производных хиноксалина в микробных клетках подавляют синтез ДНК без нарушения синтеза белка и РНК. Обладают бактерицидным действием.

Dioxidinum

Подавляют жизнедеятельность: стафило-, стрепто-, пневмококков, псевдомонад, возбудителей кишечной группы инфекций, клебсиелл, клостридий, бактероидов.

Диоксидин используется для инъекционного введения в полости или внутривенно капельно. Терапевтическая широта действия производных хиноксидина невелика. Побочные реакции возникают в 7-10 % и могут приобретать тяжелый характер: судорожные сокращения мышц, головная боль, повышение температуры, диспепсические расстройства, аллергические осложнения. В экспериментах обнаружено эмбриотоксическое и мутагенное действие. Назначаются только взрослым. Используется при тяжелых неспецифических гнойно-воспалительных заболеваниях моче- и желчевыводящих путей, сепсиса и аналогичных состояниях (абсцесс легкого, эмпиема плевры), угрожающих здоровью или жизни. Можно использовать местно при лечении гнойных ран, ожогов, отита, гайморита и т. п.

Производные нитрофурана

Чувствительные к ним штаммы содержат нитрофуранредуктазу. В ходе восстановления нитрогруппы образуются реакционно активные метаболиты, повреждающие макромолекулы, в т.ч. ДНК. Оказывают бактерицидное действие.

Furazolidonum. Табл. по 0,05. Назначается в суточных дозах 0,2-0,4 в 4 приема.

Furadoninum (Nitrofurantoinum)

Nifuroxazidum

Спектр действия включает: стафило-, стрептококков, кишечную палочку, протей, шигелл и сальмонелл, трихомонады, лямблии, трипаносомы.

Нитрофураны являются слабыми кислотами. Нифуроксазид практически не всасывается в кишечнике. Другие всасываются в кишечнике умеренно (порядка 50 %) и быстро секретировуются эпителием почечных канальцев в активной форме (более 80 % введенной дозы фурадонина). Несмотря на биотрансформацию нитрофуранов в печени, концентрация в моче может значительно превышать минимально действующую.

Показания к применению. Производные нитрофурана применяются для лечения кишечных инфекций (нифуроксазид исключительно, фуразолидон преимущественно: брюшной тиф, дизентерия, лямблиоз, неспецифические колиты и энтериты) и инфекций мочевыводящих путей: пиелиты, циститы, трихомонадоз (фурадонин исключительно, фуразолидон редко).

На организм человека в терапевтических дозах нитрофураны оказывает умеренное действие. Нередки диспепсические расстройства: изжога, тошнота, рвота, понос. Возможна кожная сыпь аллергического происхождения. Иногда возникают проявления нейротоксического действия: головная боль, головокружение, бессонница, непереносимость алкоголя.

Производные нитроимидазола

Бактерицидное действие производных нитроимидазола также связана с восстановлением нитрогруппы, образованием реакционно активных метаболитов, повреждающих макромолекулы, в т.ч. ДНК. Их особенностью является низкий окислительно-восстановительный потенциал. Поэтому восстановления возможно только в организмах анаэробов.

Metronidazolium. Таблетки по 0,25 и 0,5; вагинальные свечи по 0,5. Внутрь по 0,25-0,5 2-3 раза в день.

Спектр: облигатные анаэробы (пепто- и пептострептококки, клостридии, бактероиды, фузобактерии, простейшие: энтамебы, трихомонады и лямблии).

Метронидазол хорошо всасывается при приеме через рот (90-100 %). Максимальная концентрация достигается в крови через 1-3 часа. Большая часть препарата метаболизируется в печени с образованием конъюгатов. В неизменном виде выводится с мочой 20-30 % введенной дозы. $T_{1/2}$ = 6-14 часов.

Показания к применению: метронидазол используется для лечения всех клинических форм амебиаза, трихомонадоза, лямблиоза. В хирургии и в гинекологии вещество назначается для профилактики и лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, связанных с анаэробной инфекцией.

Метронидазол умеренно токсичен. Возможны диспепсические расстройства (потеря аппетита, тошнота, рвота), нарушение кроветворения (лейкопения - рекомендуется анализ крови 1 в 10 дней при длительном лечении), непереносимость алкоголя.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА УЗКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ

Противотуберкулезные средства

Для лечения туберкулеза применяют как специфические средства: производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК: изониазид, фтивазид, салюзид), тиоамида изоникотиновой кислоты (этионамид, про-

тионамид), этилендиамина (этамбутол), которые не пригодны для лечения других инфекций (кроме лепры), так и неспецифические средства, имеющие и другие показания (рифампицин, аминогликозиды: стрептомицин, канамицин, амикацин, фторхинолоны: ломефлоксацин и др.). Их можно классифицировать по клинической эффективности:

Наиболее эффективные

Isoniazidum. Табл. по 0,1 и 0,3. Назначается по 0,6-0,9 в сутки в 1-3 приема.

Rifampicinum. Порошок в капсулах и ампулах по 0,15. Назначается в суточных дозах 0,6-0,9 в 1-3 приема.

Средней эффективности

Ethionamidum

Ethambutolum

Streptomycini sulfas

Kanamycini sulfas

К наименее эффективным относят ПАСК (парааминосалициловая кислота) и тиацетазон.

Механизмы действия специфических средств. Производные изоникотиновой кислоты обладают бактерицидным действием. Изониазид под действием пероксидазы превращается в изоникотиновую кислоту, которая нарушает синтез НАД и активность дегидрогеназ, в частности 5-десатуразы, участвующей в образовании миколовых кислот, специфического компонента микробной стенки для кислотоустойчивых микробов. Микобактерии теряют кислотоустойчивость. Поверхность клетки сморщивается, наблюдается вытеснение цитоплазматического материала из клетки, ее фрагментация. Этионамид действует аналогично. Наблюдается перекрестная устойчивость с препаратами ГИНК. Туберкулостатическое действие производных этилендиамина состоит, предположительно, в связывании ионов магния и кальция, нарушении структуры рибосом и синтеза белка.

Фармакокинетика. Изониазид всасывается в кишечнике на 90 %. Максимальные концентрации создаются в плазме через 1-2 часа. Вещество легко проникает в ткани и клетки, в плевральную полость и спинномозговую жидкость. В каверне удается добиться концентрации равной 60 %, а в казеозных массах - 30-50 % сывороточной. В печени изониазид подвергается биотрансформации. Основной способ инактивации - ацетилирование, скорость которого генетически определена и влияет на эффективность химиотерапии (выше у медленных ациляторов) и вероятность гепатотоксического действия (выше у быстрых ациляторов).

Наиболее частыми осложнениями при лечении изониазидом являются головная боль, головокружение, ухудшение сна, возбуждение, эйфория (изониазид - ингибитор MAO), периферические невриты, гепатит (по

некоторым данным у 10-20 %). Этионамид вызывает диспепсические расстройства, кожные сыпи, нарушения функций ЦНС. Этамбутол при систематическом применении может вызвать нарушение зрения (остроты, ширины поля, цветоощущения), диспепсические явления, кожные сыпи.

Химиотерапия туберкулеза. Широко используется стандартная терапия. При хроническом течении болезни, когда практически вся масса возбудителей находится внутри гранулем, куда доступ лекарственных веществ затруднен, лечение всегда длительно (6-12-36 мес.), а частота введения в связи с отсутствием необходимости поддерживать бактериостатические концентрации в крови может снижаться до 1 раза в 1-2 дня.

При длительном лечении велика опасность развития устойчивости микробов и осложнений, поэтому лечение туберкулеза всегда комбинированное. В начальный период используется не менее 3 препаратов, а при долечивании - не менее 2-х. Одной из наиболее распространенных комбинаций является изониазид + рифампицин + этамбутол (раньше: изониазид + стрептомицин + ПАСК). При неэффективности стандартной терапии из-за устойчивости микробов могут использоваться различные резервные средства (капреомицин, ломефлоксацин и др.).

Противоспирохетозные средства

Из разных спирохетозных инфекций (их возбудители имеют сходную чувствительность к ХТС и для борьбы с ними используют один и тот же набор веществ), особое значение имеет сифилис. Первыми средствами лечения сифилиса были препараты ртути. Их вытеснили органические производные мышьяка (новарсенол и др.) и препараты висмута (бийохинол, бисмоверол). В настоящее время из этого набора сохраняют клиническое значение препараты висмута как наименее токсичные средства. Механизм действия всех соединений тяжелых металлов одинаков и связан с блокадой тиоловых групп ферментов, обеспечивающих энергообразование. Они нарушают анаэробный гликолиз, что имеет существенное значение для трепонем, являющихся облигатными анаэробами. Действие в зависимости от применяемых доз может быть и бактериостатическим, и бактерицидным. Возможно нарушение метаболизма клеток человека, но химиотерапевтическая избирательность обеспечивается меньшей значимостью гликолиза как источника энергии для аэробных клеток. В настоящее время основными средствами лечения сифилиса являются антибиотики.

Пенициллины

Benzylpenicillinum-natrium.

Bicillinum

Цефалоспорины

Ceftriaxonum

Макролиды (и азалиды)

Erythromycinum

Azithromycinum

Тетрациклины

Doxycyclini hydrochloridum

Производные висмута

Biiiochinolum

Препараты выбора - соли бензилпенициллина. Другие антибиотики используются лишь при наличии противопоказаний для предыдущих. Для обеспечения высокой эффективности натриевая соль бензилпенициллина назначается по 1000000 ЕД в 3 мл физ. раствора, в/м каждые 3 часа в течение 14 дней. В поздних стадиях и особенно при нейросифилисе из-за низкой проницаемости ГЭБ для антибиотиков их комбинируют с препаратами висмута. Достоинством висмутовых соединений является способность проникать через ГЭБ и оказывать не только спирохетостатическое, но и неспецифическое противовоспалительное и рассасывающее действие. Потому они используются для лечения позднего (нейро- и третичного гуммозного) сифилиса.

Осложнения при лечении препаратами висмута проявляются нарушением функции паренхиматозных органов (печени, почек), кожными сыпями, висмутовой каймой (образование в полости рта сульфида висмута черного цвета, оседающего по краю десен).

Таблица 7

Выбор химиотерапевтических средств лечения специфических и поли-этиологических (после установления природы возбудителя) заболеваний

| Заболевание / Возбудитель | Препараты выбора | Средства 2-ой очереди |
|---|---|--|
| Скарлатина и др. стрептококковые инфекции | Бензилпенициллин | Эритромицин Тетрациклин Сульфаниламиды |
| Стафилококки, не образующие пеницилиназу | Бензилпенициллин | Цефалоспорины 1 поколения |
| Стафилококки пенициллинообразующие | Оксациллин | Цефалоспорины 1 поколения |
| Дифтерия | Эритромицин | Бензилпенициллин Тетрациклины Ко-тримоксазол |
| Сибирская язва | Бензилпенициллин | Эритромицин Тетрациклины |
| Газовая гангрена | Бензилпенициллин | Левомецетин Рифампицин Метронидазол |
| Гонорея | Бензилпенициллин | Цефалоспорины Доксициклин Рифампицин |
| Эпидемический менингит | Бензилпенициллин | Левомецетин Сульфаниламиды |
| Псевдомонады | Аминогликозиды 2 и 3 покол. Фторхинолоны | Карбенициллин |
| Кишечная палочка | Ампициллин Цефалоспорины | Канамицин Гентамицин |
| Протей | Карбенициллин Канамицин | Гентамицин |
| Иерсениоз | Левомецетин | Тетрациклины Нитрофураны |
| Холера | Тетрациклины | Левомецетин Ко-тримоксазол |
| Брюшной тиф и др. сальмонеллезы | Ампициллин | Тетрациклины Левомецетин Фуразолидон |
| Бациллярная дизентерия | Ампициллин | Левомецетин Тетрациклины Фуразолидон |

Продолжение таблицы 7

| Заболевание / Возбудитель | Препараты выбора | Средства 2-ой очереди |
|---------------------------|---|-------------------------------|
| Клебсиеллы | Цефазолин Аминогликозиды | Ко-тримоксазол |
| Гемофильная палочка | Ампициллин | Рифампицин Ко-тримоксазол |
| Коклюш | Ампициллин Эритромицин. | Цефалоспорины Тетрациклины |
| Зоонозы | Тетрациклин | Стрептомицин |
| Риккетсиозы | Доксициклин | Левомецетин |
| Анаэробы кокки | Бензилпенициллин Метронидазол | Клиндамицин Левомецетин |
| Анаэробы палочки | Цефоксетин Клиндамицин Метронидазол | Левомецетин |

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

Противомалярийные средства

При лечении малярии используются неспецифические (антибиотики группы тетрациклинов и сульфаниламиды) и специфические средства. Специфические средства классифицируют по химической структуре.

Производные 4-аминохинолина

Chingaminum (Chloroquinum). Табл. по 0,25 (1,5 в первый день и 0,5 в последующие) и 5 % раствор в амп. по 5 мл.

Производные 4-метанолхинолина

Chininum

Производные 8-аминохинолина

Primachinum

Производные пиридина

Chloridinum

Производные бигуанида

Bigumalum

По способности действовать на разные формы плазмодия различают: гистошизотропные средства – подавляющие образование первичных (хлоридин) и вторичных (примахин) тканевых форм и соответственно препятствующих возникновению болезни или ее рецидива, гематошизотропные средства (хингамин, хлоридин, сульфаниамиды, ко-тримоксазол, тетрациклины) - угнетающие эритроцитарную шизогонию и ликвидирующие клинические проявления болезни, гамонтотропные средства (хло-

ридин) - действующие на половые формы плазмодия и нарушающие развитие плазмодия в организме переносчика-комара (общественная химио-профилактика).

Механизмы действия. Производные хинолина, обладая плоской структурой, способны к внедрению между парами оснований в двойной цепи ДНК (интеркаляция), что препятствует их расплетению и блокирует репликацию и транскрипцию. Кроме этого, хингамин ингибирует полимеразу плазмодия, необходимую для превращения токсичного для плазмодия гема (образуется при поглощении гемоглобина) в нетоксичный гемозоин. Пиримидины и бигуаниды, блокируя дигидрофолатредуктазу, нарушают синтез коферментных форм фолиевой кислоты, обеспечивающих синтез азотистых оснований и размножение плазмодиев. К этим веществам сравнительно быстро развивается устойчивость, а по выраженности действия они уступают производным хинолина. Производные 8-аминохинолина угнетают функции митохондрий внеэритроцитных форм плазмодиев.

Для индивидуальной химиопрофилактики здоровые люди в эпидемической местности могут использовать хлоридин 1 раз в неделю. При возникновении признаков болезни проводится купирующий курс лечения гематошизотропным средством в комбинации с гамонтотропным веществом. Чаще всего используется хингамин, доксициклин, сульфаниламиды длительного действия в сочетании с хлоридином. Курс лечения 3-5 дней. При трехдневной малярии после ликвидации клинических проявлений проводится противорецидивный курс примахином (14 дней).

Средства лечения других протозойных инфекций

Терапия амебиаза зависит от локализации возбудителя и клинических проявлений. Так, при кишечном - метронидазол, тетрациклин, эметин; для профилактики рецидивов - галогенсодержащие производные оксихинолина. В случае внекишечного амебиаза (абсцесс печени, мозга) используются метронидазол, хингамин.

При трихомонадозе и лямблиозе используют фуразолидон и метронидазол. При токсоплазмозе — тетрациклины, сульфаниламиды, хингамин, хлоридин. При балантидиазе – тетрациклины и метронидазол.

Противогрибковые средства

Биологические особенности грибов-эукариотов (хитиновая, а не пептидогликанная клеточная стенка, наличие в цитоплазматической мембране эргостерина, а не холестерина, 80S рибосома) делают их нечувствительными к большинству противомикробных химиотерапевтических средств. Для лечения основных групп грибковых заболеваний (дерматомикозов и кандидозов) применяют ряд специфических средств.

Классификация:

I. *Антибиотики*

1. Полиеновые

Nystatinum. Табл. по 250000 и 500000 ЕД, суппозитории вагинальные по 250000 ЕД, мазь 10 %. Назначается внутрь по 1,5-2 млн. ЕД в сутки в 3-4 приема.

Amphotericinum B

Natamycinum

2. Другие антибиотики

Griseofulvinum

II. *Синтетические ХТС*

1. Производные имидазола

Ketoconazolum. Табл. По 0,2. По 1 табл. 1 раз в день во время еды.

Miconasolum

Clotrimazolum

2. Производные триазола

Itraconazolum

Fluconazolum

3. Производные метилнафталина

Terbinafinum

III. *Антисептические средства*

Полиеновые антибиотики имеют сродство к эргостерину и, встраиваясь в цитоплазматическую мембрану, повышают ее проницаемость, что ведет к потере жизненно необходимых метаболитов и гибели клетки. Полиены эффективны при лечении кандидоза. При поверхностном кандидозе (полости рта, слизистых оболочек, кишечника, половых органов, кожи) используются нистатин (и натамицин) в таблетках, суппозиториях, мазях. Нистатин плохо всасывается и эффективен, в основном, при кандидозе кишечника, но не висцеральном кандидозе. Инъекционное введение допустимо лишь для амфотерицина Б. Назначается при угрозе здоровью или жизни для лечения глубокого, висцерального кандидоза или кандидосепсиса. Может вызывать тошноту, рвоту, диарею, лихорадку, гипокалиемию, нефротический синдром и т. п.

Противогрибковое действие гризеофульвина, предположительно, является следствием нарушения функций тянущих нитей митотического веретена. Используется для резорбтивного лечения дерматомикозов - трихофитии и микроспории кожи, волос и ногтей, фавуса (парши). При использовании гризеофульвина возможны тошнота, головная боль, головокружение, дезориентация, крапивница, реже - нарушения кроветворения.

Синтетические ХТС нарушают синтез эргостерина необходимого для образования цитоплазматической мембраны грибов. К ним относятся

азолы (производные имидазола и триазола). Азолы нарушают синтез эргостерина на одном из промежуточных этапов, ингибируя ланостерол-14-деметилазу. Триазолы более избирательны и менее токсичны. Применяются эти средства для лечения кандидозов, дерматомикозов и системных микозов. Производные имидазола различаются способом применения. Клотримазол пригоден только для местного применения, кетоконазол назначается перорально; миконазол может использоваться местно, перорально и инъекционно. Тербинафин нарушает начальный этап синтеза эргостерина (ингибирует скваленэпоксидазу). Менее токсичен по сравнению с азолами. При приеме внутрь хорошо всасывается, накапливается в роговом слое кожи и ее придатках (волосы, ногти), где его концентрация значительно выше, чем в других тканях. Применяют при дерматомикозах и поверхностном кандидомикозе.

Противогрибковые антисептики (препараты йода, метиленовый синий, декамин, препараты ундециленовой кислоты, нитрофунгин и др.) применяют для местного лечения поверхностного кандидоза и дерматомикозов.

ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ СРЕДСТВА

Средства лечения нематодозов

Mebendazolium. Табл. по 0,1. Назначается по 0,1-0,2 в сутки в 1-2 приема.

Piperazini adipinas

Pyranteli pamoas

Мебендазол блокирует потребление глюкозы гельминтом, угнетает образование АТФ и вызывает истощение запасов гликогена, парализует гельминта. Кроме мебендазола применяются ряд других средств: нафтамон, нарушающий способность митохондрий окислять дикарбоновые кислоты, первиний памоат, ингибирующий аэробное дыхание, левамизол, подавляющий активность сукцинатдегидрогеназы.

Пиперазина адипинат обладает холиноблокирующей и ГАМК-миметической активностью, вызывает паралич мускулатуры гельминтов и нарушение удержания в просвете кишечника. Пирантела памоат является антихолинэстеразным средством и нарушает синаптическую передачу в теле гельминтов, вызывая вначале ее усиление, а затем паралич. В силу особенностей механизма действия названные препараты несовместимы.

Все эти вещества назначаются per os и характеризуются плохим всасыванием в кишечнике. Так, с мочой выделяется 5-10 % мебендазола, до 7 % пирантела, 0,5 % от введенной дозы нафтамона. Действие на организм

человека выражено слабо. Чаще всего возникают диспепсические расстройства и лишь изредка такие проявления резорбтивного действия как головная боль, головокружения, мышечная слабость и др. Редкость побочных эффектов связана и с кратковременностью (иногда однократностью) назначения.

Показания к применению: мебендазол и пирантела памоат могут использоваться для лечения любых нематодозов. При аскаридозе можно использовать левамизол и пиперазин, при энтеробиозе – пиперазин и первиния памоат, при анкилостомидозе – нафтамон.

Средства лечения цестодозов

Phenasalum (Niclosamidum). Табл. по 0,5. Назначается по 2,0 в 1 прием.

Чаще всего используется фенасал, механизм действия связан с угнетением окислительного фосфорилирования в митохондриях. Это приводит к парализации цестод, снижается их устойчивость к протеолитическим ферментам пищеварительных соков, вызывает гибель гельминта. Может использоваться для лечения всех цестодозов. Дефектом фенасала является трудность контроля эффективности лечения из-за переваривания гельминта. Кроме этого, существует опасность развития цистециркоза при лечении тениоза (возможна замена на экстракт мужского папоротника). Осложнения при лечении фенасалом маловероятны и носят обычно характер диспепсических расстройств. Определенной активностью обладает и мебендазол.

Существует большой набор средств лечения внекишечных гельминтозов, большинство из которых не регистрируются в Украине (дитразин, хлоксил, празиквантел и др.).

К другим противопаразитарным средствам относят вещества для борьбы со вшами (перметрин (Permethrin), относится к группе природных пиретринов, обладающих сильной инсектицидной активностью), для лечения чесотки (бензилбензоат и др.).

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Создание эффективных и безопасных противовирусных средств является сложной задачей из-за отсутствия у вирусов собственных биохимических механизмов воспроизведения (используются соответствующие механизмы макроорганизма). Тем не менее, тщательный анализ всех этапов жизнедеятельности вириона указывает на существование специфических событий и субстратов, что позволило создать несколько типов противовирусных средств.

Oxolinum
Tebrophenum
Remantadinum
Aciclovirum
Azidotimidinum (Zidovudinum)
Alfaferone (Interferon alfa)
Rebif (Interferon beta)
Cycloferonum

Местно при вирусных инфекциях, которые поражают слизистые оболочки и кожу (ринит, конъюнктивиты, опоясывающий лишай и т. п.), могут быть использованы вещества, избирательно повреждающие нуклеиновую кислоту вируса в фазе внеклеточного существования (оксолин, теброфен). Такая возможность обеспечивается существенным отличием свойств капсулы вирионов от цитоплазматической и ядерной мембраны клеток многоклеточных организмов. Ремантадин избирательно блокирует рецепторы для фиксации вирионов гриппа на мембране клетки и нарушает проникновение информационного материала в цитоплазму. Используется с целью профилактики и раннего лечения гриппа в период эпидемии. Ацикловир, превращается тимидинкиназой в трифосфат и замедляет репликацию вирусной ДНК. Его применяют при герпесе, опоясывающем лишае, ветряной оспе. Ретровирусы (в частности, ВИЧ) содержат специфические ферменты: обратную транскриптазу (ревертазу) и пептидазу. Первый блокируется аналогом азотистых оснований, азидотимидином, второй — индинавиром.

В процессе эволюции организм человека и животных выработал механизмы противовирусной защиты, которые запускаются специальными полипептидными веществами - интерферонами. Интерферон через специфические мембранные рецепторы и посредством пока невыясненных механизмов трансдукции останавливает процесс воспроизведения чужеродной генетической информации. В настоящее время промышленность выпускает не менее 3 видов интерферона (альфа, α -2а и α -2в - лейкоцитарные; β -фибробластный и γ -лимфоцитарный), обладающих противовирусным, иммуностимулирующим и антипролиферативным действием. Инъекционные формы интерферонов используются для лечения вирусных (грипп, гепатит, паротит, герпес, энтеро- и аденовирусные инфекции), бактериальных (лепра), а также иных болезней (псориаз, некоторые болезни крови, рассеянный склероз). Циклоферон – высокомолекулярный индуктор образования эндогенных бета- и альфа-интерферонов, вызывает клиническое улучшение при вирусных инфекционных заболеваниях (герпес, грипп, клещевой энцефалит, гепатит, цитомегаловирусная инфекция, инфицирование ВИЧ, папилломатозной и энтеровирусной инфекции).

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Лечение опухолей требует избирательных веществ, подавляющих жизнедеятельность бластоматозных клеток без нарушения функций здоровых. Это трудно достижимо, т.к. клетки опухолей качественно не отличаются от нормальных по структуре и химическому составу. Различия в скорости биохимических процессов, интенсивности захвата метаболитов, темпе размножения имеют, в основном, количественный характер. Большинство противоопухолевых средств являются неспецифическими цитостатиками, т.е. потенциально угнетают рост и размножение любых клеток (подавляют бласттрансформацию лимфоцитов и некоторые из них применяются как иммунодепрессоры).

Алкилирующие цитостатики

Cyclophosphanum

Imiphosum

Антиметаболиты

Mercaptopurinum

Cytarabinum

Methotrexatum

Антибиотики

Rubomycini hydrochloridum

Ингибиторы митоза

Vinblastinum

Docetaxelum

Алкилирующие цитостатики способны к образованию ковалентных связей с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот, в первую очередь ДНК. Это угнетает процессы транскрипции генетической информации, синтез белка, митоз. Циклофосфан используют для лечения опухолей различных локализаций, острого миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, лимфогрануломатоза, неходжкинских лимфом. Имифос применяется для лечения эритремий.

Антиметаболиты нарушают процесс синтеза нуклеиновых кислот. Меркаптопурин и цитарабин препятствуют включению соответственно пуриновых и пиримидиновых оснований в полинуклеотиды ДНК. Меркаптопурин применяют при остром лимфобластном и миелобластном лейкозе, для профилактики и лечения нейрорлейкемии. Цитарабин применяют при остром лимфобластном лейкозе, эритролейкозе, неходжкинской лимфоме. Метотрексат угнетает дигидрофолатредуктазу и тимидинсинтетазу, что приводит к нарушению образования пуриновых оснований и тимидина, угнетению синтеза ДНК. Используют метотрексат для лечения опухо-

лей различных локализаций, острых лейкозов, лимфогранулематоза, неходжкинских лимфом.

Противоопухолевую активность рубомицина связывают с угнетением активности ДНК-полимеразы и ДНК-зависимой РНК-полимеразы, в результате чего нарушается синтез нуклеиновых кислот. Препарат активен при остром лейкозе, хориокарциноме, ретикулосаркоме.

В основе противоопухолевой активности винбластина и доцетаксела - способность повреждать микротубулярную сеть в клетках, что приводит к нарушению митоза на стадии метафазы и межфазных взаимодействий в клетках. Винбластин используют для лечения лимфогранулематоза, неходжкинских лимфом, хронической лимфоидной лейкемии, опухоли яичка, доцетаксел - при некоторых формах рака молочной железы, легкого, яичников, предстательной железы, желудка.

Действие цитостатиков мало избирательно. Они угнетают рост и размножение других клеток, вызывают лейкопению, тромбоцитопению, анемию. Снижение иммунитета может привести к развитию вторичной инфекции. Применение многих цитостатиков вызывает диспепсические расстройства, потерю аппетита, тошноту, рвоту.

Для лечения опухолей из гормонально-зависимых тканей (аденома предстательной железы, рак молочной железы) используются:

1. Гормональные вещества и их структурные аналоги

у женщинам - мужские половые гормоны (медротестрон)

у мужчинам - большие дозы эстрогенов (фосфэстрол, эстродуран и др.)

2. Конкурентные блокаторы рецепторов половых гормонов

- для лечения рака молочной железы и эндометрия - блокатор эстрогенных рецепторов тамоксифен

- при доброкачественной аденоме предстательной железы - блокатор тестостероновых рецепторов финастерид (проскар). При неоперабельном раке предстательной железы используют блокатор рецепторов дигидротестостерона ципротерона ацетат (андрокур).

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Осложнениями лекарственной терапии называют вызванные лекарственными веществами изменения свойств и функций органов и систем организма, сопровождающиеся неприятными субъективными ощущениями или объективно угрожающие здоровью или жизни больного. Они обуславливаются побочным, токсическим или неспецифическим действием ЛВ.

Побочным считается действие ЛВ, которое имеет тот же механизм возникновения, что и главное, но не желательно с терапевтической точки зрения. Не существует ЛВ, которые не обладали бы побочным действием. Так, назначение адrenomиметика адреналина гидрохлорида как бронхо-

расширяющего средства вызывает тахикардию, повышение АД. Частым побочным действием химиотерапевтических средств является подавление жизнедеятельности не только возбудителя инфекционного заболевания, но и микроорганизмов-комменсалов. Когда жизнедеятельность чувствительных к ЛВ микроорганизмов оказывается подавленной, нечувствительные к нему виды (кокки, бактерии, грибки) усиленно размножаются (лекарственный дисбактериоз, кандидоз).

Побочные эффекты становятся осложнениями, если вызывают жалобы больного или создают угрозу здоровью или жизни. Например, при лечении бронхиальной астмы атропином вызываемая им сухость во рту может достигать такой степени, что затрудняет глотание или (и) речь. Такой степени побочный эффект оценивается как осложнение лекарственной терапии и требует принятия мер, направленных на устранение этого осложнения, в частности отмены ЛВ. Эти осложнения дозозависимы, легко предсказуемы, а их проявления, чаще всего, имеют небольшую тяжесть. С целью их профилактики необходимо, во-первых, использовать ЛВ с максимальной избирательностью действия. Например, купирование бронхоспазма смешанным адреномиметиком адреналином сопровождается повышением АД и тахикардией, но неизбирательный бета-адреномиметик изадрин вызывает только тахикардию, а избирательный бета₂-адреномиметик фенотерол (беротек), не вызывает ни повышения АД, ни значительной тахикардии.

Во-вторых, необходимо стремиться устранить, если это возможно, побочные эффекты ЛВ путем применения лекарств-корректоров. Так, назначая тетрациклиновые антибиотики для лечения, например ангины, и ожидая возможного развития кандидоза, рационально одновременно использовать противогрибковый антибиотик нистатин для его профилактики.

Осложнения токсической природы, чаще всего, имеют иной механизм возникновения, чем главное действие. Например, возникающее при лечении бутадиионом угнетение кроветворения не обусловлено блокадой ЦОГ. Токсические осложнения часто являются результатом передозировки ЛВ, в том числе обусловленной материальной или функциональной кумуляцией при длительном применении даже терапевтических доз (хроноконцентрационный эффект.). При этом обычно наблюдается преимущественное токсическое поражение одного или группы органов (системы), в связи с чем различают нейротоксическое, кардиотоксическое и т.д. действие ЛВ (см. табл. 8).

Вероятность осложнений токсической природы и степень их тяжести особенно велика у лиц с повышенной чувствительностью к данному ЛВ, у детей (вследствие временной незрелости биотрансформирующих ЛВ ферментных систем) и лиц старческого возраста. Назначение ЛВ беременным требует оценки возможного токсического влияния ЛВ на эмбрион и

плод, поскольку многие ЛВ оказывают эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое действие.

Эмбриотоксическое действие заключается в повреждении неимплантированного blastocysta, что впоследствии приводит к гибели эмбриона или, если эмбрион не гибнет, - к рождению ребенка с множественными пороками развития. Оно свойственно барбитуратам, салицилатам, сульфаниламидам, антибиотикам и распространенному бытовому яду - никотину, содержащемуся в табаке и табачном дыме.

Тератогенный эффект состоит в нарушении нормального развития плода с 3-ей по 10-ю неделю беременности. По степени опасности тератогенного эффекта ЛВ подразделяют на 3 группы. Вероятность развития пороков наиболее велика для веществ 1-ой группы, куда входят талидомид, антифолиевые препараты, андрогены и диэтилстильбэстрол. Частота врожденных пороков развития при применении этих веществ беременными колеблется от 20 % до 70 %. С меньшей частотой пороки развития плода возникают при употреблении противосудорожных (дифенин, фенобарбитал), антидиабетических (бутамид) средств и цитостатиков (2-ая группа). Третья группа представлена антибиотиками (левомицетин, тетрациклины), противотуберкулезными средствами, антикоагулянтами (неодикумарин), бензодиазепинами, нейростимуляторами, салицилатами и мочегонными средствами, тератогенная активность которых низка и не всегда является безусловно доказанной.

Фетотоксичность - результат токсического воздействия ЛВ на зрелый плод и проявляется повреждением слухового нерва (антибиотики-аминогликозиды), геморрагиями (ацетилсалициловая кислота, антикоагулянты), нарушениями ритма сердца (бета-адреноблокаторы), сужением аортального протока (индометацин).

Токсические осложнения дозозависимы, трудно предсказуемы (как правило, становятся известны по опыту клинического применения), а их проявления нередко имеют значительную тяжесть, угрожая здоровью, а иногда, и жизни. Важнейшей мерой их профилактики является систематический контроль за функциональным состоянием тех органов и систем, которые являются наиболее вероятной мишенью токсического действия назначаемого ЛВ. Эффективным способом профилактики такого рода осложнений является применение ЛВ в небольших дозах, что может быть достигнуто потенцированием действия малых доз ЛВ одновременным применением другого средства тоже в невысоких дозах. Для профилактики токсического повреждения плода необходимо избегать назначения ЛВ, обладающих этим действием, в соответствующие периоды беременности.

Таблица 8

Осложнения токсической природы при лекарственной терапии

| Тип токсического действия | Проявления | Вызывающие их лекарственные вещества |
|---------------------------|--|--|
| Нейротоксическое | Возбуждение ЦНС, бессонница Возбуждение, бред, галлюцинации Паркинсоидный синдром Невриты и полиневриты Дегенеративное перерождение слухового нерва | Гидразиды изоникотиновой кислоты, антидепрессанты, салицилаты, пиразолоны Кокаин, фенамин, атропин, новокаинамид, изониазид, акрихин Нейролептики: фенотиазиновые, бутирофеноновые Сульфаниламиды, нитрофураны, оксихинолины (энтеросептол, интестопан) Антибиотики-аминогликозиды, этакриновая кислота (урегит) |
| Кардиотоксическое | Аритмии | Сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, кальция хлорид, адреналин, терациклины, наркотические средства |
| Гепатотоксическое | Нарушений функций печени | Наркотические, противотуберкулезные, гипогликемизирующие, противозепитические средства; антибиотики: тетрациклины, рифампицин, левомицетин; сульфаниламиды |
| Нефротоксическое | Нарушение функций почек | Амфотерицин, аминогликозиды, сульфаниламиды и ПАСК (кристаллурия), салицилаты, бутадион, витамины Д, С, РР |
| Гемотоксическое | Понижение свертываемости крови Повышение свертываемости крови Гидролиз эритроцитов Метгемоглобинемия Тромбоцитопения Лейкопения и агранулоцитоз | Салицилаты Фенотиазиновые нейролептики, контрикал, глюкокортикоиды и их заменители, гидрохлортиазид, викасол Нитриты, сульфаниламиды Нитриты, сульфаниламиды, нитрофураны Бутадион, дифенин, левомицетин, хинидин, цитостатики Бутадион и др. пиразолоны, дифенин, левомицетин, сульфаниламиды, цитостатики |
| Ульцерогенное | Язвенное повреждение слизистой оболочки желудка, кишечника | Кислота ацетилсалициловая, бутадион, индометацин, кортикотропин |
| Зобогенное | Увеличение щитовидной железы и понижение ее функций | Сульфаниламиды; противосудорожные (дифенин, карбамазепин), антидиабетические (бутамид) средства |

Неспецифические осложнения – это такие, проявления которых определяются не химическим строением веществ и их групповой принадлежностью, а реагирующим на их введение организмом. К таким осложнениям относятся аллергические, а также привыкание (толерантность) и зависимость.

Аллергические осложнения принимают форму лекарственной болезни, в основе которой аллергические реакции немедленного (крапивница, отек Квинке, вазомоторный ринит, бронхоспазм, анафилактический шок, острая гемолитическая анемия) и замедленного типа (аллергический дерматит, гепатит, гломерулонефрит, узелковый периартериит, апластическая анемия). Опасность анафилактического шока весьма велика при применении пенициллинов и многих других антибиотиков, особенно вводимых парентерально, органопрепаратов (кортикотропина, контрикала, инсулина), новокаина, дикаина, витамина В₁, салицилатов, сульфаниламидов, йода. Лекарственные аллергии замедленного типа встречаются реже. Они наблюдаются при лечении пиразолонами, сульфаниламидами, левомецетином. Эти осложнения обычно дозозависимы, плохо предсказуемы, а их проявления могут иметь любую тяжесть.

Для профилактики осложнений аллергической природы необходим тщательный сбор анамнеза, направленный на выяснение непереносимости лекарств, наличие аллергических заболеваний, наследственную отягощенность (аллергические заболевания или лекарственная непереносимость у ближайших родственников). При неблагоприятном анамнезе и применении ЛВ, особенно часто вызывающих тяжелые осложнения аллергической природы, например пенициллинов, проводятся аллергические пробы на чувствительность. Важнейшей мерой профилактики аллергической природы осложнений является исключение полимедикаментозной терапии, поскольку известно, что при одновременном применении 1-2-ух ЛВ частота таких осложнений не превышает 3 %, а при одновременном использовании четырех и более средств составляет 20 % и более.

Осложнение, возникающие в результате адаптивных реакций организма, дозозависимы и предсказуемы. Явления толерантности и зависимости считают осложнениями, т.к. развитие привыкания оставляет фактически больного без лечения и его заболевание прогрессирует. Это относится и к случаям развития устойчивости микроорганизмов (возбудителей инфекционных заболеваний) к химиотерапевтическим средствам. Психическая или физическая зависимость человека от ЛВ (и других химических веществ) ведет к развитию хронического отравления соответствующими веществами (морфинизм, алкоголизм и т.п.)

Действенной формой профилактики осложнений лекарственной терапии является служба фармакологического надзора при Государственном фармакологическом центре Министерства здравоохранения. Ее зада-

ча – сбор информации о всех случаях побочных реакций и побочного действия лекарственных средств в лечебно - профилактических учреждениях страны. Эта информация систематизируется и на основании полученных сведений МОЗ может своевременно запретить продажу фальсифицированных и некачественных средств, требовать от производителя внесение исправлений или дополнений в инструкцию по применению, приостанавливать производство или закупку средств, у которых обнаружались серьёзные побочные реакции, запретить их производство.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Модуль 1. Рецепттура. Общая фармакология. Фармакология нервной системы | 4 |
| Рецептура | 4 |
| Общая фармакология (основные понятия) | 15 |
| Фармакокинетика | 16 |
| Фармакодинамика | 21 |
| Факторы, влияющие на действие лекарств | 27 |
| Частная фармакология | 39 |
| Фармакология периферической нервной системы | 39 |
| Фармакология афферентных нервов | 39 |
| Фармакология эфферентных нервов | 44 |
| Холинопозитивные средства | 50 |
| Холинонегативные (антихолинергические) средства | 53 |
| Адренопозитивные средства | 57 |
| Адренонегативные (антиадренергические) средства | 62 |
| Фармакология центральной нервной системы | 65 |
| Наркозные средства | 65 |
| Снотворные средства | 71 |
| Противоэпилептические средства | 72 |
| Антипаркинсонические средства | 74 |
| Обезболивающие средства | 75 |
| Психофармакологические средства | 80 |
| Седативные средства | 80 |
| Транквилизаторы (анксиолитики) | 81 |
| Нейролептики (антипсихотические средства) | 83 |
| Стабилизаторы настроения (нормотимики) | 85 |
| Антидепрессанты (тимолептики) | 86 |
| Ноотропы (нейрометаболические церебропротекторы) | 87 |
| Психостимуляторы | 89 |
| Аналгетики | 90 |
| Модуль 2. Фармакология обмена, патологических процессов и | 92 |

| | |
|--|-----|
| исполнительных органов | |
| Витамины и принципы витаминотерапии | 92 |
| Гормонотерапия и принципы лекарственной терапии нарушенных функций эндокринных желез | 98 |
| Средства, регулирующие функции иммунной системы | 105 |
| Противовоспалительные средства | 112 |
| Лекарственные вещества, используемые для коррекции нарушений системы крови | 116 |
| Средства регуляции водно-солевого обмена | 123 |
| Средства, усиливающие выделительную функцию почек | 123 |
| Корректоры ионного состава и объема циркулирующей плазмы | 127 |
| Средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем | 129 |
| Антигипертензивные средства | 130 |
| Антигипотензивные средства | 134 |
| Антиангинальные средства | 135 |
| Противоатеросклеротические средства | 138 |
| Средства лечения ишемических и реперфузионных повреждений органов | 141 |
| Сердечные средства | 142 |
| Противоаритмические средства | 148 |
| Маточные средства | 152 |
| Средства, применяемые при нарушениях внешнего дыхания | 154 |
| Средства регуляции функций органов пищеварения | 160 |
| Принципы лечения острых отравлений | 169 |
| Модуль 3. Противомикробные и противопаразитарные средства | 171 |
| Антисептики и дезинфицирующие средства | 173 |
| Химиотерапевтические средства (принципы рациональной химиотерапии) | 179 |
| Фармакология антибиотиков | 183 |
| Синтетические химиотерапевтические средства | 193 |
| Химиотерапевтические средства узкой направленности | 200 |
| Осложнения лекарственной терапии | 211 |

Навчальне видання

Талалаєнко Олександр Миколайович, Комісаров Ігор Васильович, Абрамець Ігор Ігорович та ін.

**Посібник
за курсом фармакології
для іноземних студентів**
(2-ге видання, перероблене та доповнене)
(Російською мовою)

У посібнику викладені правила прописування основних готових лікарських форм, сучасні відомості про загальні закономірності дії лікарських речовин і фармакологічних засобів, що впливають на нервову, серцево-судинну, дихальну, травну, видільну, репродуктивну, імунну та інші системи організму, принципи і засоби корекції порушень гормональної регуляції, вітамінодефіцитних станів, а також загальні принципи хіміотерапії і відомості про хіміотерапевтичні засоби – протимікробні, протиглисті, протипухлинні. Посібник доповнено відомостями про нові лікарські засоби та механізми їх дії.

Для іноземних студентів, які навчаються у вищих медичних навчальних закладах.

Підп. до друку 21.06.2013. Формат 60x84/16. Папір офсет.

Гарнітура «Times New Roman». Друк офсет.

Ум. друк. арк. 8,84. Обл.-вид. арк. 13,22.

Тираж 530 пр.

Видавець Заславський О.Ю.

пр. Ленінський, 25/126, м. Донецьк, 83102

Тел./факс: +380 (62) 338-21-11

www.mif-ua.com, admin@mif-ua.com,

www.bookvamed.com.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005

Друк: друкарня Донецького національного медичного університету
83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16