

В. С. Чабанова

ФАРМАКОЛОГИЯ

*Допущено
Министерством образования
Республики Беларусь
в качестве учебного пособия
для учащихся специальности
«Фармация» учреждений,
обеспечивающих получение
среднего специального образования*

3-е издание, исправленное



Минск
«Вышэйшая школа»

УДК 615(075.32)

ББК 52.81я723

Ч-12

Рецензенты: заведующий кафедрой фармакологии Белорусского государственного медицинского университета кандидат медицинских наук, доцент *Н.А. Бизунок*; предметно-методическая комиссия общемедицинского цикла № 1 Белорусского государственного медицинского колледжа

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства

ISBN 978-985-06-1988-4

© Чабанова В.С., 2009

© Чабанова В.С., 2011, с изменениями

© Издательство «Вышэйшая школа», 2011

ПРЕДИСЛОВИЕ

Ежегодно на мировом рынке появляется и регистрируется множество новых лекарственных средств. Изучением действия лекарственных веществ на организм человека занимается фармакология, которая является основой фармакотерапии и рационального применения лекарственных средств.

Велико значение фармакологии для практической медицины и фармации. В результате создания значительного ассортимента высокоэффективных лекарственных препаратов фармакотерапия стала универсальным методом лечения большинства заболеваний. Регистрируются и используются в медицинской практике оригинальные и воспроизведенные (дженерики) лекарственные средства. Для фармацевта знание фармакологии имеет особое значение, так как именно он непосредственно сталкивается с многообразием лекарственных средств, имеющихся в аптеке, и дает рекомендации пациентам по их применению и способам введения.

Основная цель изучения фармакологии — формирование базовых знаний, которые позволят будущим фармацевтам ориентироваться во всевозрастающем потоке новых лекарственных средств и условиях, обеспечивающих эффективное и безопасное их использование в различных областях медицины.

После изучения курса фармакологии специалист должен:

- усвоить закономерности фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств, их классификацию, международные и торговые названия, формы выпуска, области применения, основные нежелательные побочные эффекты и противопоказания; правила выписывания рецептов и отпуска по ним лекарственных средств;
- уметь ориентироваться в номенклатуре лекарственных средств, работать со справочной литературой, давать рекомендации по замене отсутствующих в аптеке препаратов, рациональном применении лекарственных средств.

Данное учебное пособие предназначено для учащихся средних специальных медицинских учебных заведений и соответствует программе обучения. Изложение построено по традиционному принципу и опирается на современную классификацию лекарственных средств с их механизмами действия, показаниями к применению, местом в фармакотерапии болезней.

Автор выражает благодарность рецензентам: кандидату медицинских наук, доценту заведующему кафедрой фармакологии Белорусского государственного медицинского университета *Н.А. Бизунок* и преподавателям Минского медицинского колледжа.

В.С. Чабанова

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ – атриовентрикулярный
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БА – бронхиальная астма
БАВ – биологически активные вещества
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ДЦП – детский церебральный паралич
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КОМТ – катехол-орто-метилтрансфераза
ЛС – лекарственное средство
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МАО – моноаминооксидаза
МНН – международное название
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ПВС – противовоспалительные средства
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СГ – сердечные гликозиды
СД – сахарный диабет
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ – циклооксигеназа
ЦНС – центральная нервная система
ФОС – фосфорорганические соединения
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

Раздел I

РОЛЬ И МЕСТО ФАРМАКОЛОГИИ В СИСТЕМЕ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ

Глава 1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ФАРМАКОЛОГИИ, ИСТОРИЯ ЕЕ РАЗВИТИЯ

Фармакология (от греч. *pharmacos* – лекарство, *logos* – учение) – наука о лекарственных средствах, о взаимодействии лекарственных веществ с организмом человека и путях изыскания новых лекарственных средств.

Фармакология, используя достижения биологии, физиологии, фармации, химии и других наук, помогает решать проблемы профилактики и лечения заболеваний. Сегодня невозможно представить лечение любого заболевания без применения лекарственных средств.

Лекарственное средство (ЛС) – вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающих фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме используемое для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, предотвращения беременности, реабилитации больных путем внутреннего или внешнего применения.

Лекарственная форма – вид, придаваемый ЛС и определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения.

Существует огромное количество ЛС, каждый год появляется масса новых. Запоминание ЛС осложняется наличием нескольких названий-синонимов. Это связано с тем, что каждая фирма, выпускающая ЛС, дает ему свое торговое название. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) принято решение, согласно которому на упаковке ЛС, кроме фирменного названия, должно быть указано единое международное название (МНН).

Фармакология состоит из двух разделов: общей фармакологии и частной фармакологии. Общая фармакология изучает общие закономерности действия лекарственного средства на

организм. Этот раздел, в свою очередь, делится на фармакокинетику и фармакодинамику.

Фармакокинетика изучает процессы поступления ЛС в организм, всасывания, распределения в органах и тканях, превращения в организме и выведения.

Фармакодинамика изучает локализацию, механизмы действия ЛС, а также изменения в деятельности органов и систем под влиянием ЛС, т.е. фармакологические эффекты.

Частная фармакология изучает фармакокинетику и фармакодинамику различных фармакологических групп и отдельных ЛС.

Важной задачей фармакологии является изыскание новых ЛС как за счет новых лекарственных веществ, так и за счет создания новых комбинаций известных лекарственных веществ. Только лекарственные вещества или их комбинации, превосходящие по эффективности своих предшественников, менее токсичные, имеют шанс стать ЛС.

Источниками получения ЛС являются части растений, животных, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, синтетические вещества, а также органы и ткани человека.

Основные направления создания ЛС:

- 1) химический синтез (около 70% всех лекарственных средств);
- 2) получение ЛС из лекарственного сырья (растительного, животного, минералов, продуктов жизнедеятельности грибов и микроорганизмов);
- 3) биотехнология (клеточная и генная инженерия).

Разработка ЛС включает поиск новых фармакологически активных веществ или новых комбинаций фармакологически активных веществ, последующее изучение их свойств. В целях изучения эффективности и безопасности ЛС проводятся химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и иные доклинические исследования на животных.

При наличии положительных результатов доклинических исследований эффективности и безопасности ЛС Министерство здравоохранения принимает решение о назначении клинических испытаний.

Клиническое изучение нового ЛС проводится обычно в крупных клиниках с применением объективных методов регистрации фармакологических эффектов. Цель клинического испытания – оценить терапевтическую или профилактическую эффективность и переносимость нового ЛС, установить наиболее рациональные дозы и схемы его применения, а также сравнить эффективность и безопасность с уже существующими ЛС (табл. 1).

Таблица 1. Этапы исследования ЛС

Этапы исследования	Описание исследования	Цель
Доклинические научные исследования	Изучение фармакологических эффектов новых веществ <i>in vitro</i> на моделях животных	Оценка токсичности ЛС на животных различных видов
Клинические исследования		
Фаза 1	Испытания ЛС на здоровых добровольцах	Установить переносимость, фармакокинетический и фармакодинамический профили ЛС
Фаза 2	Испытания ЛС на группах пациентов (менее 100 человек) с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать ЛС	Установить эффективность и безопасность ЛС, определить его терапевтическую дозу
Фаза 3	Крупномасштабные клинические испытания на больших группах (более 1000 человек) пациентов с различной сопутствующей патологией	Получение данных об эффективности и безопасности ЛС с целью оценки показателя «польза/риск»
Фаза 4	Клинические испытания, проводимые после регистрации ЛС в течение 10 лет	Выявление отличий нового ЛС от других ЛС той же группы, сравнение с аналогичными ЛС по эффективности и безопасности

Чаще всего используется метод «плацебо» (от лат. *placeo* – поправляюсь). *Плацебо (пустышка)* – это лекарственные формы, которые по внешнему виду, запаху, вкусу и другим свойствам похожи на испытуемое ЛС, но лекарственного вещества не содержат. Больные не знают, что им назначено – ЛС или плацебо. Однако наибольшей достоверности удастся добиться при использовании «двойного слепого метода», при котором о применении плацебо не знают не только больные, но и лечащие врачи.

Материалы клинических испытаний поступают в Фармакологический комитет, который дает окончательное заключение о ценности ЛС и регистрирует его. Только после этого ЛС может применяться в медицинской практике.

Клинические исследования новых ЛС предполагают соблюдение этических принципов. Необходимо добровольное согла-

сие пациентов в письменной форме на участие в определенной программе изучения нового ЛС. Нельзя проводить испытания на детях, беременных, больных психическими заболеваниями. Применение плацебо исключено, если заболевание угрожает жизни больного. Для решения этих задач существуют специальные этические комитеты, которые рассматривают различные аспекты при проведении испытаний новых ЛС.

Краткий исторический очерк развития фармакологии. Учение о лекарствах является одной из самых древних медицинских дисциплин. Первыми средствами лечения болезней были растения. В Древней Греции Гиппократ (III в. до н.э.) использовал для лечения заболеваний различные лекарственные растения. При этом он рекомендовал пользоваться целыми необработанными растениями. Позднее во II в. до н.э. римский врач К. Гален пришел к выводу, что в лекарственных растениях содержатся действующие вещества, которые нужно отделить от балластных веществ. С этого времени стали применяться извлечения из лекарственных растений.

Большое количество лекарственных растений упоминается в сочинении крупнейшего таджикского медика эпохи средневековья Абу Ибн Сины (980–1037) (Авиценны) «Канон врачебной науки».

В России первое руководство по лекарствоведению было издано в 1783 г. и называлось «Врачебное веществословие». Автором этого труда был профессор Казанского университета Н.М. Максимович-Амбодик.

Возникновение научной фармакологии относится к XIX в., когда из растений впервые были выделены отдельные вещества, получены первые синтетические соединения. Экспериментальная физиология, родившаяся в эту эпоху, открыла фармакологии пути изучения действия лекарств на организм. Большую роль в развитии экспериментальной фармакологии сыграл русский фармаколог А.П. Нелюбин. Он проводил исследования на животных. Им написано более 50 работ, из которых наиболее важная – «Фармакография».

В 1864 г. кафедру фармакологии Московского университета возглавил А.А. Соколовский – автор капитального руководства по фармакологии, основанного на химико-физиологических началах.

В это время химики и фармакологи начали интенсивную работу по синтезу и изучению новых ЛС. Появились снотворные, жаропонижающие, дезинфицирующие средства, местные анестетики, были открыты структуры алкалоидов.

Дальнейшему развитию лекарствоведения способствовали успехи микробиологии и физиологии. Работы Л. Пастера, И.И. Мечникова, Р. Коха стимулировали поиски противомикробных средств.

Большое значение имели труды Н.И. Пирогова, впервые применившего эфир для обезболивания в хирургии, С.П. Боткина — основоположника экспериментально-клинического метода в изучении действия лекарственных веществ на организм.

На новую ступень экспериментальная фармакология была поднята И.П. Павловым. Он возглавил кафедру фармакологии Военно-медицинской академии с 1891 г. по 1895 г., публиковал статьи и доклады по проблемам фармакологии, в дальнейшем по фармакологии условных рефлексов.

После И.П. Павлова кафедру фармакологии Военно-медицинской академии возглавил Н.П. Кравков, явившийся основоположником советской фармакологии. Н.П. Кравков выполнил со своими учениками большое число экспериментальных работ, изучал зависимость между структурой соединений и их физиологической активностью. Многие исследования были посвящены фармакологии ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, эндокринных желез, обмена веществ. Им написан учебник по фармакологии, выдержавший 14 изданий.

В XX в. фармакология достигла больших успехов. Появился новый раздел фармакологии — химиотерапия. Созданы антибиотики, противотуберкулезные, сульфаниламидные ЛС. В арсенал ЛС вошли инсулины и другие гормональные ЛС. Позже были открыты высокоактивные противовоспалительные средства, психотропные, противобластомные и другие ЛС, что позволяет успешно лечить различные заболевания.

Большую роль в развитии фармакологии сыграли такие ученые, как М.Н. Николаев, В.Н. Скворцов, С.В. Аничков, Н.В. Вершинин, Н.А. Семашко, М.Д. Машковский и др.

Контрольные вопросы и задания

1. Что изучает фармакология?
2. Из каких разделов состоит фармакология?
3. Что является источниками получения ЛС?
4. Назовите фазы клинических испытаний ЛС.
5. Назовите ученых-фармакологов.

Глава 2. ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА

Общей рецептурой называется раздел фармакологии о правилах прописывания ЛС. Выписывание рецептов и отпуск по ним ЛС осуществляются в соответствии с правилами выписывания рецептов, которые определяются приказами Министерства здравоохранения. Все прописи делятся на официальные и магистральные.

Твердые лекарственные формы

К твердым лекарственным формам относятся порошки, капсулы, таблетки, драже, гранулы и др.

Порошки (Pulveres) предназначены для наружного или внутреннего применения. Они могут быть простыми и сложными, дозированными и недозированными. Недозированные порошки обычно применяются наружно в качестве присыпок. В рецепте при этом указывают название вещества, его количество и степень измельчения.

Rp.: Streptocidi subtilissimi 10,0

D. S. Наносить на пораженный участок кожи.

Дозированные порошки применяют внутрь. Различают простые и сложные дозированные порошки. В рецепте указывают лекарственное вещество с обозначением разовой дозы. Затем дается указание фармацевту о количестве порошков (D.t.d. №...).

Rp.: Sulfadimezini 1,0

D.t.d. № 20

S. По 1 порошку через каждые 4 часа.

В случае выписывания сложных порошков в рецепте указывают M. f. pulvis. — смешай, чтобы получился порошок.

Rp.: Dimedroli 0,015

Sacchari 0,2

M. f. pulvis

D.t.d. № 20

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Пропись порошков растительного происхождения начинают со слова Pulveris, затем указывают часть растения, его название (например, Pulveris radices Rhei) и дозу.

Часто порошки заключают в *капсулы*.

Rp.: Rifampicini 0,15
D.t.d. № 20 in capsulis
S. По 1 капсуле 2 раза в день.

Таблетки (Tablettae) — это твердые дозированные лекарственные формы, получаемые прессованием лекарственных веществ или смесей лекарственных и вспомогательных веществ. Применяются внутрь, сублингвально, интравагинально, для приготовления растворов и др. Выписываются таблетки двумя способами.

► Наиболее распространенной является пропись, в которой указывают название лекарственного вещества и его разовую дозу, далее следует предписание о количестве назначаемых таблеток — D.t.d. №... in tabulettis.

Rp.: Nitroglycerini 0,0005
D.t.d. № 20 in tabulettis
S. По 1 таблетке под язык при болях в сердце.

► Второй вариант прописи таблеток начинается с указания лекарственной формы, т.е. со слова *Tablettam* (вин. п., ед. ч.), затем указывают название лекарственного вещества и его разовую дозу.

Rp.: Tablettam (Tab.) Nitroglycerini 0,0005 № 20
D.S. По 1 таблетке под язык при болях в сердце.

Существуют таблетки сложного состава, имеющие специальное патентованное название: «Цитрамон», «Бесалол» и др. При их выписывании указывают название лекарственной формы, название таблеток и их количество.

Rp.: Tablettas (Tab.) «Citramonum» № 20
D.S. По 1 таблетке при головной боли.

Среди таблеток выделяют таблетки: непокрытые и покрытые различными оболочками, замедляющими распадаемость и всасываемость, защищающими слизистую оболочку от раздражающего действия ЛС; «кишечно-растворимые», обеспечивающие прохождение вещества через желудок в неизменном виде и распадающиеся в кишечнике; «шипучие», растворяемые *ex tempore* в воде с образованием «шипучего» (газированного) напитка; «жевательные» и др.

Драже (Draee) получают путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на гранулы.

Существует только одна форма прописи драже. Пропись начинается с указания лекарственной формы (Dragee – вин. п., ед. ч.), затем следует название лекарственного вещества, его разовая доза, обозначение количества драже и сигнатура.

Rp.: Dragee Diazolini 0,05 № 20
D.S. По 1 драже 2 раза в день.

Жидкие лекарственные формы

К жидким лекарственным формам относятся растворы, настои, отвары, настойки, экстракты, суспензии, слизи, микстуры.

Раствор (Solutio) используется для наружного (глазные, ушные капли, примочки, промывания и др.) и внутреннего применения, а также для инъекций. Выделяют водные, спиртовые, масляные растворы. Они выписываются развернутым и сокращенным способом.

Rp.: Furacilini 0,1
Aquae purificatae 500 ml
M.D.S. Для полоскания горла.

При выписывании водных растворов указывают название лекарственной формы – Solutionis (род. п.), название лекарственного вещества, концентрацию раствора и (через тире) его количество в миллилитрах или граммах.

Концентрацию раствора обозначают одним из трех способов: чаще всего – в *процентах*, реже (при больших разведениях) – в *соотношениях* (например, 1:1000, 1:500 и т.п.) и в *массо-объемных соотношениях* (например, 0,1 – 200 ml, 0,5 – 180 ml и т.п.).

Rp.: Solutionis (Sol.) Furacilini 0,02% – 500 ml
D.S. Для полоскания горла.

Rp.: Solutionis (Sol.) Furacilini 1:5000 – 500 ml
D.S. Для полоскания горла.

Rp.: Solutionis (Sol.) Furacilini 0,1 – 500 ml
D.S. Для полоскания горла.

В сокращенных вариантах прописи растворов, приговляемых на спирту или масле, необходимо указать вид растворителя.

Rp.: Solutionis (Sol.) Iodi spirituosae 5% — 10 ml
D.S. Для обработки краев ран.

Настои и отвары (*Infusum et Decoctum*) — водные вытяжки из лекарственного растительного сырья или водные растворы экстрактов-концентратов. Они предназначены для внутреннего и наружного применения (полоскания, примочки и т.п.). При использовании внутрь их дозируют ложками, частями стакана. Выписываются с указанием вида сырья, названия растения, количества сырья для приготовления требуемого количества настоя или отвара.

Rp.: Infusi (Inf.) herbae Leonuri ex 10,0 — 200 ml
D.S. По 2 столовые ложки 3 раза в сутки.

Настойка (*Tinctura*) представляет собой водно-спиртовую вытяжку из лекарственного растительного сырья. Все настойки официнальны. При выписывании (в отличие от настоев) не указывается ни часть растения, из которой готовится настойка, ни концентрация настоек. Пропись начинают с названия лекарственной формы — *Tincturae*, затем следует название растения и указывается количество настойки. Дозируют настойки каплями.

Rp.: Tincturae (T-rae) Absinthii 25 ml
D.S. По 15 капель за 30 минут до еды.

Экстракты (*Extracta*) представляют собой концентрированные вытяжки, полученные из лекарственного растительного сырья. В зависимости от консистенции различают экстракты жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты представляют собой окрашенные жидкости, густые экстракты — вязкие массы с содержанием влаги не более 25%, сухие — сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Все экстракты официнальны. При выписывании экстрактов ни вид лекарственного сырья, ни концентрацию в рецепте не указывают, но обязательно обозначают характер экстракта.

Жидкие экстракты выписываются аналогично настойкам. Густые и сухие экстракты выписывают в капсулах, порошках, таблетках, суппозиториях.

Rp.: Extracti (Extr.) Crataegi fluidi 25 ml
D.S. По 15 капель 3 раза в день.

Новогаленовы лекарственные формы получают в результате специальной обработки растительного лекарственного сырья. Они отличаются от галеновых (настойки, экстракты, настои, отвары) высокой степенью очистки от балластных веществ и содержат в основном сумму действующих веществ растительного сырья. Их назначают не только внутрь, но и парентерально.

Каждый новогаленовый препарат имеет специальное название. При выписывании в рецепте указывают только их название и количество, так как они официнальны.

Rp.: Adonisidi 15 ml

D.S. По 15 капель 3 раза в день.

Микстуры (Mixture) являются недозированной лекарственной формой. Они содержат три и более ингредиентов. Их получают при растворении или смешивании в различных жидких основах нескольких твердых веществ или при смешивании нескольких жидкостей. Назначают чаще всего внутрь.

Выписывают микстуры развернутым способом с указанием всех ингредиентов.

Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0 – 180 ml

Natrii bromidi 6,0

Codeini phosphatis 0,2

M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Лекарственные формы для инъекций выпускаются в ампулах, флаконах, которые должны быть стерильными. В ампулах и флаконах могут выпускаться растворы, суспензии или порошки, из которых готовят раствор. Лекарственные формы в *ампулах* выписывают следующим образом. При выписывании в ампулах сухого вещества указывается название вещества и его количество в одной ампуле. Затем следует D.t.d. № ... in ampullis и сигнатура. В сигнатуре указывают порядок растворения вещества, путь введения раствора (суспензии), время инъекций. Никаких указаний о стерилизации вещества не дают.

Rp.: Vincristini 0,005

D.t.d. № 10 in ampullis

S. Содержимое ампулы растворить в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводить в вену 1 раз в неделю.

При выписывании в ампулах растворов, суспензий вначале указывают лекарственную форму Solutionis, Suspensionis,

затем — название лекарственного вещества, характер раствора (если это необходимо), концентрацию раствора или суспензии в процентах и количество. Затем следует D.t.d. № ... in ampullis и сигнатура.

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0,1% — 1 ml
D.t.d. № 10 in ampullis
S. По 1 мл под кожу.

Многие ЛС для инъекций (порошки, растворы, суспензии и др.) выпускают во *флаконах*. При выписывании флаконов в рецептах соблюдаются в общем те же правила, что и при выписывании ЛС в ампулах. Отличие заключается в том, что после D.t.d. №... никаких обозначений не делают.

Rp.: Streptomycini sulfatis 0,5
D.t.d. № 10
S. Содержимое флакона растворить в 3 мл воды для инъекций.
Вводить по 1 мл в мышцу 2 раза в сутки.

Некоторые растворы производятся в дозированной форме в шприц-ручках, шприц-тюбиках, картриджах.

Мягкие лекарственные формы

К мягким лекарственным формам относятся мази, пасты, линименты, суппозитории.

Мазь (*Unguentum*) — недозированная мягкая лекарственная форма для наружного применения. Ее выписывают общим количеством. Различают простые и сложные мази. Большинство мазей выпускает промышленность в готовом виде. Простая мазь выписывается развернутым и сокращенным способом. В развернутой форме прописи перечисляют все ингредиенты мази — действующее вещество, мазевую основу и указывают их количества, после чего следует указание о смешивании (M.f. unguentum).

Rp.: Zinci oxydi 2,5
Vasellini ad 50,0
M.f. unguentum
D.S. Смазывать пораженные участки тела.

В сокращенной форме прописи концентрацию действующего вещества указывают в процентах.

Rp.: Unguenti (Ung.) Zinci oxydi 5% – 50,0

D.S. Смазывать пораженные участки тела.

Мазь сложного состава, имеющая специальное патентованное название, выписывается только сокращенным способом.

Rp.: Unguenti (Ung.) «Neoderm» 20,0

D.S. Смазывать пораженные участки тела.

Суппозитории (Suppositoria) – дозированная мягкая лекарственная форма, расплавляющаяся при температуре тела. Различают суппозитории ректальные и вагинальные. В состав суппозитория может входить один или несколько ингредиентов и основа. В настоящее время большинство суппозитория выпускают в готовом виде предприятия фармацевтической промышленности. Их выписывают, пользуясь сокращенной формой прописи. При этом пропись начинается с указания лекарственной формы – *Suppositorium...* . Далее после предлога *cum* (*c*) следует название лекарственного вещества (в т.п. ед.ч.) и его доза. Пропись заканчивается предписанием – *D.t.d. №...* и сигнатурой.

Rp.: Suppositorium (Supp.) cum Novocaino 0,1

D.t.d. № 10

S. По 1 суппозиторию в прямую кишку на ночь.

В некоторых случаях официальным суппозиторием сложного состава дается коммерческое название. При их выписывании пропись ограничивается указанием лекарственной формы (*Suppositoria* – вин. п. мн. ч.), названия и числа суппозитория. Дозы лекарственных веществ в рецепте не приводят.

Rp.: Suppositorium (Supp.) «Anaesthesolum» № 10

D. S. По 1 суппозиторию в прямую кишку на ночь.

Относительно редко ректальные и вагинальные суппозитории готовят в аптеках по магистральным прописям. Такие суппозитории выписывают в рецептах в развернутой форме с перечислением всех ингредиентов и их доз. Доза веществ, входящих в их состав, указывается из расчета на один суппозиторий. В рецепте количество основы можно не указывать. В таком случае вместо количества формирующего вещества следует писать *q.s.* (*quantum satis*). Затем обязательной в

прописи является строчка *M. f. suppositorium...*, после чего следует *D.t.d. №...* и сигнатура.

Rp.: Novocaini 0,1
Olei Casao q.s.
M. f. suppositorium rectale
D.t.d. № 10
S. По 1 суппозиторию в прямую кишку на ночь.

Паста (*Pasta*) – мягкая лекарственная форма с содержанием порошкообразных веществ не менее 25%. Пасты относятся к числу недозированных лекарственных форм, поэтому их выписывают общим количеством. Магистральные пасты выписывают только в развернутой форме с указанием всех ингредиентов и их количества. Рецепт заканчивается предписанием *M. f. pasta*.

Rp.: Dermatoli 10,0
Amyli
Zinci oxydi $\bar{a}a$ 5,0
Vaselini ad 50,0
M. f. pasta
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Другие лекарственные формы

Аэрозоль (*Aerosolum*) – это аэродисперсная система, в которой дисперсионной средой является воздух, газ или смесь газов, а дисперсной фазой – частицы твердых или жидких веществ величиной 0,5–10 мкм. Чаще всего в качестве пропеллентов используют сжиженные газы, обычно фреоны. Они находятся в специальных баллончиках с клапанным устройством и распылительной головкой. Лекарственные аэрозоли применяют для лечения заболеваний дыхательных путей.

Выписывают аэрозоли в сокращенной форме.

Rp.: Aerosolum «Berodualum» №1
D.S. Вдыхать 3 раза в сутки.

В современной медицине ЛС применяются преимущественно в виде готовых лекарственных форм. Врач имеет право выписывать рецепты для экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптеке. Однако выпускаемые фар-

мацевтическими предприятиями в больших количествах и в широком ассортименте готовые лекарственные формы значительно более удобны для отпуска и применения. Как правило, готовые лекарственные формы имеют значительно больший срок годности, чем аналогичные ЛС, изготавливаемые *ex tempore*.

Выпускаются готовые лекарственные формы в различных видах и дозировках для разных способов применения. Большое количество ЛС выпускается в настоящее время в виде пролонгированных лекарственных форм («депо», «ретард»). Пролонгирование действия обеспечивается включением увеличенных доз вещества в полимерные носители, микрокапсулированием и другими технологическими приемами. Эффект достигается за счет медленного высвобождения действующего вещества. В ряде случаев применение таких лекарственных форм позволяет не только уменьшить количество приемов, но и улучшить его переносимость и повысить эффективность.

Контрольные вопросы и задания

1. Какие правила прописывания твердых лекарственных форм – порошков, таблеток, капсул – вы знаете?
2. Перечислите правила прописывания жидких лекарственных форм – растворов, экстрактов, микстур, настоев и отваров, ЛС для инъекций.
3. Назовите правила прописывания мягких лекарственных форм – мазей, паст, суппозиториев, линиментов.

Раздел II

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Глава 3. ВОПРОСЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Фармакокинетика (от греч. *pharmacōn* – лекарство, *kineō* – двигать) – раздел фармакологии о закономерностях поступления ЛС, их всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении из организма.

Пути введения лекарственных средств

От того, каким путем вводится ЛС в организм, зависит:

- скорость всасывания и наступления эффекта;
- выраженность эффекта;
- продолжительность действия.

Все пути введения делятся на две группы:

- ▶ энтеральные (от греч. *enteron* – кишка) – через пищеварительный тракт;
- ▶ парентеральные (от греч. *para* – около) – минуя пищеварительный тракт.

К энтеральным путям введения относятся:

- внутрь, через рот (от лат. *per os*) – пероральный;
- под язык (от лат. *sub lingua*) – сублингвальный;
- через прямую кишку (от греч. *rectum*) – ректальный;
- буккальный и др.

Пероральный путь – наиболее распространенный, удобный и простой способ, не требующий стерилизации (исключая новорожденных), специального медицинского персонала и технического оснащения. Таким путем можно вводить большинство ЛС (жидкие и твердые лекарственные формы). Однако при этом действие лекарственного вещества развивается только через определенный промежуток времени – 20–30 мин, когда оно попадет в системный кровоток. Лекарство подвергается обработке пищеварительными соками, при этом может частично разрушаться. Всасывание происходит в основном в тонком кишечнике. Через систему воротной вены ЛС попадает в печень (в печени возможна его инактивация) и затем в общий кровоток. В резуль-

тате активность ЛС снижается в несколько раз. Если ЛС назначено после еды, то в кишечник и в кровь оно попадает спустя более значительное время, поэтому для оказания экстренной помощи этот путь введения непригоден. Некоторые лекарственные вещества, принятые внутрь, полностью разрушаются в желудочно-кишечном тракте (*адреналин, инсулин* и др.).

Сублингвальный путь введения используется для высокоактивных веществ, применяемых в малых дозах из-за небольшой всасывающей поверхности подъязычной области. С этой целью применяют таблетки, способные медленно растворяться. Их держат во рту до полного рассасывания. Всасывание осуществляется быстро через 3–5 мин, через верхнюю полую вену ЛС попадает в кровь, минуя печень. Этот способ часто используется для оказания экстренной помощи при приступах стенокардии, гипертензии.

Ректальный путь введения имеет преимущества перед пероральным, так как всасывание происходит несколько быстрее через нижнюю полую вену, минуя печень. Для ректального введения используются суппозитории или микроклизмы до 100 мл, подогретые до температуры тела. Этот путь введения выбирают, когда хотят избежать воздействия веществ на печень (например, при ее заболеваниях) или если вещество разрушается в печени. Фармакологический эффект при введении в прямую кишку часто более выражен, чем при приеме через рот.

Буккальный способ введения заключается в нанесении полимерных пластинок, содержащих действующее вещество, на слизистую верхней десны над клыками. Вещество постепенно высвобождается и оказывает действие (пластинки с *нитроглицерином* при стенокардии).

К парентеральным путям введения относятся: подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, субарахноидальный, внутривлепальный, внутрикостный, ингаляционный и др.

Инъекционные пути введения применяются для оказания скорой и неотложной помощи, для лекарств, разрушающихся под действием пищеварительных соков. ЛС вводится с помощью шприцев с нарушением целостности тканей, поэтому оно должно быть стерильным.

При **подкожном пути** введения используют обычно изотонические водные или масляные растворы. Нежелательно вводить суспензии во избежание возникновения инфильтратов, нельзя вводить раздражающие и гипертонические растворы во избе-

жание некрозов ткани. Этот инъекционный путь введения наиболее болезненный, так как в поверхностных тканях большое количество нервных окончаний. Эффект развивается через 5–15 мин.

При *внутримышечном пути* ЛС вводят в мышцу ягодицы в верхний наружный квадрант. Вещества всасываются несколько быстрее (5–7 мин), чем при подкожном пути, и более полно. Внутримышечно можно вводить изотонические водные растворы, масляные растворы и суспензии. Не рекомендуется вводить раздражающие и гипертонические растворы.

Наиболее быстро проявляется фармакологическое действие ЛС при *внутривенном введении*. Внутривенно вводят исключительно водные растворы, в том числе раздражающие и гипертонические. ЛС вводят в вену медленно (в течение нескольких минут, а при капельном введении — до нескольких часов), предварительно разбавив их изотоническими растворами глюкозы или натрия хлорида, чтобы не создавать в крови сразу большие концентрации вводимого вещества, которые могут быть опасны для деятельности сердца и ЦНС. Нельзя вводить внутривенно масляные растворы и суспензии во избежание эмболий.

При *внутриартериальном пути* введения лекарство вводят в артерию, которая снабжает кровью данный орган.

Ингаляционный способ применяется для введения путем вдыхания газообразных, летучих жидких веществ и мельчайших порошков. Всасывание осуществляется через стенки альвеол и ЛС быстро проникает в кровь, развивая значительный фармакологический эффект. Таким способом вводят некоторые средства для наркоза, а также аэрозоли для экстренной помощи при приступах бронхиальной астмы, стенокардии и в некоторых других случаях.

Субарахноидальный путь используется в случаях плохого проникновения веществ через гематоэнцефалический барьер (некоторые антибиотики для лечения менингита), а также для введения некоторых местных анестетиков. Лекарство вводится под оболочку спинного мозга.

Существуют и другие парентеральные пути введения (итраназальный, конъюнктивальный, интравагинальный, трансдермальный).

Всасывание лекарственных средств

Всасывание (от лат. *absorbeo* — всасываю) — преодоление барьеров, разделяющих место введения ЛС и кровяное русло. Полнота всасывания зависит от разных факторов: лекарствен-

ной формы, степени измельченности, рН среды, активности ферментов, растворимости, наличия пищи в пищеварительном тракте и др. Проникновение в кровь является обязательным условием успешной фармакотерапии для большинства ЛС резорбтивного действия.

Наиболее важны проблемы нестабильности всасывания при пероральном пути введения ЛС. Скорость всасывания снижается за счет наличия пищи, которая адсорбирует на себе лекарственное вещество в желудке и верхнем отделе кишечника. Обычное правило — принимать ЛС натощак, если они не повреждают слизистую желудка, как, например, *аспирин*. При этом ЛС рекомендуется запивать достаточным количеством воды (не менее 200 мл), тогда ускоряется их прохождение в кишечник, отмечается меньший риск повреждения слизистой, улучшается всасывание.

Всасывание может замедлиться за счет дисфункционального состояния пищеварительного тракта, в первую очередь — кишечника (нарушения перистальтики и состояния слизистой). Всасывание замедляется при нарушениях кровообращения в кишечнике. Всасывание меняется в зависимости от возраста больного.

Для каждого лекарственного средства определяется специальный показатель — *биодоступность*. Она выражается в процентах и характеризует скорость и степень всасывания ЛС с места введения в системный кровоток и накопление его в крови в терапевтической концентрации. Определение биодоступности — обязательный процесс при разработке и испытаниях новых ЛС. На биодоступность влияют количество лекарственного вещества, высвобождающегося из таблетки, разрушение веществ в желудочно-кишечном тракте, нарушение всасывания за счет активной перистальтики, связывание лекарственных веществ с различными сорбентами, в результате чего они перестают всасываться.

Некоторые вещества имеют очень низкую биодоступность (10–20%), несмотря на то, что хорошо всасываются в ЖКТ. Это связано с высокой степенью их метаболизма в печени. Чем выше биодоступность, тем ценнее ЛС системного действия.

Проникновение лекарственного вещества в клетки и ткани организма сопряжено с переносом его в жидких средах и поступлением из крови через различные клеточные барьеры. В транспорте веществ через биологические мембраны участвует несколько физико-химических и физиологических механизмов, основными из которых являются диффузия и фильтрация.

Распределение лекарственных средств в организме, депонирование

После попадания лекарственного вещества в кровь, оно разносится по всему организму и распределяется в соответствии со своими физико-химическими и биологическими свойствами. Равномерность или неравномерность распределения определяется их физико-химическими свойствами, условиями кровотока, а также способностью проникать через биологические барьеры: *гематоэнцефалический* (препятствует проникновению вещества из крови в ЦНС), *гематоофтальмологический* (препятствует проникновению веществ из крови в ткани глаза), *плацентарный* (препятствует проникновению веществ из организма матери в организм плода). Особыми барьерами являются *кожа* и *клеточные мембраны*.

Стенка кровеносного сосуда имеет характер пористой мембраны. Гидрофильные соединения проникают внутрь сосуда через поры мембраны благодаря фильтрации, а липофильные — непосредственно через структуры мембраны путем простой диффузии. Затем из сосудов вещество проникает в интерстициальную (межклеточную) жидкость, окружающую сосуды. Из них липофильные вещества легко проникают внутрь близлежащих клеток, а гидрофильные — через мембраны клеток не проходят (рис. 1).

В процессе распределения в организме часть лекарственного средства может накапливаться (депонироваться) в органах и тканях. Многие вещества соединяются с белками плазмы

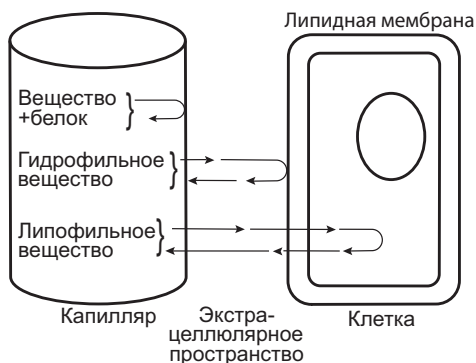


Рис. 1. Зависимость распределения ЛС от его физико-химических свойств

крови. В таком состоянии они неактивны и плохо проникают в другие органы и ткани. Но из этих связей или «депо» постепенно высвобождается часть активного лекарственного вещества, которое оказывает фармакологическое действие. Это обеспечивает *продолгование действия* ЛС.

Метаболизм лекарственных средств

Органические вещества подвергаются в организме различным химическим превращениям — *биотрансформации*. Выделяют два вида превращений лекарственных веществ: метаболическую трансформацию и конъюгацию. *Метаболическая трансформация* — превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза. *Конъюгация* — биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок (рис. 2).

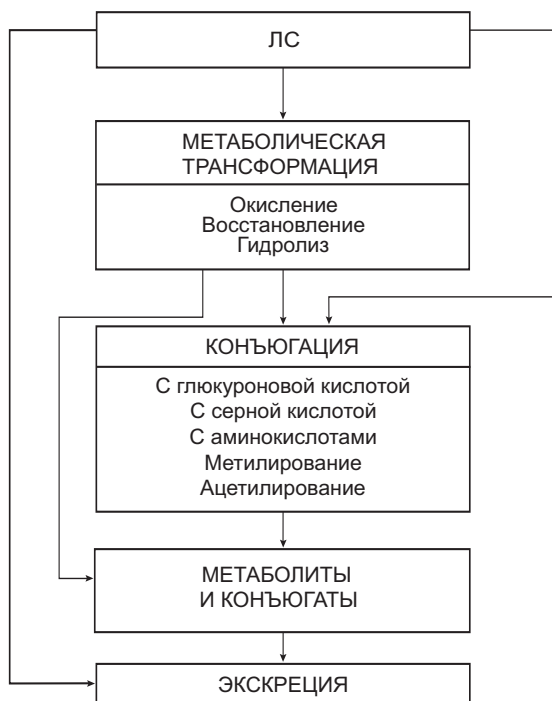


Рис. 2. Пути биотрансформации ЛС в организме

Эти процессы влекут за собой инактивацию или разрушение ЛС (детоксикацию), образование менее активных соединений, гидрофильных и легко выводимых из организма.

Иногда в результате метаболизма некоторых веществ образуются более активные соединения — *фармакологически активные метаболиты*. В этом случае речь идет о «пролекарстве».

Главная роль в биотрансформации принадлежит микросомальным ферментам печени, поэтому мы говорим о барьерной и обезвреживающей функции печени. При заболеваниях печени нарушаются процессы биотрансформации и несколько усиливается действие ЛС (за исключением «пролекарств»).

Большое практическое значение имеет влияние одних ЛС на метаболизм других из-за изменения активности микросомальных ферментов. Некоторые ЛС усиливают (индуцируют) активность ферментов, другие, напротив, ингибируют активность ферментов. К индукторам относятся *фенобарбитал, рифампицин, преднизолон, димедрол, диазепам, дифенин*. К ингибиторам активности микросомальных ферментов относятся *циметидин, хлорамфеникол, β -адреноблокаторы, эритромицин, амиодарон, лидокаин*.

Выведение лекарственных средств из организма (эксреция)

Через определенное время ЛС выводятся из организма в неизменном виде или в виде метаболитов. Гидрофильные (растворимые в воде) вещества выделяются почками. Таким способом выделяется большинство ЛС. Поэтому при отравлении для ускорения удаления яда из организма назначают диуретики (рис. 3).

Многие липофильные (растворимые в жирах) лекарственные вещества и их метаболиты выводятся через печень в составе желчи, поступающей в кишечник. Поступившие с желчью в кишечник ЛС и их метаболиты могут выделиться с калом, всосаться обратно в кровь или подвергнуться метаболизму ферментами желчи, кишечника. Повторно всасываясь в кишечнике в кровь, ЛС могут подвергаться *кишечно-печеночной циркуляции* (энтерогапатической кумуляции) — *дигитоксин, дифенин*.

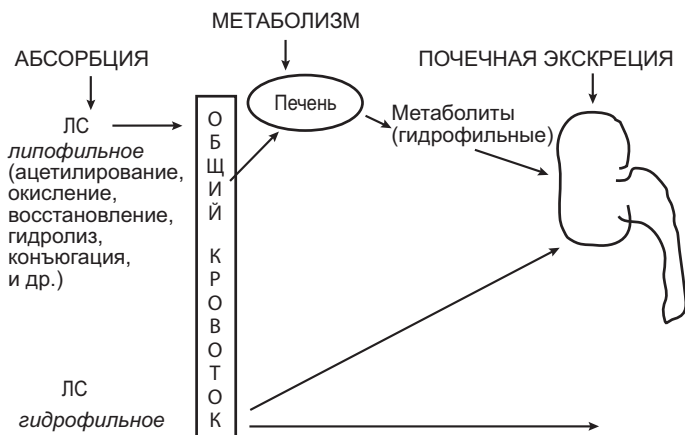


Рис. 3. Всасывание, метаболизм и выведение ЛС

Лекарственные вещества могут выводиться через потовые и сальные железы (йод, бром, салицилаты). Летучие лекарственные вещества выделяются через легкие с выдыхаемым воздухом. Молочные железы выделяют с молоком различные соединения (снотворные, спирт, антибиотики, сульфаниламиды), что следует учитывать при назначении ЛС кормящим женщинам.

Процесс освобождения организма от ЛС в результате инактивации и выведения обозначается термином *элиминация* (от лат. *eliminare* – изгонять).

Константа скорости экскреции – скорость выведения ЛС почками и другими путями.

Общий клиренс (от англ. *clearance* – очистка) – объем плазмы крови, очищаемый от ЛС за единицу времени (мл/мин) за счет выведения почками, печенью и другими путями (скорость очищения крови от ЛС и его метаболитов).

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – время, в течение которого концентрация ЛС в плазме уменьшается наполовину от ее начальной величины.

Этот показатель отражает связь между объемом распределения и клиренсом вещества. Известно, что при введении постоянной поддерживающей дозы ЛС через одинаковые временные интервалы, в среднем через 4–5 $T_{1/2}$ в плазме крови создается его равновесная концентрация (см. ниже). Поэтому через этот период чаще всего оценивается эффективность лечения.

Чем короче $T_{1/2}$, тем быстрее наступает и прекращается лечебное действие ЛС, тем более выражены колебания его равновесной концентрации. Поэтому для уменьшения резких колебаний равновесной концентрации при длительной терапии используют ретардные формы ЛС.

Глава 4. ВОПРОСЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Фармакодинамика (от греч. *pharmakon* – лекарство, *dinamis* – сила) – раздел фармакологии, который изучает действие ЛС на организм. Здесь уместно привести различие между терминами «действие» и «эффект». Вначале лекарственное вещество взаимодействует с мембранами клеток или другими ее компонентами. Это первичное взаимодействие и обозначается термином «действие». В результате первичного действия изменяется функция мембран клетки, клеточных ферментов и развивается эффект вещества (изменение работы сердца, устранение спазма бронхов, понижение или повышение артериального давления и т.д.).

Механизм действия лекарственных средств

Лекарственные вещества, воздействуя на организм, вызывают изменения в деятельности определенных органов, тканей и систем (усиливают работу сердца, устраняют спазм бронхов, понижают или повышают артериальное давление и т.д.). Подобные изменения называются **фармакологическими эффектами**. Для каждого ЛС характерны определенные фармакологические эффекты. Совокупность эффектов ЛС характеризует спектр его действия.

Все эффекты являются результатом взаимодействия ЛС с клетками и внутриклеточными образованиями тканей и органов или внеклеточными образованиями (например, ферментами). Под **механизмом действия** ЛС понимают характер взаимодействия его с клетками, обуславливающий специфические для данного вещества фармакологические эффекты.

Чаще всего лекарственные вещества взаимодействуют со специфическими рецепторами клеточных мембран, через которые осуществляется регуляция деятельности органов и систем (рис. 4).

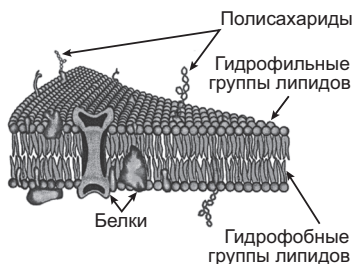


Рис. 4. Структура клеточной мембраны

Чтобы иметь возможность пройти через липидную мембрану и попасть внутрь клетки, некоторые вещества должны вступить в связь с заряженными группами белков на поверхности мембраны, образовать с ними ионные или водородные связи. Функция некоторых белков в составе клеточных мембран заключается как раз в том, чтобы переносить внутрь или наружу вещества, способные образовать с ними связи. Однако основным способом доставки ЛС в клетку является *эндоцитоз* — процесс, похожий на заглатывание пищи (рис. 5). В результате этого процесса молекулы ЛС оказываются внутри клетки.

Рецепторы — это активные группировки макромолекул, с которыми специфически взаимодействуют медиаторы или БАВ. В качестве рецепторов могут выступать карбоксильные

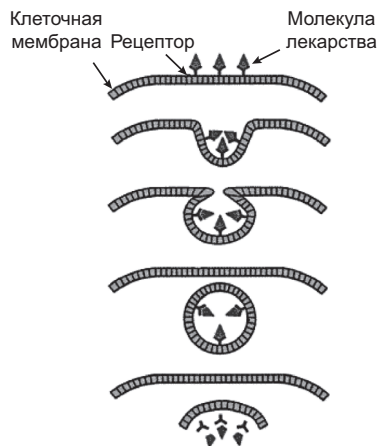


Рис. 5. Последовательные стадии эндоцитоза

группы белка, аминогруппы, сульфгидрильные группы, остатки фосфорной кислоты. С рецепторными группами ЛС может связываться при помощи ионной, водородной, ван-дер-ваальсовых связей, а также ковалентных связей, последний вид связей наиболее прочный.

Лекарственные вещества, стимулирующие (возбуждающие) эти рецепторы и вызывающие такие эффекты, как и эндогенные вещества (медиаторы, гормоны и другие биологически активные вещества), получили назва-

ние *миметиков* (от греч. *mimesis* — подражание) или *стимуляторов, агонистов* (от греч. *agonistes* — соперник, *agon* — борьба). Агонисты благодаря сходству с естественными медиаторами стимулируют рецепторы, но действуют более продолжительно в связи с их большей устойчивостью к разрушению.

Вещества, угнетающие (блокирующие) рецепторы и препятствующие действию эндогенных веществ, называются *блокаторами* или *ингибиторами, антагонистами*. Антагонисты, занимая рецептор, не вызывают его активацию и не позволяют естественному агонисту активировать рецепторы (рис. 6).

Во многих случаях действие ЛС связано с их влияниями на ферментные системы или отдельные ферменты.

Иногда ЛС угнетают транспорт ионов через клеточные мембраны или стабилизируют клеточные мембраны.

Ряд ЛС влияют на метаболические процессы внутри клетки, а также проявляют другие механизмы действия, которые будут рассмотрены в соответствующих разделах частной фармакологии.

Действие ЛС может быть специфическим и неспецифическим. К ЛС, обладающим *специфическим действием*, относятся



Рис. 6. Принципы действия лекарственных веществ в области синапса

ЛС, действующие на определенные воспринимающие субстанции (рецепторы, каналы и др.) и вызывающие четко обозначенный фармакологический эффект. Ярким примером может служить действие ЛС, блокирующих или возбуждающих симпатическую или парасимпатическую нервную систему. *Неспецифическим действием* обладают ЛС, вызывающие разнообразные эффекты, ни один из которых невозможно обозначить как основной фармакологический эффект. К таким ЛС относятся витамины, микроэлементы, адаптогены и др.

Селективность действия ЛС — это способность оказывать определенный желаемый эффект и не вызывать других нежелательных эффектов благодаря действию на отдельные типы или подтипы рецепторов, каналов, ферментов и др.

Фармакологическая активность ЛС — способность вещества или комбинации нескольких веществ изменять состояние и функции живого организма.

Эффективность ЛС — характеристика степени положительного влияния ЛС на течение или продолжительность заболевания, предотвращение беременности, реабилитацию больных путем внутреннего или внешнего применения.

Виды действия лекарственных средств

Различают несколько видов действия ЛС.

► В зависимости от локализации фармакологических эффектов.

Местное действие — проявляется в местах приложения (нанесения или введения) лекарственного вещества. Таким действием обладают местноанестезирующие, вяжущие средства.

Большинство ЛС при введении в кровь разносится по организму и оказывает **общее**, или **резорбтивное** (лат. *resorbtio* — всасывание), действие на весь организм.

Особенности действия каждого средства определяются чувствительностью к нему органов и тканей. Резорбтивное действие, сказывающееся преимущественно на определенных органах и тканях, называется **избирательным (селективным)**. Например, избирательное действие сердечных гликозидов на миокард.

► По механизму возникновения эффектов.

Прямое действие проявляется в тканях при непосредственном контакте с лекарством: действие сердечных гликозидов непосредственно на миокард, при этом увеличивается сила

его сокращений, а также за счет улучшения кровообращения повышается деятельность почек и усиливается мочеотделение. Действие, являющееся следствием прямого, называется *косвенным*.

Разновидностью косвенного действия является *рефлекторное*, в котором наибольшее значение имеют рефлекторные нервные связи. Воздействие ЛС на ткань приводит к раздражению и возбуждению чувствительных нервных рецепторов. Возбуждающие импульсы по рефлекторной дуге передаются в ЦНС и на другие органы и ткани, вызывая изменение их деятельности. Например, горчичники, положенные на грудную клетку, раздражают кожные рецепторы и рефлекторно улучшают трофику ткани легких.

Действие ЛС называется *обратимым*, если изменения в органах и тканях исчезают после прекращения его применения (например, средства для наркоза), и *необратимым*, если изменения не исчезают (прижигающие, коагулирующие, цитостатические средства).

► По клиническим проявлениям.

Под *главным* понимают положительное, желаемое, лечебное действие лекарства, которое обуславливает его применение и используется в каждом конкретном случае с лечебной или профилактической целью. ЛС может обладать многосторонним полезным действием на организм, поэтому применение его в лечебной практике в основном определяется какой-либо одной стороной этого действия.

Побочное действие можно рассматривать с двух точек зрения:

1) положительного в качестве сопутствующего главному. Например, *дипиридамол* обладает коронарорасширяющим действием, а также снижает агрегацию тромбоцитов, что может считаться в ряде случаев положительным побочным эффектом;

2) нежелательное отрицательное побочное действие. Например, *ацетилсалициловая кислота* используется в качестве жаропонижающего, противовоспалительного средства, но в то же время оказывает отрицательное влияние на слизистую желудка.

Нежелательные побочные эффекты бывают неаллергической и аллергической природы.

Неаллергические побочные эффекты возникают при применении веществ в терапевтических дозах и составляют спектр их фармакологического действия. Нежелательное действие

может быть направлено на нервную систему, кровь, органы кровообращения, дыхание, пищеварение, почки и т. д.

Аллергические побочные эффекты неспецифичны, не зависят от дозы, устраняются противоаллергическими средствами. Лекарственные средства выступают в данном случае в роли антигенов (аллергенов).

При передозировке (выше максимальной терапевтической дозы) вещества списка А и Б возникает *токсическое действие*. Оно проявляется в значительном, иногда необратимом нарушении функций отдельных органов и систем.

При назначении ЛС беременным женщинам возможно их *отрицательное действие на развитие плода*. При приеме некоторых ЛС в первом триместре беременности (первые 12 недель) может быть нарушение внутриутробного развития плода и появление врожденных уродств (заячья губа, отсутствие конечностей и др.). Такое действие называется *тератогенным* (от греч. *teras* – урод).

Неблагоприятное действие веществ на плод также в начале беременности, приводящее к гибели плода и выкидышу, обозначают термином *эмбриотоксическое* (от греч. *embryon* – зародыш) *действие*.

В первые 2–3 месяца беременности рекомендуется не назначать ЛС или применять их только по абсолютным показаниям. В более поздние сроки беременности неблагоприятное действие веществ, проникающих через плацентарный барьер в ткань плода, обозначается как *фетотоксическое* (от лат. *fetus* – плод) *действие* (поражение слуховых нервов – антибиотикаминогликозиды, нарушение развития костной ткани – тетрациклины).

К отрицательному токсическому действию также относится *канцерогенное* (от лат. *cancer* – рак) *действие* – способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей, *мутатогенное* (от лат. *mutacio* – изменение и греч. *genos* – происхождение) *действие* – способность веществ вызывать повреждение зародышевой клетки и генетического аппарата, проявляющееся в изменении генотипа потомства.

Классификация нежелательных эффектов:

- **тип А** – зависимые от дозы (75%);
- **тип В** – независимые от дозы (иммунно-аллергические) (25%);
- **тип С** – эффекты, возникающие при длительном применении (синдром отмены, лекарственная зависимость, толерантность);

- **тип Д** – отсроченные эффекты (тератогенность, мутагенность, канцерогенность).

К серьезным неблагоприятным побочным реакциям относят:

- жизнеугрожающие или с летальным исходом;
- являющиеся причиной госпитализации или удлинения ее сроков;
- вызывающие стойкую утрату жизнедеятельности или жизнеспособности;
- касающиеся злоупотребления и формирования зависимости;
- врожденные аномалии, возникновение опухолей.

Условия, влияющие на действие лекарственных средств

Свойства ЛС. Химическое строение определяет действие ЛС в организме. Как правило, вещества сходной химической структуры обладают одинаковыми фармакологическими эффектами, поэтому их часто классифицируют по химическому строению.

Активность ЛС зависит от многих факторов: введения различных радикалов в структуру, оптической изомерии, пространственного расположения атомов в молекуле и др. Эти факторы учитываются при создании новых ЛС.

С химическим строением связаны физико-химические свойства веществ, от которых также зависит действие в организме: растворимость в воде и жирах (легко растворимые оказывают резорбтивное действие, нерастворимые – только местное), летучесть, степень резорбтивности и т.д. Имеет значение также способ введения, вид лекарственной формы ЛС, так как с этим связана скорость всасывания, наступление фармакологического эффекта и время пребывания лекарства и его метаболитов в организме.

Доза. Доза имеет большое значение для успешной фармакотерапии заболеваний. Чем больше доза, тем сильнее эффект. В проблеме дозирования ЛС можно выделить два основных аспекта: эффективность и безопасность. Они же могут служить главным критерием качества изготовления и практического применения ЛС.

Когда в медицинской практике говорят о дозах, то имеют в виду *лечебные (терапевтические) дозы*. Различают *минимальную дозу*, при которой появляется терапевтический эффект, *среднюю (обычную)* – наиболее используемую и безопасную и *максимальную* – дозу, при которой наступает токсический эффект.

симальную (высшую) — наиболее допустимую, ее нельзя превышать без особой надобности. При дальнейшем увеличении дозы проявляется токсическое действие, для которого различают минимальную, среднюю токсическую и смертельную (летальную) дозы.

Терапевтическая широта действия — это диапазон доз от минимальной терапевтической до минимальной токсической (или максимальной терапевтической). В этих пределах доз обеспечивается эффективность и безопасность фармакотерапии.

Терапевтический эффект развивается, когда концентрация ЛС в крови достигает терапевтического диапазона и сохраняется, пока она не уменьшится ниже минимальной терапевтической. Знание границ терапевтического диапазона и фармакокинетических параметров ЛС дает возможность рассчитать режим дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации ЛС в пределах терапевтического диапазона.

Особенности и состояние организма. Действие ЛС меняется в зависимости от *возраста*. Дети и пожилые люди старше 60 лет обладают большей чувствительностью к ЛС, чем лица среднего возраста (25–60 лет). В связи с этим выделились перинатальная, педиатрическая и гериатрическая фармакологии. *Перинатальная фармакология* исследует особенности влияния ЛС на плод от 24 недель до рождения и на новорожденного (до 4 недель). По чувствительности к ЛС плод в последний триместр беременности и новорожденные в 1-й месяц жизни существенно отличаются от взрослых. Это связано с недостаточностью многих ферментов, функции почек, повышенной проницаемостью ГЭБ, недоразвитием ЦНС. Рецепторы в этот период жизни также обладают иной чувствительностью к ЛС. Например, новорожденные более чувствительны к некоторым веществам, влияющим на ЦНС. Кроме того, необходимо учитывать, что в печени у новорожденных нет ферментов для детоксикации ряда веществ. Детям младшего возраста не следует назначать вещества, усиливающие секрецию желез (бронхиальных, слизистой оболочки носа и др.), так как это может нарушить дыхание и стать причиной патологии органов дыхания.

Область фармакологии, занимающаяся изучением особенностей действия веществ на детский организм, называется *педиатрической фармакологией*.

В Государственной Фармакопее приведена таблица высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих веществ для детей разного возраста.

В пожилом возрасте отмечается снижение интенсивности метаболизма лекарственных веществ, скорости выведения их почками. В целом чувствительность к большинству ЛС в пожилом и старческом возрасте повышена, в связи с чем их доза должна быть снижена.

Выяснением особенностей действия и применения ЛС у лиц пожилого и старческого возраста занимается *гериатрическая фармакология*.

Имеются различия в действии ЛС у мужчин и женщин. Женщина обладает большей чувствительностью к ЛС, чем мужчина, а в периоды менструации, беременности и после родов чувствительность усиливается.

Действие лекарственного вещества зависит от *массы тела*. Чем больше масса тела, тем больше должна быть доза лекарственного вещества. Иногда доза рассчитывается на 1 кг массы тела больного.

Характер действия ЛС связан с *состоянием организма*. Большинство ЛС проявляют свое действие только в условиях болезни. Например, *аспирин* снизит температуру тела только при ее повышении, *адреналин* почти не действует на просвет бронхов у здоровых людей.

Индивидуальная чувствительность связана с *генетическими особенностями*. Поэтому на разных людей одни и те же ЛС в одинаковых дозах могут действовать по-разному. Некоторые лица обладают повышенной чувствительностью (*гиперсенсбилизацией*) к ЛС, продуктам питания, элементам окружающей среды. Проявляется она в виде аллергических реакций (сыпь на коже, зуд, повышение температуры тела, боль в суставах, отеки и т.д.). Они развиваются при участии иммунологических механизмов. Таким людям необходимо по возможности избегать контактов с аллергенами.

На некоторых лиц отдельные ЛС могут действовать необычным образом. Например, *водорода пероксид* при нанесении на раневую поверхность не вспенивается. Такая необычная (атипичная) реакция называется *идиосинкразией* (от греч. *idios* – своеобразный, *synkrasis* – смешение) и связана с недостаточной выработкой определенных ферментов.

Действие лекарственных средств иногда зависит от времени введения в организм в связи с циркадными, сезонными биоритмами; состояния желудочно-кишечного тракта и наличия в нем пищи, которая может задерживать всасывание и взаимодействовать с лекарственными веществами; параметров окру-

жающей среды (*атропин* в жаркое время года может привести к тепловому удару, но в то же время стимулирует ацетилирование сульфаниламидных ЛС и приводит к кристаллурии).

Изменение действия лекарственных средств при повторных введениях

При длительном применении ЛС его действие может ослабляться или усиливаться. Снижение фармакологической эффективности ЛС при повторных приемах обозначают как **привыкание, толерантность** (от лат. *tolerantia* — терпение), а быстрое привыкание (до 1 суток) — **тахифилаксия** (*эфедрин*). Она может быть связана с истощением запасов медиаторов, уменьшением количества рецепторов или снижением их чувствительности. Чтобы получить прежний эффект, необходимо увеличить дозу. Привыкание характерно для многих ЛС — нейролептиков, слабительных, гипотензивных и др. Необходимо делать перерывы в лечении или менять ЛС.

Разновидностью привыкания является лекарственная зависимость (пристрастие). **Лекарственная зависимость** — состояние психическое, а иногда даже физическое, характеризующееся поведенческими и другими реакциями, которые всегда включают желание принимать ЛС для того, чтобы избежать дискомфорта, возникающего без его приема. При каждом приеме требуется повышение дозы ЛС, чтобы вызвать эффект такой же интенсивности, что и ранее при приеме меньшей дозы. Чаще всего она развивается к веществам, действующим на ЦНС и вызывающим состояние *эйфории* (безотчетного благополучия, повышения настроения, приятных ощущений) — наркотические анальгетики, транквилизаторы, снотворные и некоторые другие ЛС. Эйфория характеризуется непреодолимым стремлением к повторному приему ЛС. При прекращении приема таких веществ возникает **абстинентный синдром** (от лат. *abstinentia* — воздержание) или **явление лишения** — тошнота, рвота, боли, судороги, тремор и др. Болезненное пристрастие (наркомания, алкоголизм, курение) — социальная и медицинская проблема.

Усиление действия при повторном введении ЛС — **кумуляция** (от лат. *cumulacio* — увеличение, скопление). Она связана с накоплением лекарственного вещества в организме и усилением ответной реакции, так как некоторые вещества (например,

сердечные гликозиды) медленно инактивируются в печени и медленно выводятся (материальная кумуляция). Учитывая это, проводят курсовое лечение, постепенно снижая дозу. При хроническом алкоголизме наблюдается функциональная кумуляция, когда накапливается эффект, а не вещество.

Синдром отмены — тяжелый, иногда с плохим прогнозом, симптомокомплекс, развивающийся при внезапном прекращении приема ЛС или резком снижении его дозы после длительной предшествующей терапии. Ткани организма привыкают к высокому уровню ЛС и на его отмену реагируют вспышкой нежелательных реакций (β -адреноблокаторы, глюкокортикоиды и др.).

Комбинированное действие лекарственных средств

При одновременном назначении нескольких ЛС возможно усиление или ослабление их действия.

Усиление фармакологического эффекта называется **синергизмом** (от греч. *synergos* — действующие вместе), когда ЛС действуют в одном направлении.

Различают **аддитивный** (от лат. *additio* — прибавление), **суммирующий** ($P1+P2=P1P2$), и **потенцирующий** ($P1+P2 < P1P2$) синергизм. Аддитивным синергизмом обладают вещества с одинаковым механизмом действия, а потенцирующим — с различными механизмами, что дает наиболее сильный суммарный эффект. Этот синергизм в основном и используется при создании комбинированных ЛС («Беродуал», «Адельфан», «Капозид» и др.) для получения большего терапевтического эффекта, уменьшения побочного отрицательного действия отдельных ЛС.

Антагонизм — это взаимодействие ЛС, при котором происходит снижение или исчезновение части или всех фармакологических эффектов одного ЛС под влиянием другого. Иными словами, эффект при совместном введении ЛС меньше суммы эффектов каждого ЛС в отдельности.

В соответствии с механизмом действия отдельных ЛС антагонизм может быть физическим, химическим, физиологическим, рецепторным. **Физический** антагонизм определяется физическими свойствами ЛС: адсорбционные свойства активированного угля снижают всасывание токсических веществ в кишечнике, что используется при отравлениях различными химическими соединениями.

Физиологический (функциональный) антагонизм развивается при введении двух ЛС, вызывающих разнонаправленное действие на один и тот же вид физиологических эффектов (табл. 2).

Таблица 2. Физиологический антагонизм

Сочетание	Эффекты
Гистамин+эпинефрин	Действие на гладкую мускулатуру бронхов (повышение тонуса – снижение тонуса)
Глюкагон+инсулин	Влияние на содержание глюкозы в крови (увеличение – уменьшение)

Химический антагонизм наблюдается в случае химической реакции введенных ЛС, в результате которой образуются фармакологически неактивные вещества. Используется в лечении отравлений.

Рецепторный антагонизм (рис. 7) связан с взаимодействием различных ЛС на один и тот же рецептор. При этом ЛС вызывают разнонаправленные эффекты, т.е. антагонист, соединяясь с рецептором, блокирует возможность присоединения к нему агониста. При рассмотрении рецепторного антагонизма выделяют конкурентный и неконкурентный виды.

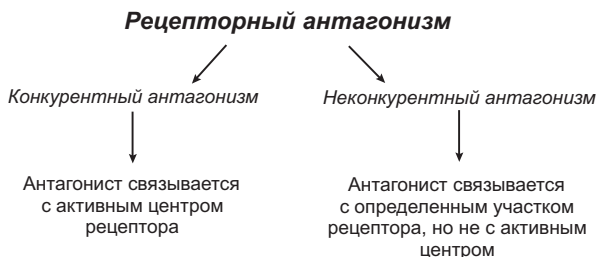


Рис. 7. Рецепторный антагонизм

Антагонизм ЛС является наиболее частой причиной лекарственной несовместимости.

Несовместимость лекарственных средств

Несовместимость ЛС – это такое сочетание компонентов ЛС, при котором в результате взаимодействия веществ между собой или проявления противоположного действия существенно изменяются их свойства и фармакологическая активность.

В зависимости от характера изменений, возникающих при комбинации лекарственных веществ, различают физическую, химическую и фармакологическую несовместимость.

Физическая несовместимость обусловлена недостаточной растворимостью, несмешиваемостью, летучестью, адсорбцией или коагуляцией действующих начал и т.д. В результате утрачивается фармакотерапевтическая ценность всей комбинации, нарушается точность дозировки, затрудняется прием лекарства, изменяются свойства и внешний вид лекарственной формы.

Химическая несовместимость возникает вследствие химической реакции (окисление, восстановление и т.д.) между веществами. При этом также утрачивается терапевтическое значение лекарственных композиций либо изменяется ее эффект, причем вновь образованные соединения могут оказаться токсичными.

Фармакологическая несовместимость возникает при применении двух или нескольких веществ, изменяющих деятельность тканей и органов в противоположных направлениях. В случае фармакологической несовместимости комбинированное применение ЛС проявляется отрицательными эффектами. Например, введение *адреналина* на фоне ряда средств для ингаляционного наркоза (*фторотан*) вызывает аритмии сердца. Нейролептики (*аминазин* и др.) резко усиливают действие снотворных средств и спирта этилового, что может привести к развитию токсических эффектов. Назначение ингибиторов МАО с адреномimetиками может быть причиной гипертонического криза.

Контрольные вопросы и задания

1. Что изучает фармакокинетика?
2. Какие пути введения ЛС относятся к парентеральным?
3. Перечислите инъекционные и другие парентеральные пути введения ЛС в организм. Каковы особенности введения ЛС под кожу, в мышцу, в вену?
4. Каково значение путей введения для скорости и характера действия ЛС?
5. Что такое биодоступность ЛС и каково ее значение?
6. От чего зависит распределение ЛС в организме?
7. Что такое метаболизм лекарственного вещества, каково его значение? Дайте определение «пролекарству». Как изменится действие активных ЛС и пролекарств при заболеваниях печени?
8. Укажите основные способы экскреции ЛС из организма в зависимости от свойств веществ.
9. Что изучает фармакодинамика? Что такое фармакологические эффекты?

10. Дайте краткую характеристику механизмов действия ЛС.
11. Дайте характеристику видов действия лекарственных веществ (местное, резорбтивное, главное, побочное, прямое, косвенное, рефлекторное).
12. Дайте понятие о тератогенном, эмбриотоксическом, фетотоксическом действии ЛС при беременности.
13. Что такое терапевтическая широта действия ЛС?
14. Чем отличается побочное действие ЛС от токсического?
15. Чем отличается привыкание организма к ЛС от лекарственной зависимости?
16. Что такое кумуляция и чем она опасна?
17. Виды комбинированного действия ЛС и их значение.

Тесты для закрепления материала

1. Что включает понятие «фармакокинетика»?

- а) всасывание лекарственных веществ;
- б) виды действия;
- в) распределение лекарственных веществ в организме;
- г) превращения ЛС;
- д) фармакологические эффекты;
- е) взаимодействие со специфическими рецепторами;
- ж) выведение ЛС.

2. Что включает понятие «фармакодинамика»?

- а) распределение ЛС;
- б) всасывание лекарственных веществ;
- в) фармакологические эффекты;
- г) метаболизм лекарственных веществ;
- д) виды действия;
- е) механизм действия.

3. Что характерно для введения лекарственных веществ через рот?

- а) быстрое развитие эффекта;
- б) медленное развитие эффекта;
- в) возможность попадания лекарственных веществ в общий кровоток, минуя печень;
- г) зависимость всасывания лекарственных веществ в кровь от состояния ЖКТ.

4. Указать преимущественную направленность изменений лекарственных веществ под влиянием микросомальных ферментов печени:

- а) повышение фармакологической активности;
- б) снижение фармакологической активности;
- в) повышение водорастворимости;
- г) снижение водорастворимости.

5. Какие явления могут иметь место при повторных введениях лекарственных веществ?

- а) привыкание;
- б) тахифилаксия;
- в) потенцирование;
- г) сенсбилизация;
- д) идиосинкразия;
- е) кумуляция.

6. Какие признаки характеризуют физическую лекарственную зависимость?

- а) непреодолимое стремление к постоянному приему ЛС;
- б) улучшение самочувствия после приема ЛС;
- в) повышение чувствительности организма к ЛС;
- г) абстиненция.

7. Какие явления могут наблюдаться при комбинированном применении ЛС?

- а) суммирование;
- б) антагонизм;
- в) потенцирование;
- г) идиосинкразия.

8. В каком диапазоне доз проявляются нежелательные эффекты?

- а) в терапевтических дозах;
- б) в токсических дозах;
- в) во всем диапазоне доз.

9. Каким термином обозначается действие ЛС, которое приводит к врожденным уродствам?

- а) мутагенное;
- б) эмбриотоксическое;
- в) канцерогенное;
- г) тератогенное.

Раздел III

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Глава 5. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Нервная система состоит из двух отделов: центрального (головной и спинной мозг) и периферического.

В периферической нервной системе различают афферентную (чувствительную) и эфферентную (двигательную) части. Афферентные нервы передают в ЦНС информацию о состоянии внутренних органов и характере окружающей среды. В окончаниях афферентных нервов имеются специальные рецепторы, избирательно реагирующие на определенные раздражители (например, на температуру – терморецепторы, на запах – обонятельные рецепторы, на вкус – вкусовые рецепторы и т.д.).

По эфферентным нервным проводникам импульсы из ЦНС поступают к исполнительному органу и вызывают определенные изменения его деятельности.

Большая группа ЛС, действующих на нервную систему (нейротропные средства), делится на несколько подгрупп соответственно упомянутому анатомо-физиологическим особенностям нервной системы.

Средства, действующие в области афферентных (чувствительных) нервов

Окончания афферентных нервов, расположенные в органах и тканях, называются **чувствительными рецепторами**.

По фактору действия ЛС, влияющие на афферентную иннервацию, делятся на вещества угнетающего и стимулирующего типа.

ЛС *угнетающего типа* могут действовать следующим образом: а) снижать чувствительность окончаний афферентных нервов; б) предохранять окончания чувствительных

нервов от воздействия раздражающих агентов; в) угнетать проведение возбуждения по афферентным нервным волокнам.

ЛС *стимулирующего типа* действия избирательно возбуждают окончания чувствительных нервов.

Местноанестезирующие средства

К *местноанестезирующим средствам*, или *местным анестетикам*, относятся ЛС, избирательно блокирующие процесс передачи возбуждения в афферентных нервах и их окончаниях (*прокаин, бензокаин, лидокаин, тримекаин, артикаин, бупивакаин, ропивакаин*). В мембранах нервных волокон имеются специфические Na^+ -каналы (рис. 8).

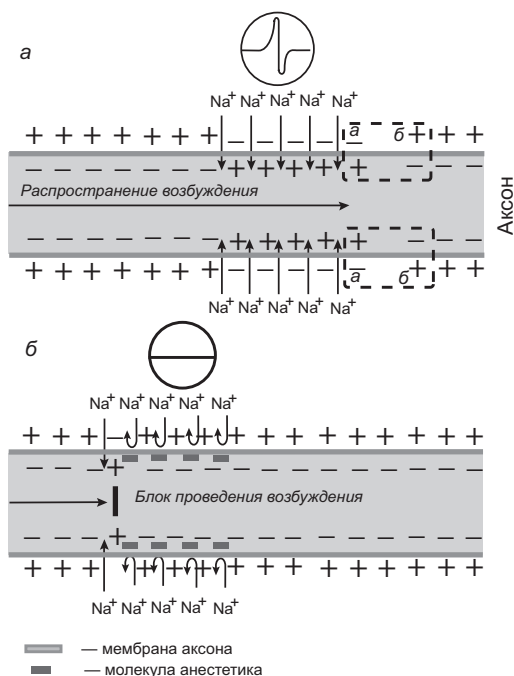


Рис. 8. Влияние анестетиков на проведение возбуждения:

а — до применения анестетика (канал открыт для входа Na^+ в клетку, что приводит к деполяризации и возбуждению клетки); *б* — после применения анестетика (связываясь с мембраной, анестетик блокирует перемещение Na^+ и деполяризацию, потенциал действия не возникает, проведение возбуждения блокировано)

Местные анестетики проникают внутрь нервного волокна в форме липофильных оснований, переходят в ионизированную (протоновую) форму и вызывают блок Na^+ -каналов в результате соединений с рецептором. При этом блокируется возбудимость чувствительных окончаний и проведение импульсов по нервам и нервным стволам в месте непосредственного применения. Препараты вызывают утрату болевой чувствительности, а в больших концентрациях — подавляют все виды чувствительности.

Применяются местные анестетики для местной анестезии (от греч. *anaesthesia* — нечувствительность) при хирургических вмешательствах и при проведении диагностических процедур (бронхоскопия и др.).

Виды анестезии. *Поверхностная анестезия* возникает при нанесении анестетиков на поверхность кожи, слизистых оболочек глаз, носа и т.д. Применяется в офтальмологии, лор-практике, для интубации и др.

Инфильтрационная анестезия — последовательно «пропитывают» кожу, мышцы, мягкие ткани раствором анестетика невысокой концентрации 0,25–0,5% в большом количестве (до 500 мл и более). При этом анестетик блокирует нервные волокна и окончания чувствительных нервов. Применяется при операциях на внутренних органах.

Проводниковая анестезия — анестетик вводят по ходу нерва, при этом теряется чувствительность в иннервируемой им области. Применяется в стоматологии, для проведения небольших операций на конечностях (вскрытие панарициев и др.).

Спинальная анестезия (разновидность проводниковой) — когда раствор анестетика вводят в спинномозговой канал на уровне поясничного отдела спинного мозга. Наступает анестезия нижних конечностей и нижней половины туловища. Применяется при операциях на нижних конечностях и органах малого таза (рис. 9).

Местные анестетики являются основаниями и выпускаются в виде растворимых солей хлористоводородной кислоты. При введении в слабощелочную среду тканей (рН 7,5) происходит гидролиз солей с освобождением оснований, т.е. молекул анестетика, которые и проявляют основной эффект. Если рН 5,0–6,0, то гидролиз соли местного анестетика не происходит. Этим объясняется слабый анестезирующий эффект в воспаленных тканях.

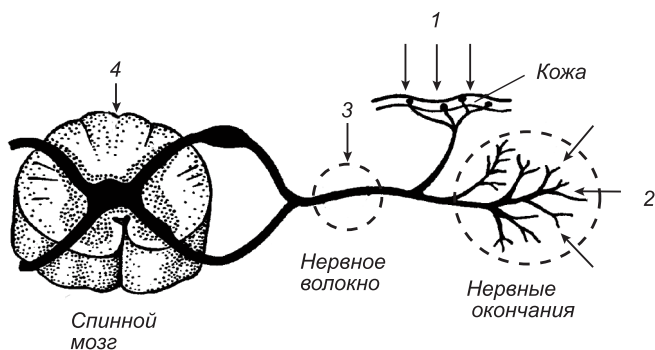


Рис. 9. Виды местной анестезии:

1 — поверхностная; 2 — инфильтрационная; 3 — проводниковая; 4 — спинномозговая

Первым анестетиком, используемым в медицинской практике, был *кокаин* — алкалоид, содержащийся в листьях тропического кокаинового куста. Наряду с высокой анестезирующей активностью, он обладает и высокой токсичностью. Даже при поверхностной анестезии проявляет резорбтивное действие, преимущественно на ЦНС. Развивается один из видов наркомании — кокаинизм. Поэтому применение кокаина в настоящее время ограничено.

Прокаин (новокаин) был синтезирован в 1905 г. Обладает относительно невысокой анестезирующей активностью и кратковременностью действия — 30–60 мин.

Преимуществом прокаина является низкая токсичность. Применяется главным образом для инфильтрационной (0,25–0,5% растворы) и проводниковой (1–2% растворы) анестезии. Прокаин менее пригоден для поверхностной анестезии, так как плохо всасывается слизистыми оболочками.

Нежелательные побочные эффекты: понижение АД, головокружение, слабость, аллергические реакции. Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Бензокаин (анестезин) является производным парааминобензойной кислоты. Плохо растворим в воде, поэтому применяется только для поверхностной анестезии в мазях, пастах, присыпках для анестезии кожи, в суппозиториях при геморрое, трещинах прямой кишки, а также энтерально в порошках, таблетках при болях в желудке.

Лидокаин (ксилокаин) по анестезирующей активности превосходит новокаин в 2–4 раза и действует дольше (до 2–4 ч).

Применяется при всех видах анестезии. Обладает также выраженным противоаритмическим действием (10% раствор).

Нежелательные побочные эффекты: при быстром поступлении в кровь могут наблюдаться понижение АД вплоть до коллапса, нарушения ритма сердца, при интоксикации — сонливость, головокружение.

Тримекаин (мезокаин) по химической структуре и фармакологическим свойствам близок к лидокаину. Применяется для всех видов анестезии, менее эффективен при поверхностной (необходимы более высокие концентрации — 2–5%). Также обладает противоаритмическим действием, в этом случае вводится внутривенно.

Артикаин (ультракаин) обладает низкой токсичностью. Применяется для инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой анестезии, для обезболивания в акушерской практике.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, рвота, судороги, аритмия, головная боль, аллергические реакции.

Применяются также *бупивакаин (маркаин)*, *ропивакаин (наропин)* для проводниковой, инфильтрационной, спинномозговой анестезии.

Вяжущие средства

Вяжущие средства — это лекарственные вещества, которые при контакте с пораженными участками кожи и слизистых оболочек подвергают денатурации на их поверхности белок и образуют защитную пленку, предохраняющую чувствительные рецепторы нервных волокон от раздражения. Вследствие этого уменьшается воспаление, чувство боли. Кроме того, происходит местное сужение сосудов, понижение их проницаемости.

Применяют вяжущие средства наружно в виде примочек, полосканий, спринцеваний, присыпок, мазей при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек (язвы, эрозии, ожоги, ангина и др.), а также внутрь при заболеваниях пищеварительного тракта.

Вяжущие средства подразделяются на две группы: органические (растительного происхождения) и неорганические.

К *органическим вяжущим средствам* относятся растительное сырье и отвары из него, содержащие дубильные вещества: кора дуба, корневища лапчатки, змеевика, кровохлебки, плоды черники, черемухи, трава зверобоя и др. Они образуют с белками нерастворимые альбуминаты.

Танин — дубильное вещество, которое содержится во многих растениях. Это желто-бурый порошок, легко растворимый в воде и спирте. Его 1–2% растворы применяются для полосканий при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек ротовой полости, носа, носоглотки, 5–10% растворы для смазывания ожоговых поверхностей, язв, трещин, пролежней, 0,5% растворы — при отравлениях солями тяжелых металлов и алкалоидами.

Входит в состав комбинированных таблеток «Тансал», «Танальбин».

Из *неорганических вяжущих средств* наиболее часто применяются препараты висмута: *висмута субнитрат, ксероформ, дерматол*. Применяют их в мазях, присыпках при воспалительных заболеваниях кожи, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (висмута субнитрат и субцитрат — таблетки *де-нол, вентрисол*). Данные средства обладают также противомикробным действием. Входят в состав комбинированных таблеток «Викаир», «Викалин».

Обволакивающие средства

Обволакивающие средства — это индифферентные вещества, способные образовывать с водой коллоидные растворы. При непосредственном нанесении на ткани при воспалении они образуют на поверхности защитную пленку, предохраняющую ткани и нервные окончания от раздражения, и этим оказывают противовоспалительное, болеутоляющее действие.

Применяют обволакивающие средства при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек, особенно при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Они замедляют всасывание из кишечника, поэтому их назначают при отравлениях. Резорбтивного действия не оказывают.

Обволакивающие средства бывают органического и неорганического происхождения.

Органические обволакивающие средства — полисахариды растительного происхождения: слизистые извлечения из корня алтея, семян льна, крахмала.

Настой корня алтея применяют при гастритах, энтеритах и других заболеваниях ЖКТ. Выпускаются также *экстракт алтейного корня, сироп*, таблетки «Мукалтин», которые применяются в качестве отхаркивающих средств.

Слизь семян льна назначают при гастритах, язвенной болезни, циститах и других заболеваниях. Используются также *настои листьев мать-и-мачехи, подорожника, цветков липы*, содержащих в своем составе слизь.

Неорганические обволакивающие средства содержат в своем составе алюминия и магния гидроксиды.

«*Альмагель*» — коллоидный гель во флаконах по 170 мл («*Альмагель А*» — с добавлением анестезина), обладает обволакивающим, адсорбирующим, антацидным действием. Применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидных гастритах, изжоге. Аналогичным действием обладают лекарственные средства «*Фосфалюгель*», «*Гастал*», «*Алюмаг*» и др.

Адсорбирующие средства

Адсорбирующие средства — это мелко раздробленные инертные вещества с большой адсорбционной способностью, нерастворимые в воде. Адсорбируя на своей поверхности химические соединения, они тем самым предохраняют ткани от раздражающего действия. При отравлении они адсорбируют токсические вещества, задерживают их всасывание и способствуют удалению из организма.

Адсорбирующие средства (*уголь активированный, карболен, карболонг, белосорб, смекта, полифепан, тальк, крахмал*) применяют при поносах, метеоризме, отравлениях. Противопоказаны при желудочных кровотечениях, язвенных поражениях ЖКТ.

Уголь активированный — черный порошок без запаха и вкуса. Применяют при диспепсии, метеоризме по 1–3 таблетки 3–4 раза в день, при отравлениях — 20–30 г на прием в виде взвеси или промывают желудок.

Выпускают порошок, таблетки *карболен, белосорб, карболонг*.

Смекта получена из белой глины, обладает выраженными адсорбирующими и обволакивающими свойствами. Применяют для снятия желудочных болей, острой и хронической диарее. Нежелательное побочное действие: иногда появление запоров.

Полифепан (энтегнин) — порошок, полученный из древесины. Обладает большей адсорбционной способностью, чем уголь активированный. Он адсорбирует на себе примерно 40% желчных кислот, а также кишечные бактерии, токсины, уменьшает метеоризм, общую интоксикацию и диарею.

Адсорбирующим действием обладают также *тальк, крахмал, оксид цинка*.

Раздражающие средства

Раздражающие средства — это вещества, способные при местном применении возбуждать чувствительные нервные окончания кожи и слизистых. При этом наблюдается расширение сосудов, улучшение трофики тканей в месте применения ЛС, происходит подавление болевых импульсов и возникновение «отвлекающего» эффекта при болях в суставах, мышцах, внутренних органах.

Эти вещества могут оказывать и общее действие на организм, например, стимулируют образование и высвобождение энкефалинов и эндорфинов, принимающих участие в регуляции болевых ощущений, других эндогенных БАВ.

Раздражающие средства применяют в основном наружно при невралгиях, радикулитах, артрозе, ревматизме, ушибах, травмах, а также при ринитах, фарингитах, трахеитах и др.

Раствор аммиака — летучая жидкость с характерным запахом. Применяется для возбуждения дыхания и выведения больных из обморочных состояний, для чего подносят к носу кусочек ваты, смоченной нашатырным спиртом. Происходит рефлекторная стимуляция дыхательного центра. Иногда назначают по 5–10 капель, разведенных в 100 мл воды, при опьянении. Обладает антимикробным действием.

Горчичники — листы бумаги, покрытые горчичной мукой, получаемой из жмыха горчицы сарепской. При смачивании теплой водой ощущается сильный запах горчичного масла, которое обладает раздражающим действием. Применяют при заболеваниях органов дыхания, невралгиях, стенокардии.

Ментол — основной компонент эфирного масла мяты перечной. Имеет сильный характерный запах и охлаждающий вкус. Не растворяется в воде. Обладает раздражающим, отвлекающим, анестезирующим, антимикробным действием. Рефлекторно снижает тонус сосудов. Выпускают 1–2% ментоловое масло, 1–2%, спиртовой раствор ментола, ментоловый карандаш, порошок. Входит в состав таблеток *валидол*, мази «*Бороментол*», жидкости «*Меновазин*», мази «*Гевкамен*» и др.

Данные ЛС применяются при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (смазывания, ингаляции);

невралгиях, суставных болях (втирания в кожу); мигрени (втирание в области висков); стенокардии (таблетки под язык).

К раздражающим средствам, применяемым при суставных и мышечных болях, относятся препараты камфоры (*камфорный спирт, камфорное масло*), *мазь скипидарная*, препараты перца стручкового (*настойка, перцовый пластырь, «Капситрин», линимент «Капсин», мазь «Никофлекс»*); препараты ядов змей и пчел (*мази «Випросал», «Випратокс», «Апизартрон»*).

К средствам, возбуждающим чувствительные рецепторы и оказывающим рефлекторное действие, относятся также отхаркивающие, рвотные, слабительные, горечи и другие ЛС, о которых будет изложено далее в соответствующих разделах (табл. 3).

Таблица 3. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Procainum (Novocainum)	Порошок, флаконы 0,25%, 0,5% раствор – 200 мл и 400 мл Ампулы 0,25%, 0,5%, 1%, 2% раствор – 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл Суппозитории 0,1	Инъекции в ткань (инфильтрационная анесте- зия) Инъекции по ходу нерва (проводниковая) В прямую кишку
Benzocainum (Anaesthesinum)	Порошок Таблетки 0,3 Суппозитории	В мазях, присыпках По 1–2 таблетки 3–4 раза в день В прямую кишку
Lidocainum (Xylocainum)	Ампулы 1%, 2%, 10% раствор – 2 мл, 10 мл, 20 мл	Инъекции послойно в ткань по ходу нерва, в ве- ну (в мышцу)
Trimecainum (Mesocainum)	Ампулы 2% раствор – 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл	Инъекции послойно в ткань, по ходу нерва, в вену (в мышцу)
Articainum (Ultracainum)	Ампулы 1%, 2% раствор – 5 мл Ампулы 5% раствор – 2 мл	Для инфильтрационной, проводниковой анестезии Для спинномозговой анес- тезии

1	2	3
Tanninum	Порошок	Для приготовления растворов и мазей
Xeroformium	Порошок	В виде мазей, присыпок
Infusum radices Althaeae	Настой 1:30	По 1–2 столовой ложки 3–4 раза в день
Mucilago seminis Lini	Слизь 1:30	В микстурах
«Almagelum»	Флаконы 170 мл	По 1 столовой ложке 3 раза в день до еды и перед сном
Carbo activatus (Carbolenum)	Порошок Таблетки 0,25; 0,5	Внутрь по 2–3 таблетки (измельчая) 3–4 раза в сутки (при метеоризме) По 20–30 г на 10–15 л воды (для промывания желудка)
Belosorbium	Пакеты 23,0	Внутрь содержимое пакета в виде взвеси в воде
Smecta	Пакеты 3,0	Внутрь содержимое пакета в виде взвеси в воде
Solutio Ammonii caustici	Ампулы 10% раствор – 1 мл Флакон 10% раствор – 10 мл, 40 мл	На вату для вдыхания
Mentholum	Порошок	Втирать (2% спиртовой раствор или 10% масляный раствор)
Polyphepanum	Пакеты по 10,0	По 1 столовой ложке 3 раза в день на 1 стакан воды

Контрольные вопросы и задания

1. Каков принцип действия анестезирующих веществ? Перечислите виды анестезии.

2. Как изменяется эффект местных анестетиков при введении в воспаленные ткани и почему?

3. С какой целью к анестезирующим веществам добавляют *раствор эpineфрина гидрохлорида*?

4. Каков механизм действия вяжущих средств? Опишите их применение.

5. Каков механизм действия *угля активированного* при отравлениях?

6. Каково местное и рефлекторное действие раздражающих средств. Опишите их применение.

7. Объясните механизм действия *раствора аммиака* на дыхание.

Тесты для закрепления материала

1. Отметить вещества, применяемые для проводниковой анестезии:

- а) дикаин;
- б) тримекаин;
- в) анестезин;
- г) лидокаин;
- д) новокаин.

2. Указать механизм действия вяжущих средств:

- а) блокада рецепторов;
- б) образование защитного слоя на слизистых оболочках;
- в) коагуляция белков поверхностных слоев кожи и слизистых оболочек.

3. Указать группы ЛС, стимулирующих чувствительные рецепторы:

- а) вяжущие средства;
- б) раздражающие средства;
- в) горечи;
- г) анестезирующие средства;
- д) обволакивающие средства.

4. Отметить показания к применению вяжущих средств:

- а) воспалительные заболевания полости рта;
- б) ожоги;
- в) кровотечения из десен;
- г) артриты.

5. Указать раздражающие средства:

- а) раствор аммиака;
- б) ментол;
- в) танин;
- г) новокаин;
- д) випратокс.

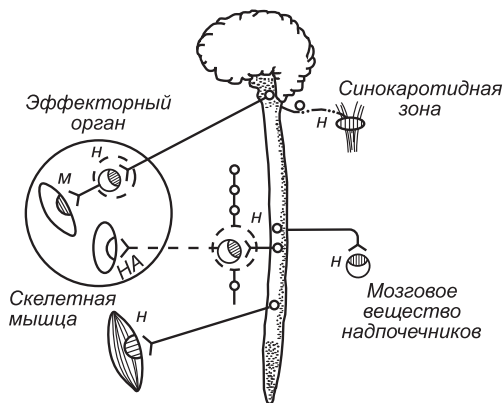
6. Отметить показания к применению угля активированного:

- а) трещины кожи;
- б) кровотечения;
- в) метеоризм;
- г) отравления.

Средства, влияющие на эфферентную иннервацию

К **эфферентным (центробежным) нервам** относятся двигательные (соматические) нервы, иннервирующие скелетные мышцы, и вегетативные нервы, иннервирующие внутренние органы. Центры нервных волокон расположены на различных уровнях ЦНС в головном и спинном мозге.

Эфферентные вегетативные нервы прерываются в нервных узлах (ганглиях) и состоят из двух волокон — преганглионарного и постганглионарного. Эфферентные соматические нервы не прерываются, имеют одно волокно (рис. 10).



- М-холинорецепторы
- Н-холинорецепторы ганглионарных клеток, клеток мозгового вещества надпочечников и синокаротидной зоны
- Н-холинорецепторы клеток скелетных мышц
- Адренорецепторы
- НА Норадреналин
- Холинергические нервные волокна
- - - Адренергические нервные волокна
- · - · - Афферентные нервные волокна

Рис. 10. Схематическое изображение эфферентной иннервации

Вегетативные нервы делятся на *симпатические* и *парасимпатические*. Почти все органы обладают двойной иннервацией, между ними существует явление антагонизма, т.е. два вида вегетативной иннервации вызывают в органах и тканях противоположные эффекты.

Импульсы из ЦНС проводятся по нервам (нейронам) к исполнительному органу с помощью химических передатчиков – *медиаторов*. Ими могут быть *ацетилхолин*, *норадреналин*, *адреналин*, *дофамин* и другие химические вещества, вырабатываемые в организме. Действие медиаторов происходит в промежуточных звеньях между соседними нейронами или между нейроном и органом. Эти места соединений (контактов) называются *синапсами* (от греч. *synapsis* – соединение, связь).

Окончания нервов, обращенных к органу, в синапсах покрыты тонкой *пресинаптической мембраной*. Здесь в пузырьках (везикулах) депонируется медиатор, который образуется в теле нейрона. Участок ткани органа, контактирующий с нервным окончанием, называется *постсинаптической мембраной*. На ней имеются активные зоны – *рецепторы*, способные взаимодействовать с медиатором.

В зависимости от медиатора различают холинергические синапсы (медиатор ацетилхолин), адренергические синапсы (медиатор норадреналин), дофаминергические синапсы (медиатор дофамин) и др.

В момент прохождения возбуждения по нервам происходит деполяризация мембран нервных окончаний и порция медиатора выбрасывается в *синаптическую щель* (промежуток между пре- и постсинаптической мембранами), контактирует с рецепторами постсинаптической мембраны и открывает путь для прохождения импульса (рис. 11).

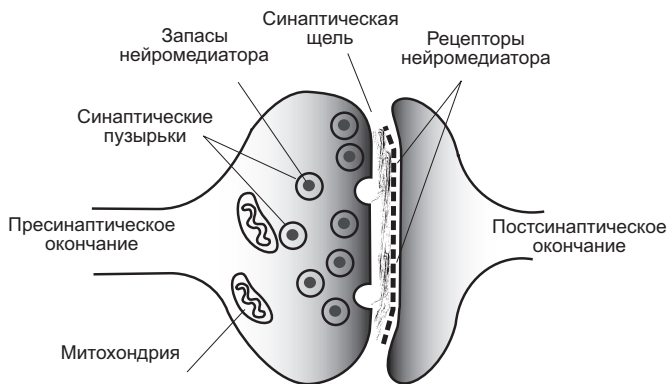


Рис. 11. Строение синапса

В постсинаптической мембране синтезируется фермент, который сразу после передачи импульса разрушает порцию медиатора. В холинергических синапсах образуется фермент *ацетилхолинэстераза*, а в адренергических синапсах — *моноаминоксидаза (МАО)* и *катехол-орто-метилтрансфераза (КОМТ)*.

Таблица 4. Реакция органов на раздражение вегетативных нервов

Симпатическая иннервация	Действие на органы	Парасимпатическая иннервация
Повышение силы и частоты сердечных сокращений	Сердце	Уменьшение силы и частоты сердечных сокращений
Сужение	Сосуды	Расширение
Понижение тонуса	Бронхи	Повышение тонуса
Понижение моторики	ЖКТ	Повышение моторики
Понижение секреции	Железы (желудка, потовые, слюнные)	Усиление секреции
Расширение зрачка (миодриаз), повышение внутриглазного давления	Глаза	Сужение зрачка (миоз), снижение внутриглазного давления
Понижение тонуса	Матка	Повышение тонуса

Действие норадреналина осуществляется в синапсах в окончаниях симпатических нервов, поэтому симпатическую иннервацию называют *адренергической*. В остальных синапсах вегетативной нервной системы медиатором является ацетилхолин, и парасимпатическая иннервация называется *холинергической* (табл. 4).

Средства, действующие в области холинергических синапсов (холинергические средства)

В холинергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством медиатора ацетилхолина. Ацетилхолин (АХ) синтезируется в нервных окончаниях из *холина* и *ацетилкоэнзима* при участии энзима *холинацетилазы (ХА)*. Он накап-

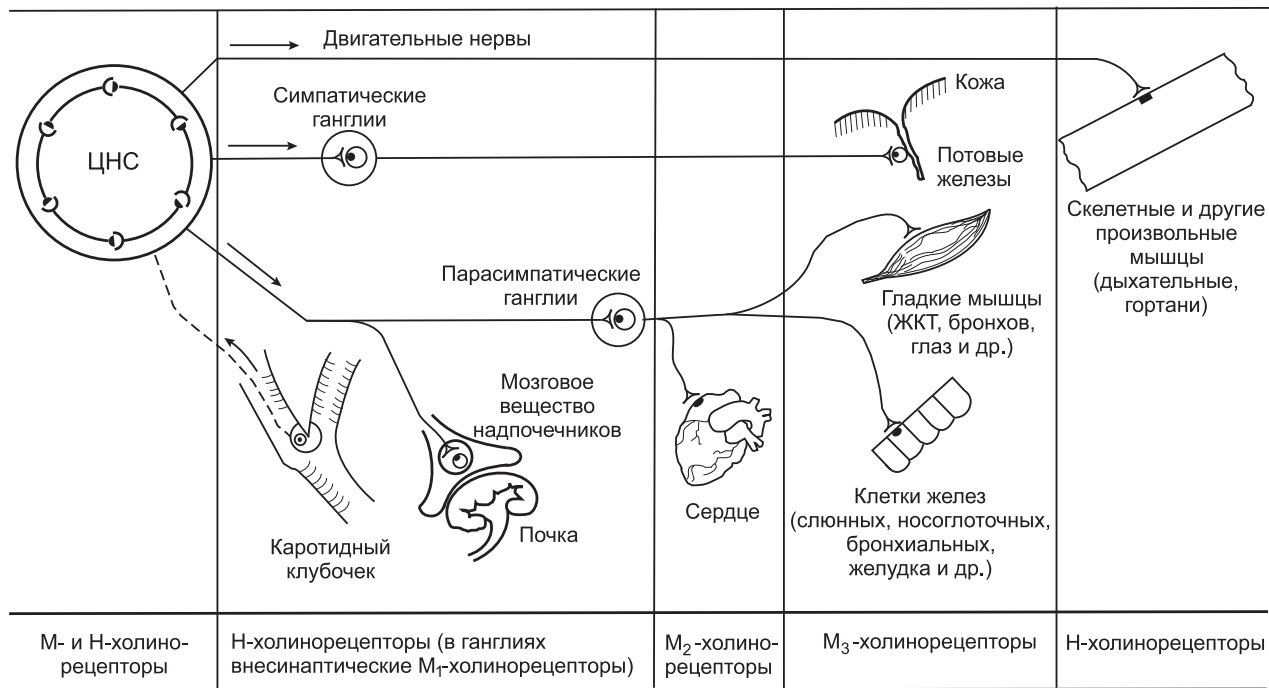


Рис. 14. Схема локализации холинорецепторов в организме

Холинорецепторы различных тканей и органов неоднородны и отличаются друг от друга чувствительностью к различным веществам. Холинорецепторы клеток исполнительных органов (желудок, кишечник, сердце, бронхи и т.д.), иннервируемых постганглионарными холинергическими нервами, избирательно чувствительны к яду грибов — *мушкарину*. Поэтому их называют *М-холинорецепторами* (мушкариночувствительными). Холинорецепторы, расположенные в ганглиях симпатических и парасимпатических нервов, скелетной мускулатуре, мозговом слое надпочечников, синокаротидной зоне, избирательно чувствительны к алкалоиду табака — *никотину*, поэтому их называют *Н-холинорецепторами* (никотиночувствительными).

В зависимости от характера влияния на холинорецепторы средства, действующие в области холинергических синапсов, делятся на две основные группы:

- 1) стимулирующие (возбуждающие) холинорецепторы (агонисты холинорецепторов) — холиномиметики;
- 2) блокирующие (угнетающие) эти рецепторы (антагонисты холинорецепторов) — холиноблокаторы.

Холиностимулирующие средства

Холиностимулирующие средства классифицируют следующим образом:

- 1) М-холиномиметики (*пилокарпин*);
- 2) Н-холиномиметики (*лобелин, цитизин, никотин*);
- 3) М-, Н-холиномиметики (*ацетилхолин, карбахолин*);
- 4) антихолинэстеразные средства (*неостигмин, галантамин, физостигмин, пиридостигмин, дистигмин*).

М-холиномиметики. Препараты этой группы оказывают прямое стимулирующее влияние на М-холинорецепторы, расположенные на постсинаптической мембране у окончаний постганглионарных холинергических (парасимпатических) волокон. В результате они воспроизводят эффекты ацетилхолина, связанные с возбуждением парасимпатической иннервации: сужение зрачка (миоз), спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнее видение), сужение бронхов, обильное слюноотделение, повышение секреции бронхиальных, пищеварительных и потовых желез, увеличение моторики желудочно-кишечного тракта, повышение тонуса мочевого пузыря, брадикардия.

Пилокарпин — алкалоид растительного происхождения. Получен синтетически, выпускается в виде пилокарпина

гидрохлорида. Снижает внутриглазное давление. Использование пилокарпина вызывает сужение зрачка вследствие сокращения круговой мышцы радужки, облегчает отток жидкости из передней камеры глаза в заднюю за счет сокращения цилиарной мышцы. Одновременно развивается спазм аккомодации (увеличивается кривизна хрусталика) (рис. 15).

Применяется пилокарпин только местно, так как является довольно токсичным. Его назначают при глаукоме, повышенном внутриглазном давлении до 50–70 мм рт. ст., атрофии зрительного нерва, для улучшения трофики глаза и др. Оказывает незначительное раздражающее действие. Входит в состав комбинированных глазных капель «Фотил», «Пилотим».

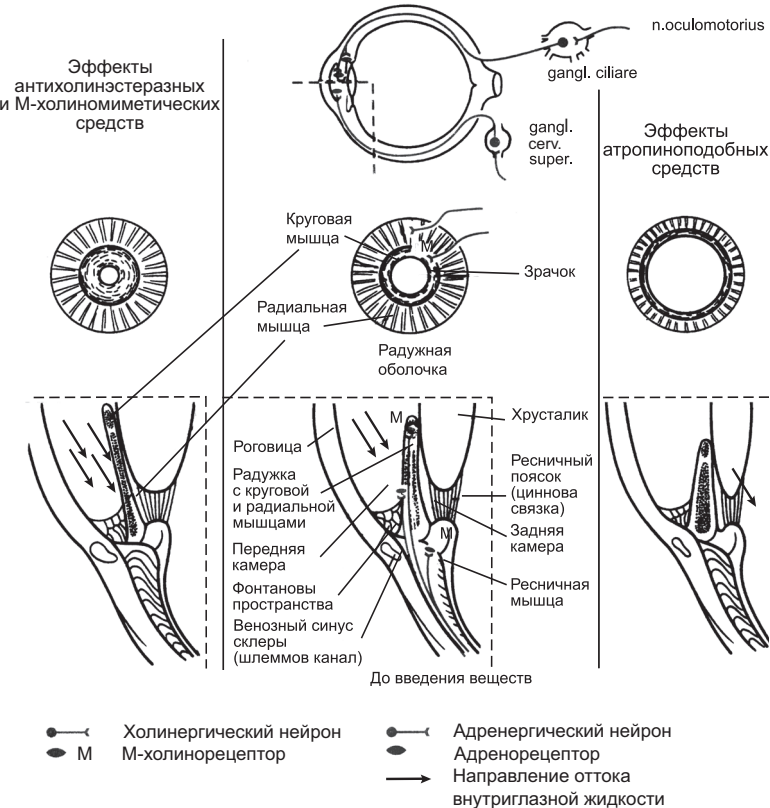


Рис. 15. Действие холинэргических средств на глаз (стрелки обозначают интенсивность оттока внутриглазной жидкости)

Н-холиномиметики. К препаратам этой группы относятся *цититон, лобелина гидрохлорид*. Они возбуждают Н-холинорецепторы синокаротидных клубочков, что приводит к рефлекторной стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров. Происходит учащение и углубление дыхания. Одновременное возбуждение симпатических узлов и надпочечников усиливает выброс адреналина и повышает АД.

Цититон и *лобелина гидрохлорид* являются стимуляторами дыхания рефлекторного действия и могут применяться при рефлекторной остановке дыхания (отравлениях угарным газом, утоплении, удушении, электротравмах и др.), асфиксии новорожденных. В настоящее время практически не используются.

Более широко эти вещества применяют для лечения табакокурения. Таблетки *табекс (цитизин)* назначают для облегчения отвыкания от курения. С этой целью используются также малые дозы никотина (жевательные резинки *никоретте*, пластырь *никотинелл*). Данные препараты снижают физическую зависимость от никотина. Механизм действия объясняется их способностью связываться с Н-холинорецепторами, препятствуя связыванию последних с никотином.

Алкалоид табака — никотин — также является Н-холиномиметиком, но как ЛС не используется. Проникает в организм при курении.

Курение и никотинозависимость — серьезная проблема современности. При остром отравлении большими дозами никотина он быстро попадает в кровь и распространяется по всему организму. Спустя несколько минут он достигает головного мозга и резко нарушает деятельность ЦНС. Появляются первые признаки отравления — головокружение, беспокойство, дрожание рук, возникают спазмы мышц глотки, пищевода, желудка. Примерно через 15 мин начинается обильная рвота, часто сопровождающаяся жидким стулом, отмечается резкая потливость, сужение зрачков, бледность кожи. Нарушается сознание, возможны судороги и припадки. Возбуждение сменяется резкой заторможенностью, пульс слабеет, снижается сердечная деятельность, происходит остановка дыхания вследствие паралича дыхательного центра.

Парадокс в том, что при курении от никотина не умирают, поскольку доза, получаемая курильщиком, слишком для этого мала. Многочисленные смертельные болезни вызывают другие

более вредные вещества, которых в дыме содержится около четырех тысяч. Никотин заставляет человека курить. Некоторые эксперты считают табак наркотиком, вызывающим наибольшую зависимость, который находится в одной группе с героином и кокаином. Никотин действует через рецепторы в местах соединения нервных клеток в мозгу и мышечной ткани. Эти рецепторы мгновенно распознают его, как только он поступает в организм. В результате искажается работа нервного импульса, который управляет состоянием сосудов, мышечной ткани, желез внешней и внутренней секреции. Когда рецепторы сигнализируют о присутствии никотина, кровяное давление возрастает, а периферическое кровообращение замедляется. Волны в мозгу изменяются и дается толчок целому ряду эндокринных и метаболических эффектов. Психическое и физическое состояние курильщика, а также ситуация, в которой происходит курение, могут вызывать ощущения как расслабленности, так и бодрости. В стрессовых ситуациях сигарета действует успокаивающе, а при состоянии расслабленности — как стимулятор. Как только организм привыкнет к определенному уровню никотина в крови, он будет стремиться поддерживать его, и человек вновь потянется к сигарете.

Сосудосуживающее действие никотина связано с тем, что он стимулирует Н-холинорецепторы симпатических ганглиев, хромафинных клеток надпочечников и синокаротидной зоны, стимулирует выделение адреналина и рефлекторно возбуждает сосудодвигательный центр. В связи с этим никотин повышает АД и способствует развитию гипертонической болезни. Тяжелое заболевание сосудов нижних конечностей — облитерирующий эндартериит — встречается почти исключительно у курильщиков. Никотин сужает сосуды сердца и способствует развитию стенокардии, появлению различных аритмий.

В табачном дыме кроме никотина содержатся и другие вещества, пагубное влияние которых рано или поздно сказывается на здоровье курящего. Одно из них — аммиак — вызывает резкое раздражение слизистых оболочек рта, носа, гортани, трахеи, бронхов. Помимо этого, он влияет на десны, они разрыхляются и кровоточат. Другое вещество табачного дыма — угарный газ — вступает в соединение с гемоглобином, что приводит к кислородному голоданию тканей. В табачном дыме содержится также сильный яд — синильная кислота.

Вредным является и табачный деготь, содержащий более 100 различных смол и радиоактивных элементов, таких, как полоний, свинец. Они способствуют развитию злокачественных опухолей.

Под влиянием табачного дыма происходит засорение дыхательных путей, что приводит к легочным заболеваниям. При курении ослабляются внимание и память, снижается мышечная сила, нарушается половая функция.

Никотин обладает свойством вызывать так называемый «синдром отмены». При длительном употреблении, как это происходит у курильщика, никотин перестает стимулировать дыхание, а с прекращением приема вызывает его угнетение. С этим связан дискомфорт, который испытывает человек при отказе от курения. Такое состояние развивается в течение первых суток и может продолжаться 1–2 недели. К сожалению, курение вредит не только человеку, который пристрастился к табаку, но и тем, кто его окружает. Пассивные курильщики, по многочисленным исследованиям, всего лишь в 1,5 раза меньше страдают от последствий курения других людей, чем сами курильщики.

М-, Н-холинотики. Эти вещества одновременно стимулируют М- и Н-холинорецепторы и прямо или косвенно влияют на исполнительные органы. Различают М-, Н-холинотики прямого и непрямого действия.

К ЛС прямого действия относятся *ацетилхолин* и *карбахолин* (*карбахол*). Они непосредственно стимулируют постсинаптические рецепторы. В качестве ЛС *ацетилхолин* практически не применяют, так как он действует кратковременно (несколько минут). Его используют в экспериментальной фармакологии.

В медицинской практике иногда применяют аналог ацетилхолина — *карбахолин* при глаукоме в виде глазных капель. Он отличается от ацетилхолина большей стойкостью и действует более продолжительно (до 1–1,5 ч), так как не гидролизует ацетилхолинэстеразой.

Антихолинэстеразные средства

Антихолинэстеразные средства ингибируют активность фермента ацетилхолинэстеразы и продлевают влияние ацетилхолина на М- и Н-холинорецепторы. Ингибирование ацетилхолинэстеразы осуществляется за счет взаимодействия веществ с теми же участками фермента, с которыми связывается ацетилхолин. Эта связь может быть обратимой и необратимой (рис. 16).

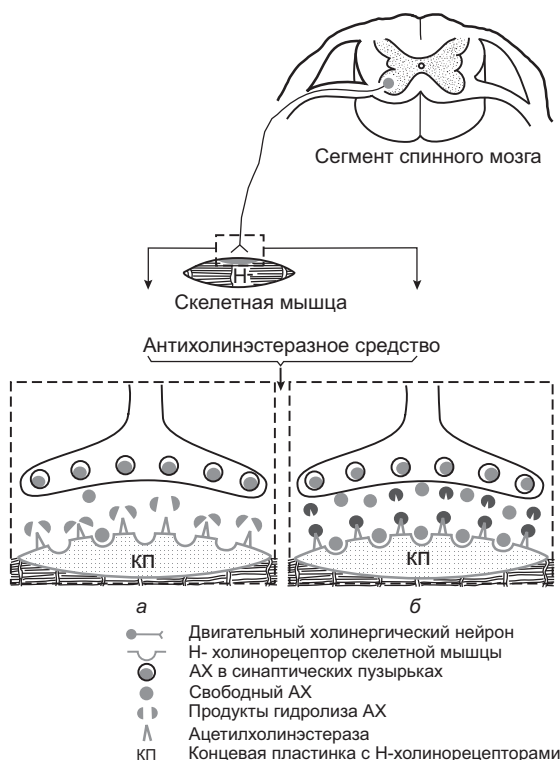


Рис. 16. Принцип действия антихолинэстеразных средств:
а – конечная пластинка до применения препаратов; *б* – конечная пластинка после применения препаратов

Обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Эффекты антихолинэстеразных средств в основном подобны эффектам прямых М-, Н-холиномиметиков. М-холиномиметическое действие проявляется в повышении тонуса и сократительной активности гладких мышц (bronхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, круговой мышцы радужки и др.), усилении секреции желез (бронхиальных, пищеварительных, потовых и др.), возникновении брадикардии и падении АД. Н-холиномиметическое действие проявляется в стимуляции нервно-мышечной проводимости. В малых дозах антихолинэстеразные средства стимулируют ЦНС, а в больших – угнетают (третичные амины).

Третичные амины (*физостигмин, галантамин*) проникают через биологические мембраны (в том числе через ГЭБ) и оказывают выраженное влияние на ЦНС. Четвертичные аммониевые производные (*прозерин, пиридостигмин, дистигмин*) трудно проникают через ГЭБ.

Галантамин (нивалин) — алкалоид, содержащийся в клубнях подснежников. Выпускается в виде *галантамина гидробромида*. Является третичным амином, проникает через ГЭБ и обладает центральной активностью. Аналогичными свойствами обладает *физостигмин (физостигмина салицилат)*, который используется в основном в глазной практике.

Применяется при полиневритах, нарушениях мозгового кровообращения, полиомиелите, детском церебральном параличе, деменции (нарушении памяти), миастении, атонии внутренних органов.

Неостигмин (прозерин) — синтетическое ЛС, является четвертичным аммониевым соединением, не проникает через ГЭБ и оказывает преимущественное действие в периферических тканях. Применяется при миастении, мышечной дистрофии, параличах, двигательных нарушениях, связанных с невритами, полиневритами, остаточных явлениях после травм головного мозга, полиомиелита, менингита, энцефалита, а также при атонии кишечника и мочевого пузыря, слабой родовой деятельности. Прозерин устраняет эффекты М-холиноблокаторов и курареподобных средств с антидеполяризующим типом действия. Противопоказан при эпилепсии, бронхиальной астме, стенокардии, атеросклерозе, беременности.

Дистигмина бромид (убретид), пиридостигмина бромид (калимин) — синтетические ЛС, обратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу. Применяются при атонии кишечника и мочевого пузыря, миастении, параличе поперечно-полосатых мышц.

Необратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы. За счет фосфорилирования ацетилхолинэстеразы осуществляется необратимое угнетение ее активности на длительный срок. Таким действием обладают фосфорорганические соединения (ФОС), из которых медицинское применение в лечении глаукомы приобрели *фосфакол* и *армин* в виде глазных капель.

К группе ФОС относится также большая группа инсектицидов, применяемых в быту для уничтожения насекомых (хлорофос, карбофос, дихлофос и др.). При их неправильном применении могут возникать отравления, имеющие следующие симптомы: миоз (сужение зрачка), слюнотечение, потоотделение,

рвота, бронхоспазм, понос. Могут возникнуть судороги, психомоторное возбуждение, кома и остановка дыхания. При острых отравлениях ФОС прежде всего необходимо удалить отравляющее вещество с места введения, промыть кожные покровы 3–5% раствором натрия гидрокарбоната. При попадании ФОС внутрь – промыть желудок, дать слабительные и адсорбирующие средства. Если ФОС поступили в кровь, нужно провести форсированный диурез, гемосорбцию, гемодиализ.

В качестве функциональных антагонистов при отравлении ФОС используют М-холиноблокаторы (*атропин* и др.), а также реактиваторы холинэстеразы – *дипириксим* и *изонитрозин*. Они связываются с ФОС, разрушают фосфорно-энзимную связь и восстанавливают активность фермента. Эти ЛС эффективны лишь в первые минуты после отравления.

Холиноблокирующие средства

Холиноблокирующие средства подразделяются:

1) на М-холиноблокаторы: а) неселективные (*атропин, тропикамид, скополамин, метопиний, платифиллин*); б) селективные (*пирензепин, ипратропий, тиотропий*);

2) ганглиоблокаторы (*гексаметоний, триметафан, трепирия йодид*);

3) миорелаксанты (*суксаметоний, пипекуроний, панкуроний, атракурий*);

4) М-, Н-холиноблокаторы (*тригексифенидил, бипериден*).

М-холиноблокаторы. ЛС этой группы блокируют М-холинорецепторы и препятствуют взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. При этом устраняется (блокируется) парасимпатическая иннервация органов и возникают соответствующие эффекты: снижение секреции слюнных, потовых, бронхиальных, пищеварительных желез, расширение бронхов, снижение тонуса гладких мышц и перистальтики внутренних органов, тахикардия и усиление сердечных сокращений. При местном применении вызывают расширение зрачка (мидриаз), паралич аккомодации (зрение устанавливается на дальнее видение), повышение внутриглазного давления.

Неселективные М-холиноблокаторы влияют на периферические и центральные М-холинорецепторы. Среди них выделяют растительные и синтетические ЛС.

Атропин — алкалоид ряда растений из семейства пасленовых: красавка, дурман, белена и др. Выпускается в виде *атропина сульфата*. Является рацематом, представляет собой смесь L- и D-изомеров гиосциамина. Получают также синтетическим путем. Вызывает все вышеперечисленные эффекты. Особенно выражены у атропина спазмолитические свойства, влияние на глаз, секрецию желез, проводящую систему сердца. В больших дозах атропин стимулирует кору головного мозга и может вызвать двигательное и речевое беспокойство.

Применяют атропин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме, брадикардии и атриовентрикулярной блокаде сердца, повышенной потливости, для снижения слюноотечения при болезни Паркинсона, премедикации перед наркозом в связи с его способностью подавлять секрецию слюнных и бронхиальных желез, при отравлении M-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами.

В глазной практике атропин применяется для расширения зрачка с диагностической целью и при острых воспалительных заболеваниях и травмах глаз. Максимальное расширение зрачка наступает через 30–40 мин и длится 7–10 дней. Менее продолжительно действуют атропиноподобные ЛС *гоматропин* (15–20 ч) и *тропикамид* (2–6 ч).

Нежелательные побочные эффекты атропина связаны с его M-холиноблокирующим действием: сухость полости рта, кожи, нарушение зрения, тахикардия, изменение тембра голоса, нарушение мочеотделения, запор. Уменьшение потоотделения может привести к повышению температуры тела.

Противопоказаны M-холиноблокаторы при глаукоме, повышенной чувствительности к ним, лихорадке, в жаркое время года (из-за возможности «теплового удара»).

При отравлении атропином отмечают сухость слизистой полости рта, носоглотки, нарушение глотания, речи; сухость и гиперемия кожных покровов, повышение температуры тела, расширение зрачков, фотофобия (светобоязнь). Характерны двигательное и речевое возбуждение, бред, галлюцинации.

Отравление возникает при передозировке ЛС или при поедании частей растения, содержащего алкалоиды. Помощь при остром отравлении заключается в промывании желудка, использовании солевых слабительных, активированного угля, диуретиков. При выраженном возбуждении используют *диазепам* и другие средства, угнетающие ЦНС. Вводят также функ-

циональные антагонисты из группы антихолинэстеразных средств — *физостигмина салицилат*.

Из ЛС, содержащих атропин, используют также препараты красавки (белладонны), получаемые из листьев и травы этого растения; *настойку красавки*, таблетки «*Бекарбон*», «*Бесалол*», «*Бепасал*», «*Беллалгин*», «*Белластезин*» применяют при спазматических болях желудочно-кишечного тракта. *Экстракт красавки* входит в состав свечей «*Бетиол*», «*Анузол*», применяемых при геморрое и трещинах заднего прохода. Таблетки «*Беллатаминал*», «*Белластоп*», содержащие сумму алкалоидов красавки, применяют при повышенной раздражительности, неврозах и др.

Скополамин (гиосцин) является атропиноподобным алкалоидом тех же растений. Обладает выраженными М-холиноблокирующими свойствами, оказывает более сильное действие на глаз и секрецию желез. В отличие от атропина угнетает ЦНС, вызывает успокоение и сонливость, действует на экстрапиримидную систему и вестибулярный аппарат. Выпускается в виде *скополамина гидробромида*.

Применяется по тем же показаниям, что и атропин, а также при морской и воздушной болезни (входит в состав таблеток «*Аэрон*»). Противорвотным действием при укачивании обладают также «*Авиа-море*», «*Локомотив*».

Платифиллин — алкалоид крестовника. Используется в виде соли гидротартрата.

Оказывает более выраженное периферическое спазмолитическое действие. Применяют главным образом при спазмах желудка, кишечника, желчных путей, мочеточников.

Метациний йодид (метацин) — синтетический М-холиноблокатор. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, на ЦНС не влияет. По влиянию на бронхиальную мускулатуру более активен, чем атропин, сильнее подавляет секрецию слюнных и бронхиальных желез. Расслабляет мускулатуру пищевода, кишечника, желудка, но оказывает значительно меньшее мидриатическое действие, чем атропин.

Применяют метацин при спазмах гладкомышечных органов. Эффективен для купирования почечных и печеночных коликов. Нежелательные побочные эффекты проявляются реже.

К *селективным М-холиноблокаторам* относятся следующие препараты.

Пирензепин (гастрозепин, гастрил) избирательно блокирует М-холинорецепторы желудка и подавляет секрецию соляной кислоты. Применяют при язвенной болезни желудка и двенад-

цатиперстной кишки, гиперацидных гастритах. Нежелательные побочные эффекты проявляются редко: сухость во рту, диспептические явления, легкое нарушение аккомодации. Противопоказан при глаукоме.

Ипратропий бромид (атровент), тиотропий бромид (спирива) — блокируют М-холинорецепторы бронхов, оказывают бронхолитическое действие, уменьшают секрецию желез. Применяют при бронхиальной астме. Ипратропий входит в состав комбинированных аэрозолей «Беродуал», «Комбивент». Нежелательные побочные эффекты: сухость во рту, повышение вязкости мокроты, аллергические реакции.

Н-холиноблокаторы. К этой группе относятся ганглиоблокирующие средства и блокаторы нервно-мышечных синапсов.

Ганглиоблокаторы. Блокируют Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев, мозгового вещества надпочечников, синокаротидной зоны. При этом блокируются Н-холинорецепторы симпатических и парасимпатических нервов одновременно (рис. 17). Из-за угнетения симпатических ганглиев нарушается передача импульсов к кровеносным сосудам, в результате чего сосуды расширяются, снижается артериальное и венозное давление. Расширение периферических сосудов ведет к улучшению кровообращения в них. При блокаде парасимпатических ганглиев снижается секреция желез (потовых, слюнных, пищеварительных), расслабляется мускулатура бронхов, тормозится моторика пищеварительного тракта.

Гексаметоний (бензогексоний) является четвертичным аммониевым соединением, обладает сильной ганглиоблокирующей активностью. Более активен при парентеральном введении. Применяется при спазмах периферических сосудов (эндартериит, болезнь Рейно и др.), для управляемой гипотензии во время операций, при отеке легких, мозга (на фоне повышенного АД).

При введении гексаметония и других ганглиоблокаторов возможно развитие ортостатического коллапса. Для его предупреждения больным рекомендуется в течение 1–2 ч после инъекции ганглиоблокатора находиться в положении лежа. При явлениях коллапса следует ввести α -адреномиметические средства.

При применении гексаметония возможны также общая слабость, головокружение, сухость во рту, тахикардия, расширение зрачков, угнетение дыхания, запор, нарушение мочеиспускания.

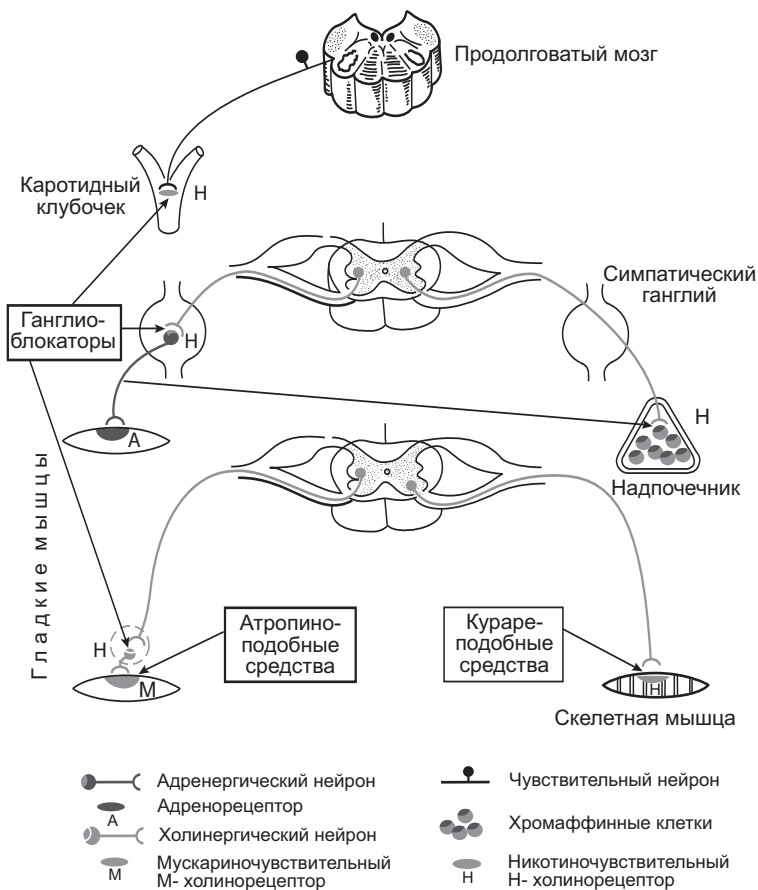


Рис. 17. Основная локализация действия холиноблокаторов

Противопоказано ЛС при гипотензии, инфаркте миокарда в острой стадии, поражении почек и печени, тромбозах, дегенеративных изменениях в ЦНС. Осторожность нужна при назначениях лицам пожилого возраста.

Трепирия йодид (гигроний) и *триметафан (арфонад)* оказывают кратковременное ганглиоблокирующее действие. Применяются для управляемой гипотензии и для купирования гипертонических кризов. Вводят их в вену капельно.

В настоящее время ганглиоблокаторы применяются редко.

Миорелаксанты (курареподобные средства). ЛС этой группы избирательно блокируют Н-холинорецепторы в нервно-мышечных синапсах и вызывают расслабление скелетных мышц. Свое название курареподобные средства получили от стрельного яда «кураре», использовавшегося индейцами во время охоты для обездвиживания животных.

По механизму действия различают две группы миорелаксантов: недеполяризующие (антидеполяризующие) и деполяризующие.

Большинство ЛС — *антидеполяризующие миорелаксанты*. Они взаимодействуют с Н-холинорецепторами постсинаптической мембраны нервно-мышечных синапсов и препятствуют деполяризующему действию ацетилхолина. Их антагонистами являются антихолинэстеразные средства (*неостигмин, галантамин*): угнетая в соответствующих дозах активность холинэстеразы, они способствуют накоплению в области синапсов ацетилхолина, с повышением концентрации которого ослабляется взаимодействие курареподобных веществ с Н-холинорецепторами и восстанавливается нервно-мышечная проводимость. К антидеполяризующим миорелаксантам относятся: *панкурония бромид (павулон), пипекурония бромид (ардуан), атракурия безилат (тракриум)* и др. Эти ЛС применяют для расслабления мускулатуры во время операции, вправления вывихов, при интубации трахеи, репозиции костных отломков, судорогах, столбняке.

Курареподобные средства расслабляют мышцы в определенной последовательности: сначала расслабляются мышцы лица и шеи, затем конечностей и туловища, в последнюю очередь — межреберная мускулатура и диафрагма, что сопровождается остановкой дыхания.

Другая группа ЛС — *деполяризующие миорелаксанты*. Они вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны, при этом происходит реполяризация и последующие импульсы не проходят. ЛС этой группы относительно быстро гидролизуются холинэстеразой и при однократном введении оказывают кратковременное действие. Они не имеют антагонистов. Деполяризующим миорелаксантом является *суксаметония хлорид (дитилин, листенон)*. При введении в вену он быстро и кратковременно расслабляет скелетную мускулатуру. Для более длительного расслабления мышц необходимо повторное введение ЛС.

При применении миорелаксантов обеих групп, как правило, развивается паралич дыхательных мышц, поэтому их использование разрешается только при наличии условий для проведения искусственного дыхания.

Из нежелательных побочных эффектов иногда отмечаются понижение артериального давления и бронхоспазм. Противопоказаны при миастении, с осторожностью необходимо использовать при нарушении функции почек и печени, а также в пожилом возрасте.

М-, Н-холиноблокаторы. Эти ЛС оказывают периферическое и центральное М-холиноблокирующее действие. Центральное действие способствует снижению или устранению двигательных нарушений (тремор, ригидность), связанных с поражением экстрапирамидной системы. Широкое применение получил *тригексифенидил* (*циклодол*, *паркопан*) при лечении болезни Паркинсона. При применении ЛС могут возникнуть побочные явления, связанные с его холинолитическими свойствами: сухость во рту, нарушение аккомодации, учащение пульса, головокружение. ЛС противопоказано при глаукоме, заболеваниях сердца, пожилым людям (табл. 5).

Таблица 5. Форма выпуска и способы применения ЛС

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Pilocarpini hydrochloridum (A)	Глазные капли 2% раствор – 2 мл; 1%, 2%, 10% раствор – 5 мл, 10 мл Глазные пленки	В полость конъюнктивы 1–2 капли 2–3 раза в сутки Закладывать за веко 1 раз в сутки
Tabex	Таблетки 0,0015	Принимать по схеме
Neostigminum (Proserinum) (A)	Таблетки 0,015 Ампулы 0,05% – 1 мл Глазные капли 0,5% раствор – 5 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки Под кожу 1 мл В полость конъюнктивы по 1–2 капли 2–3 раза в сутки
Galantamini hydrobromidum (Nivalinum) (A)	Таблетки 0,02; 0,005 Ампулы 0,25%, 0,5%, 1% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки после еды Под кожу по 1 мл

1	2	3
Distigmini bromidum (Ubretidum) (A)	Таблетки 0,005 Ампулы 0,05%, 0,1% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 1 раз в сутки Под кожу по 1 мл
Atropini sulfas (A)	Глазные капли 1% раствор – 5 мл Ампулы 0,1% раствор – 1 мл	В полость конъюнктивы по 1–2 капли Под кожу 0,25–1 мл
T-ra Belladonnae (Б) «Becarbonum»	Флаконы 10 мл Офиц. таблетки	По 5–10 капель на прием По 1 таблетке 2–3 раза в сутки
«Anusolum»	Офиц. свечи	По 1 свече в прямую кишку на ночь
Scopolamini hydrobromidum (A)	Флаконы 0,25% раствор – 5 мл Ампулы 0,05% раствор – 1 мл	В полость конъюнктивы по 1–2 капли 2–3 раза в сутки Под кожу 0,5–1 мл
«Aeronum» (Б)	Офиц. таблетки	По 1–2 таблетки перед полетом
Metacinium iodidum (Methacinum) (A)	Таблетки 0,002 Ампулы 0,1% раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки Под кожу (в мышцу, вену) по 1 мл
Pirenzepinum (Gastrilum, Gastrozepinum)	Таблетки 0,025; 0,05 Ампулы 0,5% раствор – 2 мл	По 2 таблетки 2 раза в сутки до еды В мышцу (в вену) по 2 мл
Ipratropium bromidum (Atroventum)	Таблетки 0,01 Аэрозоль 300 доз	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки до еды Вдыхать 2–3 раза в сутки
Hexamethonium (Benzohexonium) (Б)	Таблетки 0,1; 0,025 Ампулы 2,5% раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки Под кожу (в мышцу) 1 мл 1–2 раза в сутки
Trepirium iodidum (Hygronium) (Б)	Ампулы 0,1 сухого вещества	В вену капельно на 0,9% растворе хлорида натрия
Diplacinum (A)	Ампулы 2% раствор – 5 мл	В вену по 0,25 мл на 1 кг массы тела
Suxamethonium chloridum (Dithylinum) (A)	Ампулы 2% раствор – 2 мл и 5 мл	В вену по 0,1 мл на 1 кг массы тела

Аналогичным действием обладают *бипериден (акинетон)*, *дексетимид (тремблекс)*.

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое холинорецепторы? Дайте их классификацию. Опишите локализацию М- и Н-холинорецепторов.

2. Что такое холиномиметики и холиноблокаторы? Дайте их классификацию.

3. Опишите фармакодинамику М-холиномиметических средств, их действие на глаза, секрецию желез, тонус гладкомышечных органов, показания к применению.

4. Каковы симптомы отравления ядовитыми грибами и помощь при отравлении?

5. Каков механизм действия Н-холиномиметиков на дыхание и артериальное давление?

6. Каковы механизм действия и показания к применению антихолинэстеразных средств?

7. Каковы симптомы отравления ФОС, лекарственная помощь?

8. Какие фармакологические группы ЛС применяются при глаукоме?

9. В каких случаях показано применение М-холиноблокаторов? Проведите их деление на селективные и неселективные ЛС.

10. Почему ганглиоблокаторы снижают артериальное давление?

11. Что такое миорелаксанты? Каково их применение в анестезиологии?

12. Назовите особенности действия миорелаксантов, их нежелательные побочные эффекты.

Тесты для закрепления материала

1. Указать вещества, при применении которых возбуждаются одновременно М- и Н-холинорецепторы?

- а) пилокарпин;
- б) физостигмин;
- в) прозерин;
- г) цититон.

2. Какие эффекты наблюдаются при применении М-холиноблокаторов?

- а) сужение зрачков и снижение внутриглазного давления;
- б) расширение зрачков и повышение внутриглазного давления;
- в) брадикардия;
- г) тахикардия;
- д) снижение секреции желез;
- е) повышение секреции желез.

3. Как изменится действие атропина на фоне применения прозерина?

- а) усилится;
- б) снизится;
- в) не изменится.

4. Отметить показания к применению антихолинэстеразных средств:

- а) глаукома;
- б) язвенная болезнь желудка;
- в) бронхиальная астма;
- г) атония кишечника.

5. Отметить селективные М-холиноблокаторы:

- а) скополамин;
- б) метацин;
- в) атровент;
- г) гастрозепин;
- д) пилокарпин.

6. Указать ЛС с противорвотным действием:

- а) атропин;
- б) убретид;
- в) аэрон;
- г) прозерин.

7. Отметить ЛС, применяемое для купирования гипертонического криза:

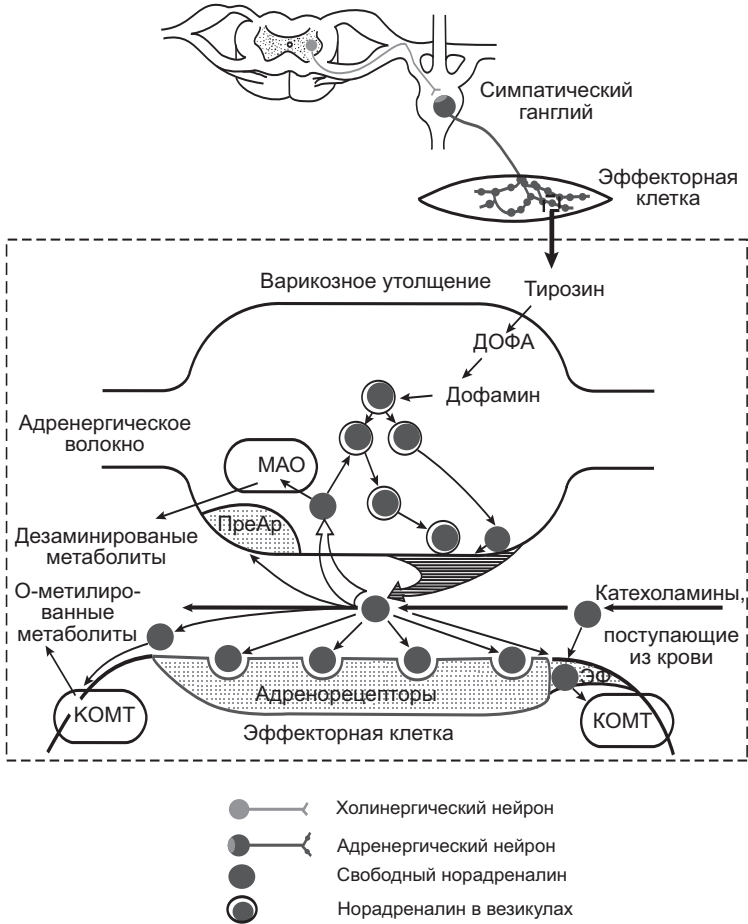
- а) атропин;
- б) бензогексоний;
- в) прозерин;
- г) дитилин.

Средства, действующие в области адренергических синапсов (адренергические средства)

Адренергические синапсы находятся в окончаниях симпатических нервов. Передача нервных импульсов в них осуществляется с помощью медиаторов катехоламинов: *норадреналина, адреналина*. Основным медиатором является норадреналин, который синтезируется в теле нейрона и депонируется в везикулах (гранулах) пресинаптической мембраны.

Затем под влиянием пришедшего нервного импульса норадреналин высвобождается из нервного окончания и взаимодействует с адренорецепторами постсинаптической мембра-

ны, что сопровождается развитием специфических фармакологических эффектов. Это действие кратковременно (несколько секунд). Инактивация медиатора осуществляется путем обратного захвата из синаптической щели нервным окончанием и с помощью ферментов моноаминоксидазы (МАО) и катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ) (рис. 18).



МАО — моноаминоксидаза; КОМТ — катехол-орто-метилтрансфераза; ПреАР — пресинаптические адренорецепторы; Эф — эффекторная клетка

Адренергический синапс

Рис. 18. Адренергический синапс (схема)

Различают α - и β -адренорецепторы. Они находятся в одних и тех же органах, но в каждом преобладает один из этих типов рецепторов. В свою очередь, они подразделяются на α_1 -адренорецепторы (сосуды, глаза) и α_2 -адренорецепторы (ЦНС), β_1 -адренорецепторы (сердце) и β_2 -адренорецепторы (bronхи, сосуды, матка, печень). При возбуждении α_1 -адренорецепторов отмечаются сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, что способствует уменьшению воспалительных явлений, снижению набухания и секреции слизистой и внутренних органов, расположенных в брюшной полости, при этом повышается тонус, артериальное и венозное давление, расширяются зрачки.

При возбуждении α_2 -адренорецепторов ЦНС (*клонидин*) понижается возбудимость сосудодвигательного центра, снижается тонус сосудов и падает артериальное давление.

При возбуждении β_1 -адренорецепторов повышается скорость проведения импульсов в миокарде, увеличивается сила и частота сердечных сокращений. При возбуждении β_2 -адренорецепторов расслабляются гладкие мышцы бронхов, кишечника, желчных ходов и матки, расширяются сосуды скелетных мышц, легких, сердца и мозга, усиливается гликогенолиз (образование глюкозы из гликогена) в печени и мышцах.

Адренергические средства могут влиять на синтез, депонирование и высвобождение медиаторов; взаимодействовать непосредственно с адренорецепторами; тормозить инактивацию и обратный захват медиатора.

Адреномиметические средства

Адреномиметические средства подразделяются:

1) на α -адреномиметики: а) α_1 -, α_2 -адреномиметики (*нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин, тетризолин*); б) α_1 -адреномиметики (*фенилэфрин, мидодрин*); в) α_2 -адреномиметики (*клонидин*);

2) β -адреномиметики: а) β_1 -, β_2 -адреномиметики (*изопrenalин*); б) β_1 -адреномиметики (*добутамин*); в) β_2 -адреномиметики (*сальбутамол, фенотерол, гексапреналин, формотерол, сальметерол, кленбутерол*);

3) α -, β -адреномиметики (*норэпинефрин, эпинефрин*);

4) симпатомиметики (*эфедрин*).

α -адреномиметики. ЛС этой группы оказывают прямое возбуждающее действие на α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Преимущественным действием на α_1 -адренорецепторы обладает *фенил-*

эфрин (мезатон). Он вызывает сужение артериол и повышение артериального давления. В отличие от адреналина и норадреналина мезатон не является катехоламином и мало подвержен действию фермента КОМТ, он стоек, оказывает более длительный эффект. ЛС вызывает расширение зрачка и может понизить внутриглазное давление при открытоугольных формах глаукомы. Применяют мезатон для повышения артериального давления при коллапсе и гипотезии, ринитах, конъюнктивитах, для расширения зрачка. Противопоказан при гипертонической болезни, атеросклерозе, спазмах сосудов.

Мидодрин (гуфрон) — периферический α_1 -адреномиметик. Повышает уровень АД путем увеличения тонуса артериол. Применяется при гипотензии, нарушениях регуляции кровообращения. Противопоказан при гипертонии, феохромоцитоме, тяжелой почечной недостаточности, глаукоме.

Нафазолин (нафтизин, санорин) является α_1, α_2 -адреномиметиком, оказывает длительный сосудосуживающий эффект. При нанесении на слизистые оболочки отмечается противовоспалительное (противоотечное) действие. При ринитах облегчает носовое дыхание. Нафазолин назначают только местно при насморке. Для общего действия на организм не используется в связи с его высокой токсичностью (угнетает ЦНС). При применении возможно явление тахифилиаксии.

Ксилометазолин (галазолин, ксимелин, даянос) действует аналогично нафазолину. Применяют его местно при острых ринитах. Оказывает некоторое раздражающее действие.

В виде капель в нос и спрея выпускается *оксиметазолин (назол), тетризолин (тизин)*.

Клонидин (клофелин) — α_2 -адреномиметик центрального действия. Он стимулирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы ЦНС, следствием чего является уменьшение симпатической импульсации к сосудам и сердцу, приводящее к снижению сердечного выброса, общего периферического сопротивления и падению АД. Применяется при артериальной гипертонии.

β -адреномиметики. ЛС этой группы оказывают прямое возбуждающее действие на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Стимуляция β_1 -адренорецепторов, расположенных в миокарде, усиливает и учащает сердечные сокращения, повышает возбудимость, облегчает проводимость, увеличивает потребление кислорода миокардом. В связи с возбуждением β_2 -адреноре-

цепторов появляется бронхорасширяющее действие, уменьшается отек в слизистой бронхов, понижается тонус беременной матки (токолитическое действие), расширяются сосуды головного мозга, сердца, скелетных мышц и печени, несколько снижается артериальное давление.

Изопrenalина сульфат (изадрин, новодрин) — первый представитель группы β -адреномиметиков. Является неселективным, его действие распространяется одновременно на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Основное применение изопrenalина — купирование и предупреждение приступов бронхиальной астмы (ингаляционно в виде аэрозолей), нарушение АВ-проводимости (сублингвально). Применяют также при некоторых формах кардиогенного шока.

Нежелательные побочные эффекты: тахикардия, различные аритмии, тремор, сухость во рту. Осторожно назначают при стенокардии.

β_1 -адреномиметики. *Добутамин (добужект, добутрекс)* избирательно стимулирует β_1 -адренорецепторы миокарда и оказывает положительное инотропное действие (усиление систолы). Применяют при кардиогенном шоке, после операции на сердце, сердечной недостаточности.

Нежелательные побочные эффекты: тахикардия, экстрасистолия, повышение АД, тошнота, головная боль.

β_2 -адреномиметики. К ним относятся ЛС с преимущественным влиянием на β_2 -адренорецепторы. Они избирательно действуют на бронхи, могут вызывать тахикардию и снижение АД.

Орципrenalина сульфат (алупент, астмопент) оказывает более продолжительное бронходилатирующее действие, чем изопrenalин. Обладает относительной селективностью. После ингаляции орципrenalина эффект продолжается до 4–5 ч. Основные показания к применению: бронхиальная астма, астматические бронхиты, эмфизема легких. Назначают в виде ингаляций, под кожу, в мышцу.

Нежелательные побочные эффекты такие же, как и для изопrenalина.

Сальбутамол (вентолин, салбувент, сальгим, сальтос) применяют для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы в виде аэрозолей. Длительность действия — 4–6 ч. В лечебных дозах обычно не вызывает тахикардии и изменений АД. Оказывает также токолитическое действие.

Фенотерол (беротек) применяют в виде аэрозолей при бронхиальной астме, ингаляции производят с промежутками в

5 ч. Под названием *партусистен* применяется при угрозе выкидыша.

Аналогичным действием обладает *гексапреналин (ипрадол)*, *гинипрал* обладает токолитическим действием (снижает тонус матки).

Кленбутерол (контраспазмин, спиропент), *формотерол (форадил)*, *сальметерол (серевент)* оказывают более длительное бронхорасширяющее действие — до 10–12 ч. Применяются для поддерживающей терапии и с целью профилактики бронхоспазма.

Нежелательные побочные эффекты: головная боль, возбуждение, тахикардия, тремор.

α -, β -адреномиметики. Лекарственные вещества этой группы возбуждают все типы адренорецепторов. Различают α -, β -адреномиметики прямого и непрямого (симпатомиметики) действия. К ЛС прямого действия относятся *норэпинефрин* и *эпинефрин*.

Норэпинефрин (норадреналин) соответствует естественному медиатору. Выпускается в виде норадреналина гидротартрата. Его действие связано с преимущественным влиянием на α_1 -адренорецепторы, чем обусловлено сужение сосудов и повышение АД. Кардиотоническое действие норадреналина, связанное с его стимулирующим влиянием на β_1 -адренорецепторы сердца, маскируется рефлекторной брадикардией за счет рефлекторного повышения тонуса блуждающего нерва.

Применяют норадреналин при пониженном АД. При введении внутрь он легко разрушается, а при подкожном и внутримышечном введении вызывает сильный местный спазм сосудов, что может привести к некрозу ткани. Вводят в вену капельно.

Побочные эффекты при применении норадреналина наблюдаются редко. Возможны аритмии, головная боль, нарушение дыхания.

Эпинефрин (адреналин) получают синтетическим путем. Выпускается в виде *адреналина гидрохлорида* и *адреналина гидротартрата*. Адреналин оказывает прямое стимулирующее влияние на α - и β -адренорецепторы. Стимуляция α_1 -адренорецепторов сосудов приводит к их сужению (сосуды внутренних органов, кожи), а активация β_2 -адренорецепторов вызывает расширение сосудов скелетных мышц, при этом общее периферическое сопротивление сосудов может значительно сни-

жаться. Тем не менее среднее АД вследствие увеличения систолического давления повышается. В больших дозах преобладает влияние адреналина на α_1 -адренорецепторы сосудов и повышается общее периферическое сопротивление. Затем прессорное действие адреналина обычно сменяется небольшой гипотензией, что связано с более длительным возбуждением β_2 -адренорецепторов сосудов.

Стимулируя β_1 -адренорецепторы сердца, адреналин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, следовательно, ударный и минутный выброс крови, но при этом увеличивается потребление кислорода миокардом.

Адреналин вызывает расслабление мускулатуры бронхов и устраняет бронхоспазм, снижает тонус и моторику желудочно-кишечного тракта, расширяет зрачки. Под влиянием адреналина усиливается гликогенолиз (повышается глюкоза в крови) и липолиз (увеличивается содержание липидов в плазме крови). Адреналин улучшает функциональную способность скелетных мышц, особенно при их утомлении.

На ЦНС адреналин в терапевтических дозах выраженного влияния не оказывает. Однако иногда могут наблюдаться беспокойство, головная боль, тремор.

Назначают адреналин под кожу, в мышцу и местно, иногда вводят в вену; в случае острой остановки сердца — внутрисердечно. Внутрь не назначают, так как он разрушается в ЖКТ.

Адреналин применяют при анафилактическом шоке и других аллергических реакциях, при приступах бронхиальной астмы, при гипогликемической коме, остановке сердца. Иногда назначают при гипотензии и коллапсе. Как местное сосудосуживающее средство используется в офтальмологии, отоларингологии в составе капель и мазей, при капиллярных кровотечениях, добавляется к растворам местных анестетиков для пролонгирования их действия.

При применении адреналина могут наблюдаться повышение артериального давления, аритмии, боли в области сердца, гипергликемия.

Адреналин противопоказан при гипертензии, выраженном атеросклерозе, сахарном диабете, тиреотоксикозе, ИБС, беременности.

К α -, β -адреномиметикам непрямого действия (симпатомиметикам) относится *эфедрин*. Это алкалоид, содержащий-

ся в различных видах эфедры. Получают из растительного сырья и синтетическим путем. Выпускается в виде *эфедрина гидрохлорида*. По химическому строению и фармакологическим эффектам эфедрин сходен с адреналином, но отличается по механизму действия: он стимулирует выброс медиатора и угнетает его обратный захват на уровне пресинаптической мембраны, поэтому активность эфедрина зависит от запасов медиатора. При частом введении возникает тахифилаксия, которая обусловлена истощением запасов медиатора. От адреналина эфедрин отличается также большей стойкостью и продолжительностью действия.

По фармакологическим свойствам эфедрин близок к адреналину. Он вызывает сужение сосудов, повышение АД, расширение бронхов, повышение глюкозы в крови, расширение зрачка (не влияя на внутриглазное давление). По активности эфедрин значительно уступает адреналину. Эфедрин оказывает возбуждающее действие на ЦНС, обладает одурманивающим действием, при отравлении наркотическими и снотворными средствами оказывает пробуждающее действие.

Применяют эфедрин чаще всего в качестве бронхолитика, при отравлениях наркотиками и снотворными, иногда при гипотензии. Назначают внутрь, инъекционно, а также местно при ринитах и для расширения зрачка.

ЛС обычно хорошо переносится, иногда отмечаются легкая дрожь, сердцебиение, нервное возбуждение.

Противопоказан при гипертензии, атеросклерозе, органических заболеваниях сердца, сахарном диабете, тиреотоксикозе, беременности.

Эфедрин входит в состав таблеток «Т-федрин», препаратов «Солутан», «Бронхолитин», «Бронхоцин».

Антиадренергические (адреноблокирующие) средства

Антиадренергические средства подразделяются:

1) на α -адреноблокаторы: а) α_1 -, α_2 -адреноблокаторы (*фентоламин, дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, пирроксан*); б) α_1 -адреноблокаторы (*празозин, теразозин, доксазозин*); в) α_2 -адреноблокаторы (*ницерголин*);

2) β_1 -, β_2 -адреноблокаторы: β_1 -, β_2 -адреноблокаторы (*пропранолол, окспренолол, пиндолол, соталол, тимолол, надолол*); β_1 -адреноблокаторы (*талинолол, атенолол, метопролол, бисопролол, небиволол*);

3) α -, β -адреноблокаторы (*лабеталол, карведилол*);

4) симпатолитики (*резерпин, раунатин*).

Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы, препятствуя действию на них медиатора норадреналина. На синтез норадреналина не влияют.

α -адреноблокаторы. Эти ЛС блокируют α_1 - и α_2 -адренорецепторы и тормозят передачу возбуждения в адренергических синапсах. Блокада α_1 -адренорецепторов приводит к снижению тонуса артериальных и венозных сосудов, вызывая снижение периферического сопротивления сосудов и АД, улучшая кровоснабжение периферических тканей. Они «извращают» (уменьшают) прессорный эффект адреналина, поскольку на фоне блокады α -адренорецепторов проявляется сосудорасширяющее действие адреналина за счет активации α_2 -адренорецепторов.

Фентоламин (регитин) является неселективным β_2 -адреноблокатором. Блокирует одновременно α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Его применяют при расстройствах периферического кровообращения (болезнь Рейно, эндартериит, начальные стадии атеросклеротической гангрены), для лечения трофических язв конечностей, пролежней, отморожений, простатита, а также при феохромоцитоме (опухоль мозгового вещества надпочечников, которая продуцирует большое количество адреналина, что ведет к значительному повышению АД).

При применении фентоламина возможны головокружение, покраснение кожи, набухание слизистой оболочки носа, тахикардия, диспепсия.

Противопоказан при органических изменениях сердца и сосудов.

Аналогичным действием обладает *пирроксан*.

Дигидроэрготамин и *дигидроэрготоксин (редергин)* — полусинтетические ЛС дигидрированных алкалоидов спорыньи, которые отличаются от естественных отсутствием стимулирующего влияния на миометрий. Обладают сильными α -адреноблокирующими свойствами. Они вызывают понижение АД, расширение артериол и некоторое замедление сердечных сокращений.

Применяют дигидрированные алкалоиды спорыньи при гипертензии, спазмах кровеносных сосудов.

Дигидроэргокристин входит в состав комбинированных ЛС «*Кристенин*», «*Бринердин*», «*Норматенс*», «*Неокристенин*», применяемых для снижения АД.

Празозин (минипресс) обладает избирательным действием на постсинаптические α_1 -адренорецепторы. Он оказывает одновременно артерио- и венорасширяющее действие, ограничивает в связи с этим венозный возврат крови к сердцу и облегчает его работу за счет уменьшения периферического сопротивления. Другими словами, сокращает пре- и постнагрузку на миокард. Основным эффектом празозина – снижение АД – связан главным образом с периферической вазодилатацией. В отличие от обычных α -адреноблокаторов при приеме празозина тахикардия, как правило, не возникает.

Применяют празозин при разных формах артериальной гипертензии. Эффективен при приеме внутрь. Первая доза не должна превышать 0,5 мг. При более высоких начальных дозах возможен ортостатический коллапс с потерей сознания («эффект первой дозы»). Стойкий эффект развивается постепенно через несколько недель.

Нежелательные побочные эффекты: головокружение, сонливость, слабость, тошнота. Противопоказан при беременности, детям до 12 лет.

Аналогичным селективным действием обладают *доксазозин (кардура)*, *теразозин (сетегис)*.

Ницерголин (сермион) является производным спорыньи и никотиновой кислоты. Обладает α_2 -адреноблокирующей и спазмолитической активностью, расширяет мозговые и периферические сосуды. Применяется при нарушениях мозгового и периферического кровообращения, мигрени, ишемии зрительного нерва.

Нежелательные побочные эффекты: гипотензия, головокружение, зуд, диспептические явления.

β -адреноблокаторы. ЛС этой группы нарушают проведение нервных импульсов в адренергических синапсах за счет угнетения β_1 -адренорецепторов. Блокада β_1 -адренорецепторов, расположенных в миокарде, вызывает ослабление силы и частоты сердечных сокращений, снижение сократительной способности миокарда и потребности сердца в кислороде, уменьшение сердечного выброса (ударного объема) и падение АД (рис. 19).

Угнетение β_2 -адренорецепторов может привести к спазму бронхов, повышению тонуса мускулатуры матки, уменьшению процессов гликогенолиза (снижается уровень глюкозы в крови).



Рис. 19. Фармакологические эффекты β-адреноблокаторов

Некоторые из β -адреноблокаторов (*пропранолол, тимолол, атенолол*) обладают только блокирующим действием на β -адренорецепторы. Другие же (*окспренолол, талинолол, пиндолол*) оказывают некоторое стимулирующее действие на рецепторы, т.е. обладают внутренней симпатомиметической активностью и могут несколько стимулировать сердечную деятельность.

ЛС этой группы широко применяются при различных сердечно-сосудистых заболеваниях: ишемической болезни сердца, тахикардиях, артериальной гипертензии и др.

β -адреноблокаторы делятся на неселективные (действующие на β_1 - и β_2 -адренорецепторы) и кардиоселективные (действующие на β_1 -адренорецепторы). Но в больших дозах и при длительном применении селективность снижается.

β_1 -, β_2 -адреноблокаторы. *Пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал)* является широко применяемым ЛС. Он блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы сердца, бронхов, ЖКТ, матки и др. Влияет на миокард: снижает сократительную способность, величину сердечного выброса, потребность миокарда в кислороде. Применяют пропранолол для лечения стенокардии, нарушений сердечного ритма (тахикардиях), артериальной гипертензии, тиреотоксикозе, глаукоме (снижает секрецию внутриглазной жидкости).

Пропранолол повышает тонус бронхов и может провоцировать бронхоспазм (за счет блокады β_2 -адренорецепторов бронхов), снижает также гликогенолиз и липолиз, повышает тонус матки, повышает тонус периферических сосудов (симптом холодных рук и ног).

Нежелательные побочные эффекты: брадикардия, общая слабость, головокружение, бронхоспазм, диспептические расстройства, импотенция.

ЛС противопоказано при брадикардии, выраженной сердечной недостаточности, бронхиальной астме, беременности. С осторожностью назначают пропранолол больным сахарным диабетом из-за опасности гипогликемии, болезни Рейно.

Окспренолол (тразикор) по действию близок к анаприлину, но оказывает менее выраженное влияние на силу и частоту сокращений миокарда. Является β -адреноблокатором с внутренней симпатомиметической активностью. Применяется аналогично пропранололу.

К неселективным β -адреноблокаторам относятся также *пиндолол (вискен), надолол (коргард), соталол (соталекс), тимолол (тимоптик)* и другие ЛС.

β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные). *Талинолол (корданум)* избирательно блокирует β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшает силу и частоту сердечных сокращений, проявляет антиаритмическое действие, снижает АД. Почти не влияет на β_2 -адренорецепторы бронхов и сосудов, в меньшей степени вызывает сужение периферических сосудов и бронхоспазм, не вызывает гипогликемии.

Применяется для лечения стенокардии, нарушений сердечного ритма, артериальной гипертензии.

Нежелательные побочные эффекты: чувство жара, головокружение, диспепсия.

Атенолол (атеносан, тенормин, аткардил) является селективным β_1 -адреноблокатором, уменьшает возбудимость и сократимость миокарда, оказывает гипотензивный эффект, снижает потребность миокарда в кислороде. Менее выражено влияние на бронхи и периферические артерии. Показания к применению аналогичны талинололу.

Кардиоселективными β_1 -адреноблокаторами являются также *метопролол (беталок, эгилок, метокард, сердол), небиволол (небилет, небикард), бисопролол (конкор)* и др. Небиволол обладает также сосудорасширяющим действием.

Прекращать применение β -адреноблокаторов следует постепенно во избежание «синдрома отмены».

α -, β -адреноблокаторы. ЛС, блокирующим оба типа адренорецепторов, является *лабеталол (коретон, трандат)*. Он снижает общее периферическое сопротивление сосудов, обладает достаточно быстрым и выраженным гипотензивным эффектом. Применяют его в качестве антигипертензивного средства, в основном для купирования гипертензивных кризов.

Карведилол (кардивас, таллитон, дилатренд, карвелэнд) блокирует α - и β -адренорецепторы, обладает выраженным антиоксидантным действием. Применяется при стенокардии, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии.

Симпатолитики. Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне пресинаптической мембраны истощая запасы норадреналина в нервных окончаниях либо предотвращая его высвобождение. Это приводит к уменьшению влияния симпатической нервной системы на кровеносные сосуды и сердце – сосуды расширяются, снижается сила сердечных сокращений и возникает брадикардия. В результате происходит снижение АД.

Угнетение симпатической (адренергической) иннервации приводит к косвенному повышению активности парасимпатической системы и преобладанию холинергических эффектов. Это проявляется в усилении перистальтики ЖКТ, увеличении секреции желез желудка. Указанные эффекты расцениваются как нежелательные.

Резерпин – алкалоид растений рода раувольфия, обладает выраженными симпатолитическими свойствами. Под влиянием резерпина происходит ускорение высвобождения норадреналина и других катехоламинов из везикул нервных окончаний. При применении резерпина постепенно снижаются систолическое и диастолическое артериальное давление при разных формах и стадиях артериальной гипертензии. Гипотензивный эффект развивается постепенно (на 6–8-е сутки) и относительно долго сохраняется после прекращения приема резерпина.

Резерпин снижает содержание катехоламинов и серотонина в ЦНС, тем самым оказывает седативное и слабое антипсихотическое действие, способствует наступлению сна.

Нежелательные побочные эффекты: сонливость, депрессия, заложенность носа, спазмы желудка и кишечника, понос, усиление секреции пищеварительных желез, боли в желудке.

В настоящее время резерпин применяется в составе комбинированных ЛС для лечения артериальной гипертензии: «Адельфан», «Трирезид-К», «Кристепин», «Норматенс» и др. Выпускается ЛС «Раунатин», содержащее сумму алкалоидов раувольфии (табл. 6).

Таблица 6. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Phenylephrinum (Mesatonum) (Б)	Ампулы 1% раствор – 1 мл	В вену (медленно) с 20–40 мл 40% раствора глюкозы Под кожу (в мышцу) по 0,3–1 мл
Xylometazolinum (Xumelinum, Halazolinum) (Б)	Флаконы 0,05% и 0,1% раствор – 10 мл Мазь (гель) 0,05–0,1%	В нос по 1–3 капли 2–3 раза в сутки Смазывать слизистую носа 3 раза в сутки

1	2	3
Isoprenalini sulfas (Isadrinum; Novodrinum) (Б)	Таблетки 0,005 Флаконы 0,5% и 1% раствор – 25 мл и 100 мл	Под язык по 1 таблетке 2– 4 раза в сутки Ингаляционно 2–4 раза в сутки
Fenoterolum (Berotecum) (Б)	Таблетки 0,005 Ампулы 0,05% раствор – 10 мл Аэрозоль 10 мл	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки В вену капельно на 40% растворе глюкозы Ингаляционно 2–3 раза в сутки
Salbutamolum (Ventolinum) (Б)	Таблетки 0,002; 0,004 Ампулы 0,1% раствор – 5 мл Аэрозоль 10 мл	По 1 таблетке 2 раза в сутки В вену капельно на 40% растворе глюкозы Ингаляционно 3–4 раза в сутки
Dobutaminum (Dobujectum) (Б)	Флаконы 1,25% раст- вор – 20 мл Ампулы 5% раствор – 5 мл	В вену капельно на изото- ническом растворе натрия хлорида
Epinephrini hydrochloridum (Adrenalini hydro- chloridum) (Б)	Ампулы 0,1% раствор – 1 мл Флаконы 0,1% раствор – 10 мл	Под кожу, в мышцу по 0,3– 1 мл Местно
Norepinephrini hydrotartras (Nora- drenalini hydro- tartras) (Б)	Ампулы 0,2% раствор – 1 мл	В вену капельно на изото- ническом растворе натрия хлорида
Ephedrini hydro- chloridum (Б)	Таблетки 0,025 Ампулы 1%, 3% и 5% раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки Под кожу (в мышцу) по 0,4–1 мл В вену капельно на изото- ническом растворе натрия хлорида
Phentolaminum (Regetinum) (Б)	Таблетки 0,025 Ампулы 1% раствор – 1 мл и 5 мл	По 2–4 таблетки 3 раза в сутки В мышцу 1–2 мл В вену струйно или капель- но на растворе глюкозы

1	2	3
Prazosinum (Minipressum) (Б)	Таблетки 0,001; 0,005	По 1–3 таблетки 2–3 раза в сутки
Nicergolinum (Sermionum) (Б)	Таблетки 0,005; 0,01 Флаконы 0,004 сухого вещества	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки В мышцу (в вену) капельно на 0,9% растворе натрия хлорида
Propranololum (Anaprilinum, Obsidanum) (Б)	Таблетки 0,01; 0,04; 0,08 Ампулы 0,1% раствор – 1 мл и 5 мл	По 1–4 таблетки 3–4 раза в сутки В вену 5–10 мл
Oxprenololum (Trasicorum) (Б)	Таблетки 0,02; 0,08	По 1–2 таблетки 3 раза в сутки
Talinololum (Cordanum) (Б)	Драже 0,05; 0,1 Ампулы 0,2% раствор – 5 мл	По 1–2 драже 1–3 раза в сутки В вену медленно
Atenololum (Tenorminum) (Б)	Таблетки 0,05; 0,1	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Labetalolum (Coretonum) (Б)	Таблетки 0,1; 0,2 Ампулы 1% раствор – 5 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки В вену медленно
Rhaunatinum (Б)	Таблетки 0,002	По 1 таблетке 1–3 раза в сутки после еды
«Adelphanum»	Оффц. таблетки	По 1 таблетке 1–3 раза в сутки после еды

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию адренорецепторов и их локализации.
2. Какое действие характерно для α -адреномиметических средств? Перечислите показания к применению.
3. Какой принцип действия *ксилومتазолина* при рините?
4. Опишите селективные и неселективные β -адреномиметики, их фармакодинамику и применение.
5. Опишите фармакодинамику и применение *эпинефрина гидрохлорида* и *эфедрина гидрохлорида*. Дайте их сравнительную характеристику и укажите особенности действия.

6. Какие ЛС применяют при бронхиальной астме?
7. Какая группа ЛС обладает токолитическим действием?
8. Как β -адреноблокаторы влияют на деятельность сердца? Каковы показания к их применению и нежелательные побочные эффекты?
9. В чем заключается отличие в действии *пропранолола* и *атенолола*?
10. Назовите фармакологические группы ЛС, применяемые при артериальной гипертензии? В чем заключается механизм их гипотензивного действия?

Тесты для закрепления материала

1. Какие эффекты связаны с возбуждением β -адренорецепторов?

- а) тахикардия;
- б) брадикардия;
- в) спазм бронхов;
- г) расслабление мышц бронхов;
- д) сужение сосудов;
- е) расширение сосудов.

2. Указать средства, повышающие артериальное давление:

- а) анаприлин;
- б) мезатон;
- в) адреналин;
- г) раунатин.

3. В каких случаях показано применение адреналина?

- а) остановка сердца;
- б) бронхиальная астма;
- в) гипертензия;
- г) гипогликемия;
- д) стенокардия.

4. Какие ЛС применяют при бронхиальной астме?

- а) эфедрин;
- б) адреналин;
- в) нафтизин;
- г) сальбутамол;
- д) анаприлин.

5. Отметить α -адреноблокаторы:

- а) атенолол;
- б) фентоламин;
- в) ницерголин;
- г) мезатон;
- д) адреналин.

6. β -адреноблокаторы не применяются:

- а) стенокардия;
- б) бронхиальная астма;
- в) артериальная гипертензия;
- г) тахикардия.

7. Отметить кардиоселективные β -адреноблокаторы:

- а) надолол;
- б) атенолол;
- в) пропранолол;
- г) метопролол.

8. Для какой группы ЛС характерен «синдром отмены»?

- а) симпатолитики;
- б) симпатомиметики;
- в) β -адреноблокаторы;
- г) α -адреномиметики.

9. Какое влияние окажет адреналин на АД на фоне фентоламина?

- а) повысит;
- б) снизит;
- в) не изменит.

Г л а в а 6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦНС

Центральная нервная система (ЦНС) имеет особое значение для жизнедеятельности организма. Нарушение ее нормального функционирования может привести к тяжелым заболеваниям.

Все лекарственные вещества, действующие на ЦНС, условно можно разделить на две группы: угнетающего и возбуждающего типа действия.

Лекарственные средства, угнетающие ЦНС

Средства для наркоза

Средства для наркоза бывают:

1) ингаляционные (*эфир для наркоза, галотан, энфлуран, пропофол, азота закись*);

2) неингаляционные (*тиопентал-натрий, гексенал, натрия оксибутират, кетамин, пропанидид*).

Наркоз – это обратимое состояние организма, при котором выключены болевая чувствительность, отсутствует сознание, подавлены рефлексы, в то же время сохраняется нормальная функция дыхания и сердечно-сосудистой системы, т.е. искусственно вызванный глубокий сон с отключением сознания и болевой чувствительности. Во время наркоза создаются благоприятные условия для проведения хирургических операций.

Официальной датой открытия наркоза считается 1846 г., когда американский стоматолог У. Мортон использовал эфир для обезболивания при удалении зуба. Применение его было публично подтверждено во время операции с помощью маски.

В России сведения об открытии эфирного наркоза появились в начале 1847 г. Выдающиеся хирурги Ф.И. Иноземцев и Н.И. Пирогов выполнили первые операции под эфирным наркозом.

Средства для наркоза оказывают угнетающее влияние на передачу нервных импульсов в синапсах ЦНС. Чувствительность синапсов разных отделов ЦНС к наркотическим веществам неодинакова. Поэтому угнетение этих отделов при действии ЛС происходит не одновременно: сначала угнетаются более чувствительные отделы ЦНС, затем – менее чувствительные. В действии средств для наркоза различают определенные стадии, которые сменяют друг друга по мере увеличения концентрации ЛС.

• *I стадия – оглушение (анальгезия)* (от греч. *analges* – обезболенный). При поступлении наркотического вещества в организм в первую очередь развивается угнетение центров коры головного мозга, что сопровождается снижением болевой чувствительности и постепенным угнетением сознания. К концу стадии анальгезии болевая чувствительность полностью утрачивается, что дает возможность проводить некоторые хирургические манипуляции (вскрытие абсцессов, перевязки и др.) – *рауш-наркоз*.

• *II стадия – возбуждение.* Проявляется в виде двигательного и речевого возбуждения, неосознанных попыток встать с операционного стола, нарушения ритма дыхания и т.д. Сознание полностью утрачивается, резко повышается мышечный тонус. Дыхание и пульс учащены, артериальное давление повышено. По И.П. Павлову причиной возбуждения в этой стадии является выключение тормозных влияний коры головного мозга на подкорковые центры. Возникает «бунт подкорки».

• *III стадия – хирургический наркоз.* Характеризуется подавлением функции коры мозга, подкорковых центров и спинного мозга. Явления возбуждения проходят, снижается мышечный тонус, угнетаются рефлексы. Жизненно важные центры продолговатого мозга – дыхательный и сосудодвигательный – продолжают функционировать.

• *IV стадия – пробуждение (восстановление).* Наступает после прекращения введения наркотического средства. Функции ЦНС восстанавливаются.

• *V стадия – паралич (агония).* В случае передозировки средства для наркоза дыхание становится поверхностным, деятельность межреберных мышц постепенно угасает, нарушается дыхание. Развивается кислородная недостаточность. Смерть может наступить от паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

Средства для ингаляционного наркоза. ЛС этой группы (пары летучих жидкостей и газы) вводят в организм путем ингаляций через специальную интубационную трубку (интубационный наркоз) или с помощью маски (масочный наркоз). Основным преимуществом этого вида наркоза является хорошее управление глубиной наркоза (поддержание нужной концентрации в крови).

Эфир для наркоза – бесцветная летучая жидкость с характерным запахом, взрывоопасна и огнеопасна. Обладает раздражающим действием. Ему свойственна длительная стадия возбуждения (10–20 мин) и достаточно тяжелый выход из наркоза, продолжительность стадии пробуждения – 20–40 мин, иногда отмечаются посленаркозная рвота, угнетение дыхания, угнетение кровообращения. Для профилактики таких осложнений перед наркозом вводят *атропин* (устраняет брадикардию, спазм голосовой щели, секрецию бронхиальных, слюнных желез). Иногда наблюдается нарушение функций печени и почек. В настоящее время эфир для наркоза не используется.

Галотан (фторотан, наркотан) — бесцветная прозрачная летучая жидкость со своеобразным запахом. Неогнеоопасен, невзрывоопасен, не обладает раздражающим действием. По активности в 3—4 раза превосходит эфир. Наркоз наступает быстро (через 3—5 мин) с очень короткой стадией возбуждения. Пробуждение — через 5—10 мин.

Нежелательные побочные эффекты: брадикардия (во время премедикации вводят *атропин*), снижение АД (вводят *мезатон*), аритмии в связи с повышением чувствительности миокарда к адреналину.

Энфлуран относится, как и фторотан, к фторсодержащим алифатическим соединениям. По действию напоминает фторотан. Может вызывать небольшую гипотензию и угнетение дыхания.

Пропофол (пропован, диприван) обладает кратковременным действием и вызывает наступление медикаментозного сна в течение 30 с. Пропофол уменьшает церебральный кровоток, внутричерепное давление и мозговой метаболизм. Побочное действие проявляется редко. Применяют с трехлетнего возраста.

Азота закись — бесцветный газ со слабым специфическим запахом, не обладает раздражающим действием. Выпускается в баллонах серого цвета по 10 л. Нежелательных побочных эффектов в используемых концентрациях не вызывает, главный недостаток — малая наркотическая активность. Во избежание гипоксии тканей в анестезиологии применяют его в смеси с кислородом 4: 1. При этом наркоз наступает быстро через 1—2 мин, стадия возбуждения отсутствует, но не достигается полного расслабления скелетной мускулатуры (поверхностный наркоз), поэтому применяют совместно с миорелаксантами. Пробуждение наступает в первые минуты после прекращения ингаляции.

Применяют азота закись также для обезболивания в послеоперационный период, при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся сильными болями.

Средства для неингаляционного наркоза. Средства для неингаляционного наркоза обычно применяют парентерально, чаще всего внутривенно. Наркоз развивается быстро без стадии возбуждения. Вначале выключается сознание, затем — рефлексы и мышечный тонус.

Применяются для кратковременных операций и для вводного, или базисного, наркоза, после которого переходят к основ-

ному наркозу вдыханием ингаляционных средств (комбинированный наркоз).

Тиопентал-натрий — производное барбитуровой кислоты. Отличается высокой наркотической активностью и быстрым развитием наркотического эффекта. Через 1 мин после внутривенного введения развивается максимальное действие, которое продолжается 20–30 мин.

Нежелательные побочные эффекты: угнетение дыхания и сердечной деятельности, слюнотечение, бронхоспазмы.

Аналогичным действием обладает *гексенал*.

Натрия оксибутират является синтетическим аналогом гамма-аминомасляной кислоты. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, повышает устойчивость тканей к гипоксии. Применяют внутривенно и внутрь. Длительность наркоза — 2–4 ч. Обладает низкой наркотической активностью, поэтому его вводят в больших дозах.

Токсичность натрия оксибутирата низкая. При быстром внутривенном введении могут быть судороги. При передозировке — угнетение дыхания, при длительном применении — гипокалиемия.

Пропанидид (сомбревин) отличается очень быстрым наступлением наркоза (30–40 с). Длительность наркоза — 3–5 мин, а еще через 2–3 мин восстанавливается сознание. Возможны тахикардия, мышечное подергивание, потливость, гиперемия по ходу вены.

Кетамин гидрохлорид (калипсол) вводится внутривенно и внутримышечно. При внутривенном введении длительность наркоза — 10–15 мин, при внутримышечном — 30–40 мин. Вызывает повышение АД, тахикардию, при выходе из наркоза — психомоторное возбуждение, галлюцинации. Во время премедикации вводят *диазепам, атропин*.

Спирт этиловый

Спирт этиловый является наркотическим веществом, оказывающим угнетающее действие на ЦНС. Однако в качестве средства для наркоза использоваться не может, так как обладает малой наркотической широтой (диапазон концентраций от минимальной эффективной, вызывающей хирургический наркоз, до минимальной токсической, вызывающей паралич жиз-

ненно важных центров) и вызывает длительную стадию возбуждения (опьянения), для которой характерны эмоциональное возбуждение, повышение настроения, снижение критического отношения к собственным поступкам, расстройство мышления и памяти, снижение работоспособности и т.д.

При увеличении дозы спирта этилового стадия возбуждения сменяется угнетением ЦНС, нарушается координация движений, отмечается потеря сознания. Появляются признаки угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров.

Спирт этиловый легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, в основном в тонком кишечнике и около 20% — в желудке. Особенно быстро резорбтивное действие проявляется при приеме натощак. Задерживает всасывание спирта наличие в ЖКТ таких пищевых продуктов, как картофель, мясо, жиры.

Спирт оказывает влияние на пищеварительную систему. Желудочная секреция повышается при воздействии алкоголя в концентрациях, не превышающих 20%. Дальнейшее увеличение концентрации спирта приводит к подавлению секреции.

Под влиянием небольших доз алкоголя сначала наступает расширение поверхностных сосудов (лицо краснеет), появляется ощущение тепла. С увеличением концентрации спирта в крови расширяются кровеносные сосуды, особенно брюшной полости, увеличивается теплоотдача. Поэтому лица, находящиеся в состоянии алкогольного опьянения, замерзают быстрее, чем трезвые.

В медицинской практике резорбтивное действие спирта этилового используется редко. Иногда его применяют как противошоковое средство (учитывая его болеутоляющее действие).

Практическое применение спирт этиловый находит в связи с его противомикробными, вяжущими, раздражающими свойствами. Противомикробное действие спирта обусловлено его способностью вызывать денатурацию (свертывание) белков микроорганизмов и усиливается с повышением концентрации. 95% спирт этиловый применяется для обработки хирургических инструментов, катетеров и т.д. Для обработки рук хирурга и операционного поля чаще используют 70% спирт. Это связано с тем, что спирт более высокой концентрации интенсивно свертывает белок, но на поверхности плохо проникает в кожные поры.

Вяжущее действие 95% спирта используется для лечения ожогов. Спирт этиловый 40% концентрации обладает выраженными раздражающими свойствами и применяется для наложения компрессов при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, суставов.

Прием спиртных напитков может привести к острому отравлению, степень которого зависит от концентрации спирта в крови. Опьянение наступает при содержании спирта 1–2 г/л, выраженные признаки отравления проявляются при 3–4 г/л. При остром отравлении алкоголем развивается состояние глубокого наркоза, характеризующееся потерей сознания, рефлексов, чувствительности, снижением мышечного тонуса. АД падает, температура тела снижается, дыхание нарушается, кожные покровы становятся бледными. Смерть может наступить от паралича дыхательного центра.

Первая помощь при остром отравлении спиртом этиловым заключается в прекращении его дальнейшего всасывания в кровь. Для этого промывают желудок, дают солевое слабительное (20–30 г *магния сульфата* на стакан воды). Если больной находится в сознании, то можно вызвать рвоту. Для дезинтоксикации вводят внутривенно 40% *раствор глюкозы*, для устранения ацидоза – 4% *раствор натрия гидрокарбоната*. При необходимости проводят искусственное дыхание или вводят кислород и аналептики (*бемегрид*, *кофеин* и др.). Необходимо согреть больного.

При хроническом отравлении алкоголем (алкоголизме) резко снижается работоспособность, страдает высшая нервная деятельность, интеллект, внимание, память, часто возникают психические заболевания. Возникают серьезные изменения во внутренних органах: хронический гастрит, цирроз печени, дистрофия сердца, почек и другие заболевания.

Лечение алкоголизма проводят в стационарах. Основной задачей является прекращение приема спирта и выработка к нему отвращения, отрицательных рефлексов на алкоголь. Одним из наиболее эффективных ЛС является *дисульфирам (тетурам)*. Он задерживает окисление спирта этилового на уровне ацетальдегида, последний накапливается в организме и вызывает интоксикацию: головную боль, головокружение, сердцебиение, затруднение дыхания, потливость, тошноту, рвоту, чувство страха. Выпускается дисульфирам пролонгированного действия для имплантации под кожу – *эспераль* (табл. 7).

Таблица 7. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Aether pro narcosi (Б)	Флаконы 100 мл, 150 мл	Ингаляционно
Halothanum (Phthorotanium, Narcotanium) (Б)	Флаконы 50 мл	Ингаляционно
Isofluranum	Флаконы 100 мл	Ингаляционно
Nitrogenium oxydulatum	Металлические баллоны	Ингаляционно
Thiopentalum – natrium (Б)	Флаконы 0,5 и 1,0 сухого вещества	2–2,5% раствор в вену
Natrii oxybutyras (Б)	Ампулы 20% раствор 10 мл	В мышцу (в вену) медленно
Propanididum (Sombrevinum) (Б)	Ампулы 5% раствор – 10 мл	В вену медленно
Ketamini hydrochloridum (Calypsolum, Ketalar) (А)	Ампулы 1%, 5% раствор – 2 мл, 10 мл и 20 мл	В мышцу В вену медленно

Иногда для выработки отрицательных условных рефлексов используют рвотные средства (*апоморфин*).

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте понятие о наркозе и его стадиях. Укажите классификацию средств для наркоза.
2. Дайте сравнительную характеристику средств для ингаляционного наркоза.
3. Каковы особенности действия и применения неингаляционных наркотических средств. Дайте им сравнительную характеристику.
4. Какие осложнения характерны при использовании средств для наркоза и какие мероприятия проводятся по их устранению?
5. В чем заключается острое отравление *спиртом этиловым* и какие нужно принять меры для оказания помощи. Перечислите социальные меры борьбы с алкоголизмом.
6. Как применяется *спирт этиловый* в медицине?

Тесты для закрепления материала

1. Указать средства, применяемые для неингаляционного наркоза:

- а) тиопентал-натрий;
- б) закись азота;
- в) натрия оксибутират;
- г) изофлуран;
- д) кетамин.

2. Отметить основные признаки, характерные для стадии хирургического наркоза:

- а) сознание сохранено;
- б) сознание выключено;
- в) болевая чувствительность отсутствует;
- г) тонус скелетной мускулатуры сохранен;
- д) спинномозговые рефлексы подавлены.

3. При применении каких средств для наркоза могут возникать аритмии сердечных сокращений вследствие сенсбилизации миокарда к адреналину?

- а) эфир для наркоза;
- б) фторотан;
- в) закись азота;
- г) изофлуран;
- д) сомбревин.

4. Какие эффекты спирта этилового используют в практической медицине?

- а) раздражающий;
- б) наркотический;
- в) вяжущий;
- г) антисептический;
- д) противошоковый.

Снотворные средства

Снотворные средства классифицируют:

- 1) на барбитураты (*фенобарбитал, циклобарбитал, реладорм*);
- 2) бензодиазепины (*нитразепам, флунитразепам, триазолам*);
- 3) средства разного химического строения (*зопиклон, золпидем, бромизовал, доксиламин*).

Снотворные средства (гипнотики) (от греч. *hypnos* — сон) — вещества различного химического строения, которые при определенных условиях способствуют наступлению и поддержанию сна, нормализуют его показатели (глубину, фазность, длительность).

Сон — жизненно важная потребность организма. Механизм сна очень сложен. В его изучение большой вклад внес И.П. Павлов.

Сон не является однородным состоянием и в нем выделяются две фазы, несколько раз (4–5) сменяющие друг друга. Начинается сон фазой «медленного» сна, для которой характерно снижение биоэлектрической активности головного мозга, пульса, дыхания, температуры тела, секреции желез и обмена веществ. На эту фазу приходится 75–80% общей продолжительности сна. Она сменяется второй фазой — «быстрого» сна, при которой усиливается биоэлектрическая активность мозга, учащается пульс, дыхание, усиливается обмен веществ. Фаза «быстрого» сна составляет 20–25% общей продолжительности, она сопровождается сновидениями.

Бессонница (расстройства сна) может проявляться замедлением засыпания или характера сна (сон короткий или прерывистый).

Расстройства сна вызываются разными причинами: переутомлением, нарушением биологического ритма жизни, болью, заболеваниями, возбуждающим действием напитков, ЛС и др.

Различают два вида бессонницы:

- транзиторную, которая возникает при смене привычного образа жизни, эмоциональных стрессах, нагрузках и др.;
- хроническую, являющуюся самостоятельным заболеванием ЦНС.

При нерезко выраженных расстройствах сна рекомендуются гигиенические мероприятия: соблюдение режима дня, прогулки перед сном, отход ко сну в одно и то же время, применение седативных лекарственных растений и т.д. Использование снотворных препаратов должно быть последним способом коррекции сна. Длительность назначения снотворных ЛС не должна превышать трех недель.

Выделяют три группы снотворных средств:

- 1) производные барбитуровой кислоты (*фенобарбитол, циклобарбитол*);
- 2) бензодиазепины (*нитразепам, флунитразепам, триазолам*);
- 3) средства разного химического строения (*зопиклон, золпидем, бромизовал, доксиламин*).

Механизм действия снотворных средств заключается в их способности угнетать передачу импульсов в различных отделах ЦНС. Они стимулируют тормозные ГАМК-ергические процессы в головном мозге через барбитуровые (барбитураты) рецепторы (БРР) или через бензодиазепиновые (бензодиазепины) рецепторы (БДР) (рис. 20). Важное значение имеет ослабление возбуждающего действия ретикулярной формации на кору головного мозга.

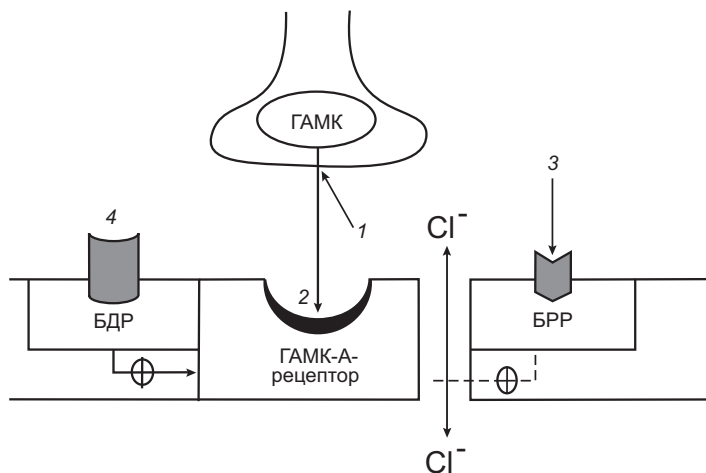


Рис. 20. Схема ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного комплекса с ионофором хлора (1–4)

Производные барбитуровой кислоты. Сон, вызываемый барбитуратами (так же, как и большинством других снотворных средств), по структуре отличается от естественного сна. Барбитураты облегчают засыпание, но укорачивают продолжительность фазы «быстрого сна».

Фенобарбитал (люминал) – ЛС длительного действия: снотворный эффект наступает через 1 ч и длится 6–8 ч. Оказывает успокаивающее, снотворное, противосудорожное действие в зависимости от дозы. Обладает кумуляцией. Медленно обезвреживается в печени, при этом стимулирует активность микросомальных ферментов, выводится в основном почками в неизменном виде.

Циклобарбитал входит в состав комбинированного препарата «Реладорм».

Вводят барбитураты обычно внутрь, реже – ректально. После пробуждения могут наблюдаться сонливость, разбитость, нарушение координации движений.

Нежелательные побочные эффекты: возникновение лекарственной зависимости при длительном применении, угнетение дыхания, нарушение функций почек и печени, аллергические реакции (сыпь), понижение давления.

В настоящее время в качестве снотворных средств применяются редко.

Острые отравления барбитуратами возникают в результате случайной или преднамеренной передозировки ЛС. Наступают угнетения ЦНС, дыхания, ослабление рефлексов, падает АД; при тяжелом отравлении – отсутствует сознание (кома).

Лечение острых отравлений заключается в ускорении выведения ЛС из организма и в поддержании его жизненно важных функций. Если ЛС полностью не всосалось из желудочно-кишечного тракта, то делают промывание желудка, дают адсорбирующие средства, солевые слабительные. В связи с угнетением дыхания проводят кислородную терапию, искусственное дыхание.

Для ускорения выведения уже всосавшегося вещества назначают диуретики, используют метод форсированного диуреза. При высоких концентрациях барбитуратов в крови проводят перитонеальный диализ или гемодиализ. Аналептики используются при легких формах отравления и противопоказаны при глубоком угнетении дыхания.

Производные бензодиазепина. Являются более безопасными средствами, имеют некоторые преимущества по сравнению с барбитуратами: они меньше влияют на структуру сна, однако при их длительном применении, особенно в больших дозах, возможны дневная сонливость, вялость, разбитость, головокружение, развитие лекарственной зависимости.

Эти ЛС обладают транквилизирующим эффектом (см. «Психотропные средства»). Механизм снотворного действия (и других эффектов) бензодиазепинов связан с усилением тормозного влияния ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в ЦНС. ГАМК – основной тормозной медиатор ЦНС, выполняющий эту функцию во всех отделах мозга, включая таламус, кору, спинной мозг и др. От 30 до 50% нейронов мозга является тормозными ГАМК-ергическими. Производные бензодиазепина, взаимодействуя со *специфическими бензодиазепиновыми* рецепторами, входящими в состав одной из субъединиц ГАМК-рецептора, повышают чувствительность последнего к своему медиатору. При активации ГАМК-рецептора открывается хлорный канал; усиленный вход в клетку ионов хлора вызывает

повышение потенциала мембраны, при этом активность нейронов во многих отделах мозга падает.

Бензодиазепины укорачивают период засыпания, уменьшают число ночных пробуждений, увеличивают общую продолжительность сна. Они могут быть рекомендованы как при затруднении засыпания (особенно связанного с повышенной тревожностью), так и при нарушении сна в целом и при коротком сне у пожилых людей.

Нитразепам (радедорм, нитросан) проявляет сильное снотворное действие, оказывая влияние на подкорковые структуры мозга, уменьшает эмоциональное возбуждение и напряжение. Применяется при бессоннице, а также при неврозах различного генеза. Сон наступает через 20–45 мин после приема ЛС и длится 6–8 ч.

Триазолам (хальцион) оказывает выраженное снотворное действие, ускоряет засыпание, увеличивает общую продолжительность сна. Лекарственная зависимость возникает редко.

Флуниотразепам (рогипнол) оказывает седативное, снотворное, противосудорожное, миорелаксирующее действие. Применяется при расстройствах сна, во время премедикации перед наркозом.

Противопоказаниями к применению бензодиазепинов и других снотворных средств являются: беременность, лактация, нарушения функции печени, почек, алкоголизм, угнетение ЦНС. Не следует назначать во время работы водителям, летчикам и лицам других профессий, требующих быстрой реакции.

Перечисленные бензодиазепиновые снотворные средства различаются по длительности действия, имеют разный период полувыведения: $T_{1/2}$ *нитразепама* (и его активных метаболитов) составляет 24 ч, *флуниотразепама* — 20 ч, *триазолама* — до 6 ч.

Специфическим антагонистом бензодиазепинов является *флумазенил*. Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность большинства центральных эффектов бензодиазепиновых препаратов. Обычно флумазенил используют для устранения остаточных эффектов бензодиазепинов (например, при их применении в хирургической практике или при диагностических процедурах), а также при их передозировке или остром отравлении.

Вводят препарат обычно внутривенно. Действует он коротко-временно — 30–60 мин, поэтому при необходимости его вводят повторно.

Снотворные средства разного химического строения. *Зопиклон* (*имован, сонмол, соннат*), *золпидем* (*ивадал, нитрест*) являются представителями нового класса соединений, производных *циклопирролона*, структурно отличающихся от бензодиазепинов и барбитуратов. Седативно-снотворное действие этих ЛС обусловлено активацией ГАМК-ергических процессов в ЦНС. Они быстро вызывают сон, не меняя его структуру, не вызывают разбитости, сонливости утром, лекарственной зависимости, не обладают кумуляцией. Применяются для лечения разных видов бессонницы. Имеют $T_{1/2}$ около 3–5 ч.

Нежелательные побочные эффекты: ощущение металлического привкуса во рту, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Бромизовал проявляет преимущественно седативно-снотворное действие. Для получения снотворного эффекта принимаются внутрь в порошках и таблетках, запивается сладким теплым чаем или молоком. Кумуляция и привыкание отсутствуют. Малотоксичен. При передозировке и повышенной чувствительности к ЛС возможны явления «бромизма»: кожная сыпь, конъюнктивит, расширение зрачков, ринит.

Доксиламин (*донормил*) является блокатором H_1 -гистаминовых рецепторов. Сокращает время засыпания. Обладает холинолитическим действием. Вызывает сухость во рту, запоры, нарушения мочеиспускания. Снотворным действием обладают и другие антигистаминные средства (см. «Противоаллергические средства»).

Противосудорожные средства

Противосудорожные средства классифицируют:

1) на противосудорожные средства (*фенobarбитал, примидон, карбамазепин, клоназепам, вальпроовая кислота и ее соли, ламотриджин, этосуксимид, триметадиион, диазепам*);

2) противопаркинсонические средства: а) активаторы дофаминергических процессов (*леводопа + карбидопа, леводопа + бенсеразид, селегилин, бромокриптин, амантадин*); б) блокаторы холинергических процессов (*тригексифенидил, бипериден*).

Это ЛС, которые способны предупредить или купировать судороги различной этиологии.

Наиболее распространенной судорожной патологией является эпилепсия. Судорожный синдром наблюдается и при болезни Паркинсона, а также при передозировке нейролептиков фенотиазинового ряда (лекарственный паркинсонизм).

Противоэпилептические средства

Эпилепсия – хроническое нервно-психическое заболевание ЦНС, проявляющееся периодически возникающими приступами судорог (припадками) различного характера.

Различают следующие типы эпилептических припадков:

1) генерализованные припадки, протекающие с выключением у больного сознания. К ним относятся:

а) *большие судорожные припадки (grand mal)* с различными судорожными проявлениями (тонико-клоническими, тоническими, клоническими); после такого припадка больной обычно впадает в глубокий и продолжительный сон.

б) *малые припадки (petit mal)*, или *абсансы*, проявляются периодическим нарушением сознания (несколько секунд) с последующим быстрым сокращением отдельных мышц (например, частое мигание);

2) парциальные (локальные, очаговые) припадки:

а) у больного, на фоне ясного сознания, внезапно возникают различные двигательные, зрительные, слуховые, обонятельные, вегетативные нарушения;

б) иногда припадки протекают с нарушением психических функций (с немотивированным беспокойством или агрессивностью), расстройствами памяти и мышления, нарушением поведения и т.п. Больной может совершать действия, о которых по окончании приступа не помнит.

Если большие судорожные припадки следуют один за другим и больной долгое время не приходит в сознание, то это состояние называют **эпилептическим статусом**.

Причины развития эпилепсии разные и не всегда ясны: нарушение обмена веществ в мозге, опухоли мозга, травмы головы и др. В основе патогенеза лежит формирование в ЦНС эпилептического очага. Импульсы, исходящие от него, и обуславливают клинические проявления эпилепсии.

В основе противоэпилептического действия веществ лежат реакции, происходящие на уровне нейрональных мембран. Одни противоэпилептические средства блокируют натриевые каналы (*дифенин, карбамазепин*), другие активируют ГАМК-систему (*фенобарбитал, бензодиазепины, вальпроаты*), третьи угнетают активность глутаматергической системы (*ламотриджин*). Результатом этих механизмов действия является усиление тормозного влияния и угнетение процесса возбуждения нейронов.

Лечение эпилепсии проводится длительно и регулярно на протяжении многих лет. ЛС и дозы подбираются индивидуально. Прекращение или замена одного ЛС другим должны производиться постепенно, так как в противном случае возможно резкое обострение заболевания. Часто используют комбинированную терапию (табл. 8).

Таблица 8. Применение противоэпилептических средств

Типы судорог при эпилепсии	Лекарственные средства
Парциальные судороги Психомоторные припадки	Карбамазепин, дифенин, вальпроаты, фенobarбитал, клоназепам
Генерализованные судороги Большие судорожные припадки	Карбамазепин, дифенин, вальпроаты, фенobarбитал, ламотриджин
Эпилептический статус	Диазепам, дифенин
Малые приступы эпилепсии	Этосуксимид, клоназепам, вальпроаты

Первым эффективным средством для лечения эпилепсии был *фенobarбитал*. ЛС обладает выраженным снотворным действием. Для лечения эпилепсии его назначают в больших дозах.

Более избирательным противоэпилептическим действием обладают следующие лекарственные средства.

Фенитоин (дифенин) – близок по структуре к барбитуровой кислоте. Оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта. Эффективен также при некоторых формах сердечных аритмий. Назначают внутрь во время или после еды, так как он раздражает слизистую оболочку желудка.

Нежелательные побочные эффекты: головокружение, возбуждение, повышение температуры тела, тремор, сыпь, тошнота, рвота, гиперплазия десен.

Примидон (гексамидин) близок по строению к фенobarбиталу, но снотворным действием не обладает. Эффективен главным образом при больших припадках.

Нежелательные побочные эффекты: головокружение, тошнота, нарушение кроветворения, нервно-психические расстройства.

Карбамазепин (тегретол, финлепсин, стазепин) — эффективное противосудорожное средство. Применяют при больших припадках, смешанных формах (при комбинации больших припадков с психомоторными проявлениями). Переносится обычно хорошо, иногда могут возникнуть головная боль, тошнота, рвота, сонливость.

Клоназепам (антелепсин) является производным бензодиазепина. Оказывает транквилизирующее, миорелаксирующее, противосудорожное действие. Последнее выражено сильнее, чем у других ЛС этой группы.

Нежелательные побочные эффекты: нарушение координации движений, раздражительность, депрессивные явления.

Производные вальпроевой кислоты — *натрия вальпроат (депакин, конвулекс, вальнат), магния вальпроат (дипромал), кальция вальпроат (конвульсофин)* — оказывают специфическое действие на метаболизм ГАМК, повышают ее содержание в ЦНС и понижают тем самым возбудимость эпилептического очага (ГАМК — тормозной медиатор ЦНС). Применяют при разных формах эпилепсии.

Нежелательные побочные эффекты: тяжесть в области желудка, тошнота, рвота, нарушение свертывания крови.

Ламотриджин (ламиктал) применяется при эпилептических припадках, не поддающихся лечению другими противосудорожными средствами. Возможны аллергические реакции.

Триметадион (триметин) применяют преимущественно при малых припадках, может кумулировать.

Нежелательные побочные эффекты: светобоязнь, кожная сыпь, изменения со стороны крови. При лечении необходимо проводить повторные анализы крови.

Этосуксимид (суксилеп) по действию и показаниям к применению близок к триметину, однако обладает меньшей токсичностью.

Для купирования эпилептического статуса используют *диазепам*, который вводят внутривенно. Кроме того, применяют натриевые соли *дифенина* и *фенobarбитала* парентерально, а также средства для ингаляционного и неингаляционного наркоза.

Противопаркинсонические средства

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) и сходные с ней состояния, обозначаемые термином «паркинсонизм», проявляются нарушением двигательных функций. Характеризуются

ся такими симптомами, как дрожание (тремор) конечностей, головы, повышение тонуса (ригидность) скелетных мышц и затруднение движений, семенящая походка, маскообразное лицо и др.

Патогенез заболевания заключается в повреждении подкоркового образования – черной субстанции, где снижается содержание дофамина и нарушается тормозная дофаминергическая передача импульсов. На этом фоне становятся преобладающими активирующие холинергические процессы в этих подкорковых структурах.

Лечение заболевания направлено либо на усиление дофаминергических процессов либо на блокирование холинергической импульсации.

Активаторы дофаминергических процессов. *Леводопа* является предшественником дофамина. Проникает через гематоэнцефалический барьер и под действием дофа-декарбоксилазы превращается в дофамин, восполняя его недостаток в ЦНС. Однако значительная часть ЛС превращается в дофамин в периферических тканях (печень, почки, кишечник) (рис. 21). Это снижает специфическое действие ЛС.

Нежелательные побочные эффекты: нарушение аппетита, тошнота, рвота, аритмия, психические расстройства и др. Для предупреждения этих явлений леводопу комбинируют с инги-

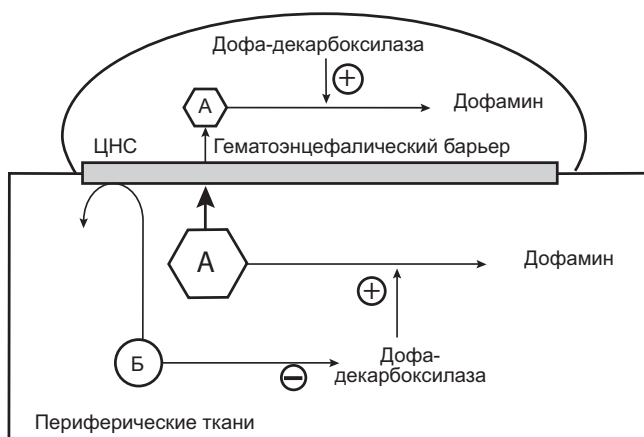


Рис. 21. Действие леводопы (А) и карбидопы (Б)

биторами периферической декарбоксилазы — *карбидопой* и *бенсеразидом*. Комбинации «*леводопа* + *карбидопа*» выпускаются в виде таблеток «*Наком*», «*Синемет*», «*Синдопа*», «*Мадонар*» и др.

Селегилин (*юмекс*) ингибирует моноаминоксидазу (МАО), инактивирующую дофамин и способствует повышению уровня дофамина в головном мозге за счет уменьшения его биотрансформации.

Бромокриптин (*парлодел*) — дофаминомиметик. Стимулируя центральные дофаминовые рецепторы, уменьшает симптомы паркинсонизма.

Амантадин (*мидантан*) ускоряет высвобождение дофамина из нейрональных депо и тормозит его обратный захват.

ЛС этой группы противопоказаны при выраженном атеросклерозе, гипертонической болезни острых и хронических заболеваниях печени и почек, при психозах и психоневрозах, беременности.

Блокаторы холинергических процессов. *Тригексифенидил* (*циклодол*, *паркопан*) оказывает центральное и периферическое холиноблокирующее действие, относится к М-, Н-холиноблокаторам. Центральное действие способствует устранению двигательных нарушений, связанных с изменениями в экстрапирамидной системе (рис. 22).

Нежелательные побочные эффекты: сухость во рту, нарушение зрения, тахикардия, возбуждение ЦНС (табл. 9).

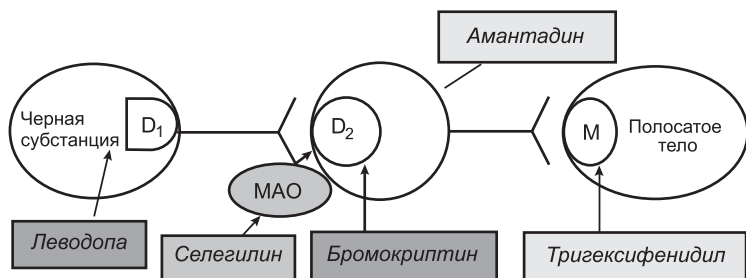


Рис. 22. Механизм действия противопаркинсонических средств:
D₁, D₂ — дофаминовые рецепторы; М-холинорецепторы

Таблица 9. Формы выпуска и способы применения ЛС

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Phenobarbitalum (Б)	Таблетки 0,05 и 0,1	По 1–2 таблетки за 1 ч до сна
Nitrazepamum (Б) (Radedorm)	Таблетки 0,005; 0,1	По 1 таблетке за 30 мин до сна
Flunitrazepamum (Б) (Rohypnolum)	Таблетки 0,001; 0,002	По 1 таблетке за 30 мин до сна
Triazolam (Halcionum)	Таблетки 0,000125; 0,00025	По 1 таблетке перед сном
«Reladormum»	Офиц. таблетки	По 1 таблетке перед сном
Zopiclonum (Imovanum)	Таблетки 0,0075	По 1 таблетке перед сном
Bromisovalum (Б)	Таблетки 0,3	По 2 таблетки перед сном
Phenitioium (Dipheninum) (Б)	Таблетки 0,117	По 1–3 таблетки 1–3 раза в сутки
Carbamazepinum (Finlepsinum, Tegretolum) (Б)	Таблетки 0,1; 0,2; 0,4	По 1–2 таблетки 1–3 раза в сутки во время или после еды
Clonazepamum (Anteplepsium) (Б)	Таблетки 0,001; 0,0025	По 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки
Magnesii valproas (Dipromalum)	Таблетки 0,2	По 1–2 таблетки 1–3 раза в сутки
Ethosuximidum (Suxilepum) (Б)	Капсулы 0,25	По 1–2 капсулы 3–4 раза в сутки во время еды
Levodopa (Caldopa, Dopaflexum) (Б)	Капсулы (таблетки) 0,25; 0,5	По 1–4 таблетки (капсулы) 3–4 раза в сутки или после еды
Trihexyphenidylum (Cyclodolum, Parcopanum)	Таблетки 0,002; 0,005	По 1–3 таблетки 3 раза в сутки
«Nacom», «Sinemet», «Syndopa»	Офиц. таблетки	По 1–2 таблетки 1–4 раза в сутки
Amantadinum (Midantanum) (Б)	Таблетки 0,1	По 1 таблетке 3 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте общую характеристику снотворных средств, их классификацию, особенности действия барбитуратов и производных бензодиазепина.

2. Укажите симптомы острого отравления снотворными средствами и помощь при отравлении.

3. Дайте характеристику противоэпилептических средств, опишите их применение, особенности назначения.

4. Перечислите основные противопаркинсонические средства, приведите классификацию, опишите фармакодинамику, применение.

5. С какой целью *леводопу* необходимо комбинировать с карбидопой?

Тесты для закрепления материала

1. Что характерно для последствий при применении снотворных средств?

- а) вялость;
- б) сонливость;
- в) возбуждение.

2. Какие явления могут развиваться при длительном применении барбитуратов?

- а) привыкание;
- б) лекарственная зависимость;
- в) экстрапирамидные расстройства.

3. Отметить противоэпилептические средства:

- а) циклодол;
- б) этосуксимид;
- в) дифенин;
- г) карбамазепин;
- д) леводопа;
- е) мидантан.

4. Указать средства для купирования эпилептического статуса:

- а) дифенин;
- б) карбамазепин;
- в) диазепам;
- г) тиопентал-натрий.

5. С чем связывают противопаркинсонический эффект леводопы при паркинсонизме?

- а) стимуляцией холинергических процессов в ЦНС;
- б) угнетение холинергических процессов в ЦНС;
- в) стимуляцией дофаминергических процессов в ЦНС.

6. Отметить противопаркинсонические средства:

- а) дифенин;
- б) мидантан;
- в) наком;
- г) карбамазепин;
- д) циклодол.

Анальгетики

Анальгетиками (от греч. *analges* — обезболенный) называют лекарственные вещества, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют чувство боли. Боль является симптомом многих заболеваний и различных повреждений.

Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами, которые получили название *ноцицепторы* (от лат. *posco* — повреждаю). Раздражителями могут быть механические и химические воздействия. Такие эндогенные вещества, как *гистамин*, *серотонин*, *брадикинин* и др., способны вызывать болевые ощущения, воздействуя на ноцицепторы. В настоящее время известно несколько типов и подтипов этих рецепторов.

В организме существуют также антиноцицептивная (противоболевая) система. Основными ее элементами являются опиоидные пептиды (энкефалины, эндорфины). Они взаимодействуют со специфическими *опиоидными* (опиатными) *рецепторами*, принимающими участие в проведении и восприятии боли. Опиоидные пептиды, высвобождающиеся как в головном, так и в спинном мозге вызывают анальгезию (обезболивание). Усиленный выброс эндогенных противоболевых пептидов отмечается при возникновении сильных болевых ощущений.

Анальгетики, в отличие от средств для наркоза, избирательно подавляют только болевую чувствительность и не нарушают сознания.

Анальгетики классифицируют на:

- 1) на опиоидные (*морфин, морфионг, омнопон, триперидин, фентанил, бупренорфин, пентазоцин, трамадол, буторфанол*);
- 2) неопиоидные: а) салицилаты (*кислота ацетилсалициловая*); б) производные пиразолона (*метамизол-натрий*); в) производные анилина (*ацетаминофен*).

Наркотические (опиоидные) анальгетики

В эту группу входят вещества центрального действия, способные избирательно подавлять чувство боли за счет влияния на ЦНС. Действие на другие виды чувствительности проявляется в меньшей степени.

Главным в механизме анальгетического действия этих ЛС является их взаимодействие с опиатными рецепторами ЦНС и периферических тканей, что приводит к активизации эндогенной антиноцицептивной системы и нарушению межнейронной передачи болевых импульсов на разных уровнях ЦНС. Опиоидные (наркотические) анальгетики воспроизводят эффект эндогенных опиоидных пептидов, активируя опиоидные рецепторы. При этом устраняют боль любого происхождения и изменяют эмоциональную окраску боли, подавляют чувство страха и ожидание боли.

Их действие сопровождается развитием эйфории (от греч. *eu* – хорошо, *phero* – переношу), седативного и снотворного эффекта, угнетением дыхательного центра. К опиоидным анальгетикам развивается психическая и физическая лекарственная зависимость, резкая отмена их вызывает абстинентный синдром.

Показаниями к применению опиоидных анальгетиков являются:

- тяжелые травмы и ожоги;
- послеоперационные боли;
- инфаркт миокарда;
- приступы почечной и печеночной колики, острый панкреатит;
- злокачественные неоперабельные опухоли;
- острый отек легких.

По характеру действия на опиатные рецепторы все опиоидные наркотические средства делятся на следующие группы:

а) агонисты, активирующие все типы опиоидных рецепторов (*морфин, омнопон, промедол, фентанил, трамадол*);

б) агонисты-антагонисты, активирующие одни типы опиатных рецепторов и блокирующие другие (*пентазоцин, буторфанол, бупренорфин*);

в) антагонисты, блокирующие все типы опиоидных рецепторов (*налоксон, налтрексон*).

Растительные наркотические анальгетики. Наибольшее распространение в медицинской практике получил алкалоид *морфин*. Его выделяют из опия (высушенного млечного сока мака снотворного). Выпускается в виде солей гидрохлорида и сульфата.

Морфин оказывает множество центральных эффектов. Он проявляет успокаивающее и снотворное действие, в терапевтических дозах вызывает сонливость. При введении морфина наблюдается сужение зрачков (миоз), что связано с возбуждением центра глазодвигательного нерва. Основным для морфина является болеутоляющий эффект.

Морфин сильно угнетает кашлевой центр и обладает выраженной противокашлевой активностью. При введении морфина всегда имеет место угнетение дыхания в той или иной степени. Оно проявляется в уменьшении частоты и глубины дыхания. Нередко (при передозировке) отмечается неправильный дыхательный ритм.

Морфин угнетает рвотный центр, однако в ряде случаев вызывает тошноту и рвоту, стимулируя триггерную хеморецепторную зону. Возбуждая центр блуждающих нервов, вызывает брадикардию.

Морфин оказывает также выраженное влияние на многие гладкомышечные органы, содержащие опиоидные рецепторы, повышая их тонус. Поэтому возможны запоры, спазм желчных протоков, затруднение мочеиспускания, бронхоспазм. Для купирования болей морфин следует комбинировать с миотропными спазмолитиками или М-холиноблокаторами (*атропин* и др.).

Морфин стимулирует высвобождение гистамина из тучных клеток, что приводит к расширению сосудов, снижению давления в малом круге кровообращения, поэтому он применяется при отеке легких.

Из желудочно-кишечного тракта морфин всасывается недостаточно хорошо, значительная его часть инактивируется в печени. Длительность анальгезирующего действия морфина — 4–6 ч. Вводят его парентерально (подкожно).

Оmnopон содержит смесь алкалоидов опия, из них 48–50% морфина, а также алкалоиды с миотропным спазмолитическим действием (*папаверин* и др.). Фармакодинамика опнопа аналогична таковой морфина, но он несколько слабее спазмирует гладкомышечные органы.

Морфилонг представляет собой 0,5% раствор морфина гидрохлорида в 30% растворе поливинилпирролидона, обладает пролонгированным действием. Болеутоляющий эффект длится 22–24 ч. Вводят его 1 раз в сутки внутримышечно.

Синтетические наркотические анальгетики. Помимо морфина и его производных, в медицинской практике широко применяются и синтетические ЛС.

Тримеперидин (промедол) – одно из распространенных ЛС, является производным *пиперидина*. По обезболивающему действию уступает морфину в 2–4 раза. Длительность анальгетического эффекта – 3–4 ч. Несколько меньше угнетает дыхательный центр, оказывает слабое спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов, расслабляет шейку матки, но повышает тонус и усиливает сократительную активность миометрия.

Фентанил по химическому строению сходен с *промедолом*. Обладает очень сильным (в 100–400 раз активнее морфина), но кратковременным (20–30 мин) болеутоляющим эффектом. Применяют главным образом для нейролептоанальгезии в сочетании с *дроперидолом* (комбинированное ЛС – *таламонал*). Нейролептанальгезия – общее обезболивание без исключения сознания. Используется для купирования острых болей при инфаркте миокарда и легких, почечных и печеночных коликах.

Бупренорфин (бупренекс, нопан) по анальгетической активности превосходит морфин в 20–30 раз и действует более продолжительно – 6–8 ч. Не угнетает дыхание и не вызывает зависимости.

Трамадол (трамал, синтрадон) является синтетическим анальгетиком смешанного типа действия (опиоидного + неопиоидного), неселективным агонистом опиатных рецепторов. Применяется при болевом синдроме сильной и средней интенсивности различной этиологии. Длительность болеутоляющего действия – 3–5 ч. В терапевтических дозах практически не угнетает дыхание и не вызывает лекарственной зависимости. Назначают больным старше 14 лет внутрь, ректально, парентерально.

Пентазоцин (фортрал, фортвин) — агонист-антагонист опиоидных рецепторов. Является слабым наркотическим анальгетиком, по анальгетической активности уступает морфину, в то же время в значительно меньшей степени угнетает дыхательный центр, вызывает запоры, менее опасен в отношении развития зависимости. Длительность действия — 3–4 ч.

Бупрофанол (морадол, стадол) по фармакологическим свойствам сходен с пентазоцином. Активнее морфина в 3–5 раз.

Налоксон — специфический антагонист опиоидных рецепторов, блокирует все типы этих рецепторов. Он устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов наркотических анальгетиков. Длительность действия — 2–4 ч. Применяется при отравлениях наркотическими анальгетиками.

Налтрексон в 2 раза активнее налоксона, действует более продолжительно — 24–48 ч. Используется в лечении опиоидных наркоманий.

Противопоказаны опиоидные анальгетики при угнетении дыхания, острых заболеваниях брюшной полости, черепно-мозговых травмах, детям до 2 лет, при повышенной чувствительности к лекарственным средствам.

Острое отравление опиоидными анальгетиками. Основными признаками интоксикации являются: спутанное сознание, поверхностное неправильное дыхание (по типу Чейна–Стокса), резко суженные зрачки, синюшность слизистых оболочек, гипотензия, потеря сознания. Смерть наступает в результате паралича дыхательного центра. Помощь заключается в повторных промываниях желудка *0,02% раствором калия перманганата*, согревании тела пострадавшего, использовании адсорбирующих средств и солевых слабительных. В качестве антагониста используют *наллоксон*, который устраняет все возникающие симптомы. Вводят аналептики, проводят искусственное дыхание.

Хроническое отравление опиоидными анальгетиками (наркомания) связано с лекарственной зависимостью, которая возникает в связи со способностью наркотических анальгетиков вызывать эйфорию. При длительном применении этих ЛС развивается привыкание, поэтому наркоманам для достижения эйфории необходимы более высокие дозы этих веществ. Резкое прекращение введения ЛС приводит к явлению абстиненции (лишения).

Лечение наркомании проводится в условиях стационара по специальным методикам.

Ненаркотические (неопиоидные) анальгетики

К ненаркотическим анальгетикам относятся ЛС различного химического строения, которые в отличие от опиоидных не вызывают эйфории, привыкания и лекарственной зависимости. Они оказывают болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Эти ЛС эффективны главным образом при болях воспалительного характера: головной, зубной, суставной, мышечной, невралгической, ревматической, но неактивны при травматических и других сильных болях.

Основные эффекты неопиоидных анальгетиков связаны с их способностью тормозить синтез простагландинов — веществ, обладающих высокой биологической активностью. Простагландины образуются из арахидоновой кислоты под влиянием фермента *циклооксигеназы* (ЦОГ). Известны два типа этого фермента: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 обеспечивает синтез простагландинов, которые выполняют регуляторную функцию во многих тканях организма (участвуют в регуляции кровообращения, функций желудочно-кишечного тракта, почек, матки и других органов). Под влиянием ЦОГ-2 при повреждении и воспалении образуются простагландины, которые стимулируют воспалительный процесс, повышают проницаемость сосудов, усиливают чувствительность болевых рецепторов (рис. 23).



Рис. 23. Схема образования простагландинов

Неопиоидные анальгетики, как правило, неизбирательно ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты этих ЛС связаны с угнетением ЦОГ-2, тогда как многочисленные нежелательные эффекты проявляются в связи с ингибированием ЦОГ-1 (гастротоксичность и др.) (рис. 24).

Неопиоидные анальгетики в основном подавляют слабую и умеренную боль, в происхождении которой главную роль играют простагландины. ЛС, угнетающие синтез простагландинов, ослабляют воспалительную реакцию. Следствием этого является их обезболивающее действие. Кроме того, они устраняют повышенную чувствительность болевых рецепторов, а в ЦНС — тормозят влияние простагландинов на проведение болевых импульсов.

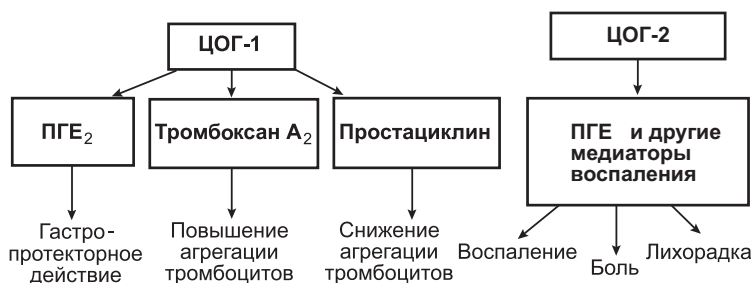


Рис. 24. Деление циклооксигеназы на подтипы

Жаропонижающий эффект неопиоидных анальгетиков проявляется в снижении повышенной температуры тела за счет усиления теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). При лихорадке повышается уровень простагландинов в головном мозге, которые влияют на центр терморегуляции. Неопиоидные анальгетики подавляют синтез и снижают уровень простагландинов в ЦНС. Они эффективны только при повышенной температуре (свыше 38,5 °С) и не влияют на нормальную температуру тела.

Производные салициловой кислоты. *Кислота ацетилсалициловая (аспирин)* – синтетическое ЛС, оказывающее болеутоляющее, противовоспалительное, жаропонижающее действие, а в малых дозах (75–325 мг/сут) тормозящее агрегацию тромбоцитов и применяемое для профилактики тромбообразований при сердечно-сосудистых заболеваниях. Сильнее ингибирует ЦОГ-1. Аспирин хорошо всасывается при приеме внутрь. Назначается самостоятельно или в сочетании с другими лекарственными средствами в виде комбинированных ЛС: «Цитрамон», «Кофицил», «Аскофен», «Томапирин», «Цитрапар», «Аскафл» и др., а также в виде растворимых таблеток, содержащих аскорбиновую кислоту – «Аспирин УПСА», «Аспирин-С», «Форталгин-С» и др. Выпускается инъекционная форма аспирина – *аспизол*. Из салицилатов используются также *натрия салицилат* и *салициламид*.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические расстройства, шум в ушах, ослабление слуха, аллергические реакции, кровотечения, бронхоспазм («аспириновая» астма). Вследствие нарушения синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и раздражающего действия салицилаты вызывают ее повреждение: изъязвления, геморрагии. У детей при вирусных инфекциях возможно развитие синдрома Рэя

с поражением головного мозга, печени. В этом случае их не рекомендуется назначать детям до 12 лет.

Таблетки ацетилсалициловой кислоты рекомендуется принимать после еды, размельчать перед употреблением и запивать большим количеством воды.

Производные пиразолона. *Метамизол-натрий (анальгин)* обладает противовоспалительным, жаропонижающим действием, но в большей степени проявляет болеутоляющий эффект. Хорошо растворяется в воде, поэтому часто используется и для парентерального введения. Входит в состав комбинированных ЛС «Темпалгин», «Пенталгин», «Бенальгин», «Копалгин», а также в сочетании со спазмолитиками в состав ЛС «Баралгетас», «Спазган», «Максиган», эффективных при спазматических болях.

Нежелательные побочные эффекты: угнетение кроветворения (агранулоцитоз), аллергические реакции, гастротоксичность. В процессе лечения необходим контроль анализа крови.

Производные анилина. *Ацетаминофен (парацетамол, панадол)* обладает болеутоляющим и жаропонижающим эффектом и почти не оказывает противовоспалительного действия. Применяют его в основном при головной боли, невралгии, травмах, лихорадке. Широко используется в педиатрии в виде сиропов и шипучих таблеток «Эффералган», «Тайленол», «Калпол», «Солтадеин», «Парацет» и др. ЛС практически не вызывают раздражения слизистой оболочки желудка. Возможно нарушение функции печени, почек. Антагонистом парацетамола является *ацетилцистеин*.

Ненаркотические анальгетики противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушении функции печени и почек, бронхоспазмах, нарушении кроветворения, беременности, лактации (табл. 10).

Таблица 10. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Morphini hydrochloridum (A)	Таблетки (капсулы) 0,01; 0,03; 0,06; 0,1 Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1 таблетке (капсуле) 2–3 раза в сутки Под кожу по 1 мл
Morphilongum (A)	Ампулы 0,5% раствор – 1 мл	В мышцу по 1 мл

1	2	3
Omnoponum (A)	Ампулы 1% и 2% раствор – 1 мл	Под кожу по 1 мл
Trimeperidinum (Promedolum) (A)	Таблетки 0,025 Ампулы 1% и 2% раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки при болях Под кожу (в вену) по 1–2 мл
Phentanylum (A)	Ампулы 0,005% раствор – 2,5 мл и 10 мл	В мышцу (в вену) по 1–2 мл
Tramadolum (Tramalum) (A)	Капсулы (таблетки) 0,05 Свечи 0,1 Ампулы 5% раствор – 1 мл, 2 мл	По 1 капсуле при болях 3–4 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 1–4 раза в сутки В мышцу (в вену) по 1–2 мл 2–3 раза в сутки
Naloxonum (A)	Ампулы 0,04% раствор – 1 мл	Под кожу (в мышцу, в вену) по 1–2 мл
Acidum acetylsalicylicum (Aspirinum)	Таблетки 0,25; 0,3; 0,325; 0,5	По 1–3 таблетки 3–4 раза в сутки после еды, тщательно измельчив. Запить большим количеством воды
Aspisolum (Б)	Флаконы 0,5 и 1,0	В мышцу (в вену) по 5 мл (предварительно растворить в 5 мл воды для инъекций)
Metamizolum – natrium (Analginum) (Б)	Таблетки 0,25; 0,5 Ампулы 25% и 50% раствор – 1 мл; 2 мл; 5 мл	По 1/2 таблетки 2–3 раза в сутки после еды В мышцу (в вену) по 1–2 мл 2–3 раза в сутки
«Baralgetas» (Б)	Офиц. таблетки Ампулы 2 мл и 5 мл	По 1 таблетке 2–4 раза в сутки В мышцу (в вену) по 2–5 мл 2–3 раза в сутки
«Rheopyrinum» (Pyrabutolum) (Б)	Офиц. драже	По 1–2 драже 3–4 раза в сутки после еды По 3–5 мл в мышцу (глубоко) 2–4 раза в сутки
Acetaminophenum (Paracetamolum) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,2; 0,25; 0,5 Свечи 0,125; 0,25; 0,3; 0,5 Суспензия 70, 100 и 250 мл	По 1–2 таблетки (капсулы) 2–4 раза в сутки после еды По 1 свече в прямую кишку до 4 раз в сутки Внутрь в зависимости от возраста до 4 раз в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Объясните фармакодинамику наркотических анальгетиков.
2. Объясните действие *морфина* на ЦНС, дыхание, ЖКТ.
3. Дайте сравнительную характеристику ЛС опиоидным анальгетикам, опишите особенности их действия.
4. Перечислите показания к применению анальгетиков, нежелательные побочные эффекты.
5. Назовите меры помощи при отравлении опиоидными анальгетиками.
6. В чем особенность действия *трамадола*?
7. Какие ЛС используются в лечении наркомании?

Тесты для закрепления материала

1. Указать характерные черты наркотических анальгетиков:

- а) устраняют боли, обусловленные воспалительным процессом;
- б) устраняют боли любого происхождения;
- в) способны вызывать эйфорию;
- г) увеличивают объем легочной вентиляции;
- д) оказывают противовоспалительное действие;
- е) вызывают лекарственную зависимость.

2. Какова средняя продолжительность анальгетического действия морфина?

- а) 20–30 мин;
- б) 4–5 ч;
- в) 8–10 ч.

3. Какие признаки характерны для острого отравления морфином?

- а) коматозное состояние;
- б) угнетение дыхания;
- в) сужение зрачков;
- г) потоотделение.

4. Отметить основные показания к применению наркотических анальгетиков:

- а) травматические боли;
- б) головная боль;
- в) боль при инфаркте миокарда;
- г) мышечные и суставные боли;
- д) послеоперационные боли.

5. Болеутоляющее действие опиоидных анальгетиков обусловлено:

- а) возбуждением опиоидных рецепторов;
- б) угнетением опиоидных рецепторов.

Психотропные средства

Психотропными называют вещества, которые оказывают действие на ЦНС и прежде всего на психическую деятельность человека. У здоровых людей процессы возбуждения и торможения в головном мозге находятся в равновесии. Эмоции, нервные перегрузки, стрессы могут привести к возникновению неврозов, проявляющихся в тревожности, истерических состояниях, нарушении поведения и др. Психические заболевания характеризуются более серьезными нарушениями психики (бредом, галлюцинациями, нарушениями памяти, мышления, изменениями личности). Психические заболевания могут протекать как с резким преобладанием процессов возбуждения (двигательное возбуждение, бред, галлюцинации), так и с чрезмерным угнетением этих процессов (подавленность, тоскливое настроение, нарушение мышления).

Открытие и внедрение в практику активных психотропных средств (50-е гг. XX в.) являются одним из наиболее крупных достижений медицины. ЛС этого профиля применяют не только в психиатрии, неврологии, но и в других отраслях медицины — терапии, анестезиологии, онкологии и др.

Нейролептики

Нейролептики подразделяются:

- 1) на производные фенотиазина (*хлорпромазин, трифлуоперазин, перфеназин, тиопроперазин*);
- 2) производные бутирофенона (*дроперидол, галоперидол*);
- 3) производные тиоксантена (*хлорпротиксен, зуклопентиксол, флупентиксол*);
- 4) «атипичные» нейролептики (*клозапин, тиоридазин, сульпирид*).

Нейролептики (от греч. *neuron* — нерв, *leptos* — нежный, тонкий) — это ЛС разного химического строения, характерной особенностью которых является *антипсихотическое* действие.

Оно проявляется в устранении бреда, галлюцинаций, психомоторного возбуждения, эмоциональной напряженности, двигательного беспокойства и т.д., которые являются основными симптомами шизофрении, психозов. Одновременно нейролептики способны устранять чувство страха, тревоги (*транквилизирующее действие*); повышенную возбудимость, раздражительность (*седативное действие*).

Нейролептики являются антагонистами дофаминовых рецепторов и блокируют их в головном мозге (мезолимбической системе), с чем и связан антипсихотический эффект. Особенностью является сочетание антипсихотического действия со способностью влиять на эмоциональную сферу.

Этим ЛС в различной степени присущи и другие фармакологические эффекты: *противорвотный* (за счет блокады дофаминовых рецепторов триггерной зоны рвотного центра), *гипотермический* (за счет блокады дофаминовых рецепторов в гипоталамусе), *гипотензивный* (за счет блокады β -адренорецепторов), *потенцирование* действия снотворных, анальгетических средств, средств для наркоза и других ЛС, угнетающих ЦНС.

Показания к применению нейролептиков достаточно широки. Кроме шизофрении (заболевание связано с повышенной активностью дофаминергической системы) и психозов, они используются при упорной рвоте, икоте, гипертонических кризах, для нейролептанальгезии, премедикации перед операцией и др.

Нейролептики, блокируя дофаминовые рецепторы, способствуют появлению экстрапирамидных расстройств (паркинсонизм, дискинезии), могут нарушать функцию печени, вызывать изменение картины крови, сухость во рту, запор, депрессию, заторможенность, гипотензию, коллапс, гинекомастию и аменорею, ухудшение остроты зрения, тахикардию.

Противопоказаны ЛС этой группы при поражении печени, почек, органов кроветворения, органических заболеваниях сердца, ЦНС, гипотензии.

Производные фенотиазина. *Хлорпромазин (аминазин)* – первый представитель фенотиазинов, внедренный в клиническую практику. Синтезирован в 1950 г. Первый опыт его успешного использования в лечении психиатрических больных приобретен в 1951–1952 гг. во Франции.

Оказывает сильное седативное действие, а также проявляет все другие эффекты, характерные для нейролептиков. Обладает

ет сильным противорвотным действием. Инъекции его болезненны из-за раздражающего действия. Применяют при шизофрении, психомоторном возбуждении, в сочетании с анальгетиками при упорных болях, во время премедикации и для усиления наркоза.

Побочное действие проявляется в анемии, агранулоцитозе, желтухе, паркинсонизме, падении АД, диспептических явлениях.

Трифлуоперазин (трифтазин, тразин) характеризуется более сильным антипсихотическим и менее выраженным седативным действием.

Перфеназин (этаперазин) является активным нейролептическим ЛС. Он значительно более активен, чем аминазин, по противорвотному и антипсихотическому действию, меньше потенцирует действие снотворных, наркотических и других веществ, угнетающих ЦНС. Переносится несколько лучше, чем аминазин.

Тиопроперазин (мажептил) оказывает сильное антипсихотическое и противорвотное действие, которое сочетается со стимулирующим эффектом, проявляющимся в двигательной гиперактивности

Производные бутирофенона. *Галоперидол (галопер, сенорм)* является эффективным нейролептиком. Оказывает седативное действие, потенцирует действие снотворных, анальгетиков, наркотиков. Обладает сильным противорвотным действием.

Дроперидол оказывает быстрое, сильное, но непродолжительное действие. Основное применение — в анестезиологической практике для нейролептанальгезии в сочетании с анальгетиком фентанилом.

Производные тиоксантена. *Хлорпротиксен (труксал)* обладает нейролептическим, седативным, антидепрессивным эффектами. Выражено противорвотное действие.

Флупентиксол (флюанксол), зуклопентиксол (клопиксол) проявляют эффекты, подобные хлорпротиксену.

Атипичные нейролептики — *клозапин (лепонекс), сульпирид (эглонил, бетамакс), тиоридазин (сонапакс)* и др. Эти препараты редко вызывают экстрапирамидные нарушения.

Нормотимические средства

Соли лития обладают способностью купировать острое маниакальное возбуждение у психически больных. ***Мания*** (от

греч. *mania* — безумие) — болезненно повышенное возбужденное состояние, одна из фаз маниакально-депрессивного психоза.

Для лечения и профилактики маний используются *лития карбонат* (*контемнол, микалит*) и *лития оксибутират*. Механизм их психотропного действия связан с влиянием на транспорт ионов натрия в нервных и мышечных клетках, что обеспечивает стабилизацию их мембраны (Li^+ замещает Na^+). Под влиянием лития снижается содержание в мозге норадреналина, серотонина, повышается чувствительность нейронов некоторых отделов мозга к дофамину.

При применении этих ЛС возможны диспептические расстройства, нарушение равновесия, тремор, жажда, зобогенный эффект, почечная недостаточность. Противопоказаны они при нарушении выделительной функции почек, щитовидной железы, декомпенсации сердечной деятельности, беременности.

Транквилизаторы (анксиолитики)

Транквилизаторы подразделяют:

- 1) на классические (*диазепам, феназепам, хлордиазепоксид, оксазепам, алпразолам, хлоразепат*);
- 2) дневные (*медазепам, тофизолам, мебикар*).

Название «транквилизаторы» происходит от лат. *tranquillo* — делать спокойным, безмятежным. Основным для этих ЛС является *транквилизирующий эффект*, который проявляется в уменьшении внутреннего напряжения, страха, тревоги, беспокойства. Они подавляют только отрицательные эмоции, при этом положительные даже активизируются. Для транквилизаторов характерны также *седативный, снотворный, миорелаксирующий и противосудорожный* эффекты. Они возбуждают специфические «бензодиазепиновые» рецепторы в коре и других отделах мозга, чем обеспечивается стимуляция ГАМК-ергических процессов и эффектов торможения. В отличие от нейролептиков большинство транквилизаторов не оказывают выраженного антипсихотического эффекта и не вызывают экстрапирамидных нарушений (табл. 11).

Транквилизаторы применяют при неврозах и невротических состояниях, бессоннице, беспокойстве, эпилептическом статусе, во время премедикации перед операцией, при гипертонической болезни, гипертонусе скелетных мышц, стрессовых ситуациях и др.

Таблица 11. Сравнительная характеристика транквилизаторов

Основные эффекты	ЛС					
	Феназепам	Диазепам	Хлорзепид	Оксазепам	Алпразолам	Медазепам
Транквилизирующий	++++	+++	+++	++	+++	++
Седативный	++++	++	+++	+	+	+
Снотворный	+++	++	++	+	+	—
Противосудорожный	+++	+++	++	+	+	—

Примечания. «+» — выражено; «++» — умеренно выражено; «+++» — сильно выражено; «—» — не отмечается.

Нежелательные побочные эффекты: сонливость, вялость, раздражительность, нарушения движений и реакции, тошнота, нарушение менструального цикла, аллергические реакции в виде сыпи на коже. При длительном применении возникает привыкание, лекарственная зависимость (психическая и физическая). Отменять их необходимо постепенно, во избежание «синдрома отмены». Часто тревога, депрессия, бессонница, тошнота, расстройство восприятия могут отмечаться на протяжении нескольких недель и даже месяцев после отмены бензодиазепинов.

Транквилизаторы нельзя назначать амбулаторно лицам, профессия которых требует особого внимания и быстрой реакции (водителям, летчикам и др.). Они противопоказаны при острых заболеваниях печени и почек, беременности. Во время приема этих ЛС необходимо воздерживаться от употребления спиртных напитков, так как они усиливают действие препаратов.

Диазепам (реланиум, седуксен, сибазон, валиум, реллум) обладает всеми вышеперечисленными эффектами транквилизаторов. Уменьшает чувство страха, тревоги, напряженности, способствует нормализации сна. Применяется при нервном возбуждении, беспокойстве, бессоннице, психоневрозах, для лечения синдрома абстиненции при алкоголизме и др. Ослабленным и пожилым людям транквилизаторы назначают в уменьшенных дозах.

Феназепам является высокоактивным транквилизатором. По силе анксиолитического действия превосходит другие транквилизаторы.

Хлордiazепоксид (хлорзепид, эленциум) — первый транквилизатор из группы бензодиазепинов. Фармакологические эффекты и показания к применению такие же, как у диазепамы.

Оксазепам (*нозепам, тазепам*) по строению и фармакологическим эффектам сходен с хлордиазепоксидом и диазепамом, однако оказывает менее резкое действие, менее токсичен.

Хлоразепат (*транксен*) — ЛС длительного действия с выраженным анксиолитическим эффектом.

Алпразолам (*ксанакс, кассапан, неурол*) обладает всеми свойствами транквилизаторов, а также отмечена антидепрессивная активность.

Среди транквилизаторов имеются вещества, не обладающие снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами, не притупляющие внимания и не нарушающие работоспособности. Эти ЛС получили название «дневные» или «малые» транквилизаторы. Их называют также психоседативными средствами. При приеме малых доз этих ЛС анксиолитическое действие сопровождается некоторой активацией поведения. Это результат «растормаживания» мозга в стрессовых ситуациях.

К ним относятся *тофизопам* (*грандаксин*), *медазепам* (*меzapам, рудотель*), *мебикар* (*адаптол*). Они оказывают умеренное транквилизирующее действие. Назначают больным с неврозами и неврозоподобными состояниями.

Седативные средства

Седативные средства классифицируют следующим образом:

- 1) растительные (*настойка валерианы, настойка пустырника, настойка пиона, седавит, ново-пассит, фитосед, персен*);
- 2) бромиды (*калия бромид, натрия бромид, бромкамфора*);
- 3) комбинированные (*корвалол, валокордин, валосердин, валоседан, кардолол, барбовал, адонис-бром*).

Седативные, или успокаивающие, средства (от лат. *sedatio* — успокоение) — вещества, устраняющие повышенную возбудимость, раздражительность. Они усиливают процессы торможения в коре головного мозга. В отличие от транквилизаторов, эти ЛС не устраняют чувства страха, тревоги, не обладают миорелаксирующим действием, не вызывают лекарственной зависимости. Снотворного действия они не оказывают, но облегчают наступление естественного сна, нормализуют и углубляют его и способны потенцировать действие типичных снотворных средств.

Седативные средства широко применяются для лечения легкой степени неврозов, неврастений, повышенной раздражительности, бессонницы и др.

Представителями седативных средств являются бромиды — *натрия бромид* и *калия бромид*. Они могут восстанавливать равновесие между процессами торможения и возбуждения, особенно при повышенной возбудимости ЦНС.

Из пищеварительного тракта соли брома всасываются хорошо. Выделяются в основном почками, а также потовыми и молочными железами. При длительном применении способны кумулировать и вызывать явление хронического отравления — «бромизма»: ослабление памяти, апатию, общую заторможенность, воспаление слизистых оболочек (кашель, насморк, конъюнктивит), кожную сыпь. В этих случаях препараты брома немедленно отменяют и назначают обильное питье, солевую диету (большие количества натрия хлорида), диуретики.

При серьезных неврозах применяют ЛС, содержащие бром: «*Бромкамфора*», «*Адонис-бром*».

Широко используют в качестве успокаивающих средств препараты, полученные из лекарственных растений и комбинированные ЛС. Они хорошо переносятся, редко вызывают серьезные побочные эффекты, что позволяет применять в повседневной амбулаторной практике.

Настойку и *экстракт валерианы*, *настойку пустырника*, *настойку пиона* назначают при нервном возбуждении, неврозах сердечно-сосудистой системы, часто с другими успокаивающими и сердечными средствами.

«*Корвалол*», «*Валокордин*», «*Валосердин*», «*Корвалдин*», «*Валоседан*», «*Кардолол*» — комплексные ЛС, содержащие фенобарбитал, а «*Ново-Пассит*», «*Фитосед*», «*Седавит*», «*Персен*», «*Санасон*» — комбинированные ЛС растительного происхождения, обладающие седативным, спазмолитическим эффектами (табл. 12).

Таблица 12. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Chlorpromazinum (Aminazinum) (Б)	Драже 0,025; 0,05 Ампулы 2,5% раствор — 1 мл, 2 мл и 10 мл	По 1–2 драже 1–3 раза в сутки после еды В мышцу по 1–5 мл на растворе новокаина
Perphenazinum (Aethaperazinum) (Б)	Таблетки (драже) 0,004; 0,006; 0,008 Ампулы, 5% раствор — 1 мл	По 1 таблетке (драже) 3–4 раза в сутки В мышцу по 1–2 мл

1	2	3
Trifluoperazinum (Triftazinum, Trazinum) (Б)	Таблетки 0,005; 0,01 Ампулы 0,2% и 0,5% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки В мышцу по 1 мл
Haloperidolum (Senorm) (Б)	Таблетки 0,0015; 0,005; 0,01 Ампулы 5% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 2–5 раз в сутки до еды В мышцу по 1 мл
Droperidolum (Б)	Ампулы 0,25% раствор – 2 мл, 5 мл и 10 мл	В мышцу (в вену) медлен- но 1–2 мл
Diazepamum (Rela- nium, Seduxenum, Sibazonum) (Б)	Таблетки (драже) 0,005; 0,01 Ампулы 0,5% раствор – 2 мл	По 1–3 драже 1–3 раза в сутки В мышцу 2–4 мл В вену медленно на рас- творе глюкозы
Chlordiazepoxidum (Chlozepidum, Elenium) (Б)	Таблетки (драже) 0,005; 0,01; 0,025	По 1 таблетке (драже) 1– 5 раз в сутки
Phenazepamum (Б)	Таблетки 0,0005; 0,001; 0,0025	По 1/2–1 таблетке 2–3 ра- за в сутки
Oxazepamum (Nozepamum, Tazepamum) (Б)	Таблетки 0,01; 0,015; 0,03	По 1/2–1 таблетке 2–3 ра- за в сутки
Mebicarum (Adaptolum) (Б)	Таблетки 0,3; 0,5	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки после еды
Tofizopamum (Grandaxinum) (Б)	Таблетки 0,05	По 1–2 таблетки 1–3 раза в сутки
Medazepamum (Mezepamum, Rudotelum) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,005; 0,01	По 1–2 таблетки 1–3 раза в сутки
T-ra Valerianae	Флаконы 15 мл; 30 мл	По 20–30 капель 3–4 раза в сутки
«Corvalolum» (Valocordinum) (Б)	Флаконы 15 мл; 20 мл; 25 мл	По 15–20 капель 2–3 раза в сутки
«Novo-Passitum»	Флаконы 100 мл Офиц. таблетки	По 1 чайной ложке 3 раза в сутки По 1 таблетке 3 раза в сутки
Lithii carbonas (Б)	Таблетки 0,25; 0,3; 0,4; 0,5	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки после еды
Lithii oxybutyras (Б)	Таблетки 0,5 Ампулы 20% раствор – 2 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки после еды В мышцу по 2–4 мл

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию психотропных средств.
2. Охарактеризуйте нейролептики, их фармакодинамику, разнообразие эффектов. Перечислите показания к применению, основные нежелательные побочные эффекты. Дайте классификацию нейролептиков.
3. Охарактеризуйте транквилизаторы, их отличие от нейролептиков и фармакодинамику.
4. В каких случаях применяют транквилизаторы?
5. В чем заключается деление транквилизаторов на «классические» и «дневные», их отличие, особенности назначения, нежелательные побочные эффекты.
6. В чем заключаются особенности действия и применения солей лития (нормотимических средств).
7. Дайте общую характеристику седативных средств, особенности их действия, применение.

Тесты для закрепления материала

1. Отметить эффекты, характерные для аминазина:

- а) транквилизирующий;
- б) противорвотный;
- в) гипотензивный;
- г) потенцирование действия анальгетиков.

2. Какие ЛС относятся к нейролептикам?

- а) диазепам;
- б) галоперидол;
- в) трифтазин;
- г) элениум;
- д) мебикар.

3. Отметить действие, характерное для транквилизаторов:

- а) успокаивающее;
- б) возбуждающее;
- в) антипсихотическое;
- г) повышающее тонус скелетных мышц;
- д) расслабляющее скелетные мышцы.

4. Указать «дневные» транквилизаторы:

- а) реланиум;
- б) грандаксин;

- в) транксен;
- г) мебикар;
- д) оксазепам.

5. Отметить показания к применению седативных средств:

- а) психозы;
- б) неврозы;
- в) эмоциональное напряжение;
- г) неврастения.

6. Указать основной нежелательный побочный эффект транквилизаторов:

- а) бессонница;
- б) сонливость;
- в) лекарственная зависимость;
- г) нарушение функции почек и печени.

Лекарственные средства, возбуждающие ЦНС

Антидепрессанты

Антидепрессанты классифицируют следующим образом:

- 1) ингибиторы обратного захвата моноаминов (*амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин, флуоксетин*);
- 2) ингибиторы МАО (*ниаламид, моклобемид, гелариум, психотонин, негрустин*).

Антидепрессанты (тимолептики) (от греч. *thymos* – душа) – вещества, применяемые для лечения депрессий. Они способны «исправлять» патологические изменения настроения, возвращать интерес к жизни.

Колебания настроения бывают в жизни каждого человека, но с исчезновением причины или вследствие самоконтроля они сглаживаются. Если же внешние причины слишком значительны и действуют длительно, подавленность настроения становится прочной и переходит в депрессию. Это большая группа *экзогенных депрессий*, в основе которых могут лежать тяжелые психические травмы, тяжелые соматические заболевания, глубокое умственное и психическое утомление и т.д. Другую группу составляют *эндогенные депрессии*: депрессивные компоненты психических болезней (шизофрении, маниакально-депрессивного психоза и др.), посттравматические, старческие и т.п.

Различают также *ажитированные депрессии* — преобладание тревожного возбуждения, *ипохондрические* — преобладание глубокой угнетенности, подавленности, апатии, тоски, неуверенности и безнадежности.

Развитие депрессии связано со снижением активности *норадреналина* и *серотонина* в головном мозге.

ЛС с антидепрессивным действием отличаются друг от друга химическим строением, механизмом действия и нежелательными побочными эффектами. Наиболее общим свойством антидепрессантов является вмешательство в обмен и функцию основных медиаторов мозга, причастных к формированию настроения, — *серотонина* и *норадреналина*.

Большинство антидепрессантов угнетают обратный захват норадреналина и (или) серотонина пресинаптическими нервными окончаниями. Таким действием обладают **трициклические антидепрессанты**, имеющие в своей основе циклическую структуру. Их основной эффект — *тимолептический* — улучшение настроения (рис. 25).

Амитриптилин (триптизол) оказывает сильное тимолептическое действие, сочетающееся с выраженным седативным. Обладает значительной холинолитической активностью. Применяют главным образом при ажитированных депрессиях, он

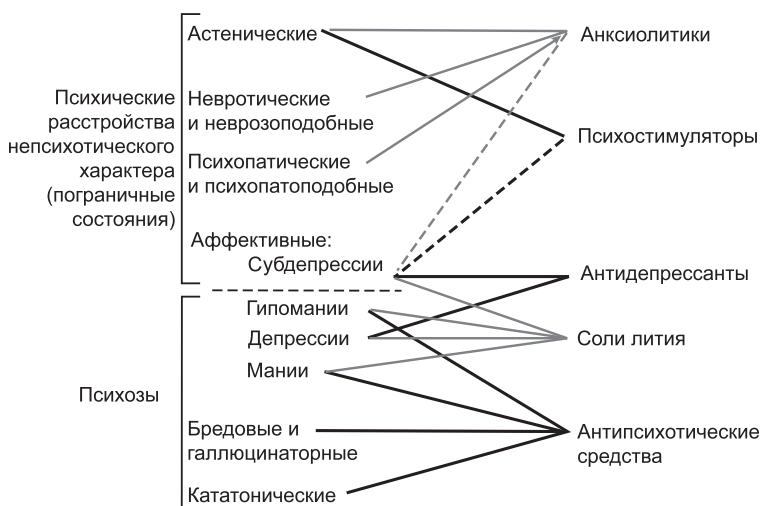


Рис. 25. Основная направленность действия психотропных средств

является активным антидепрессивным средством. Лечебный эффект его проявляется спустя 10–14 дней от начала приема.

Нежелательные побочные эффекты: сухость во рту, нарушение зрения, запор, задержка мочеиспускания, тахикардия.

Противопоказано ЛС при острых заболеваниях почек, печени, органов кровотока, при сахарном диабете, нарушениях проводимости сердца, глаукоме и др.

Имипрамин (имизин) в отличие от amitриптилина оказывает антидепрессивное действие с сопутствующим психостимулирующим эффектом. Обладает также холинолитическим действием. Назначают при депрессивных состояниях различной этиологии. При его применении уменьшается тоска, улучшается настроение, появляется бодрость, повышается психический и общий тонус организма.

Кломипрамин (кломинал, анафранил) оказывает выраженное тимолептическое действие, обладает адренолитическим и антигистаминным эффектом. Проявляет нормализующее действие на ЦНС.

Флуоксетин (флуоксикар) способствует улучшению настроения, не вызывает седативного эффекта.

Мапротилин (ладисан) уменьшает чувство страха и возбуждения, повышает настроение.

Антидепрессанты применяются также в комплексном лечении энуреза, панических расстройств, нервной анорексии, булимии (постоянное ощущение голода).

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) угнетают ее активность и способствуют накоплению серотонина и норадреналина в мозговой ткани в значительных количествах. Большинство ЛС этой группы блокируют МАО необратимо.

Нежелательные побочные эффекты: головокружение, поражение печени (гепатит), судороги. При комбинированном применении с адреналином или продуктами, содержащими тирамин (сыр, мясо, вино, пиво), ингибиторы МАО могут вызывать развитие стойкой артериальной гипертензии («тираминовый», или «сырный», синдром). Обычно принятый с пищей тирамин метаболизируется МАО в стенках кишечника и в печени, но при угнетении этого фермента, всасывается в кровь и стимулирует высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний. Ингибиторы МАО подавляют также метаболизм барбитуратов, анальгетиков, алкоголя за счет угнетения митохондриальных ферментов печени.

Эти ЛС противопоказаны при заболеваниях печени, почек, нарушении мозгового кровообращения, психическом возбуждении.

Ниаламид (нуредаль) применяется наиболее часто. Обладает небольшой антидепрессивной активностью, но токсическое влияние на печень и другие побочные эффекты выражены в меньшей степени. Он проявляет психостимулирующее действие.

Моклобемид (аурорикс) наряду с антидепрессивным оказывает активирующее действие, повышает психическую и двигательную активность. Применяют при депрессиях с вялостью, апатией и заторможенностью.

К ингибиторам МАО относятся также препараты зверобоя — *гиперикум, гелариум, психотонин, негрустин*, обладающие седативным эффектом.

Психостимуляторы

Психостимуляторы (мезокарб, меридил, сиднокарб, кофеин-натрия бензоат) возбуждают ЦНС, повышают умственную и физическую работоспособность, уменьшают усталость, временно снижают потребность во сне, подавляют чувство голода и жажды. Возбуждающий эффект психостимуляторов объясняют их способностью высвободить из пресинаптических окончаний норадреналин и дофамин, которые стимулируют соответствующие рецепторы в ЦНС.

Эти ЛС применяют при астенических состояниях, повышенной утомляемости, депрессиях, после перенесенных травм, тяжелых инфекций. Эффект наступает быстро и при однократном приеме. Подъем физической и умственной работоспособности обеспечивается за счет использования резервных возможностей организма, поэтому длительное применение данных ЛС приводит к истощению нервно-психического и физического потенциала человека. Длительный прием психостимуляторов может вызывать лекарственную зависимость (в основном психическую).

Нежелательные побочные эффекты: повышение АД, бессонница, аритмия. ЛС должны назначаться с осторожностью, кратковременно и по строгим медицинским показаниям.

ЛС этой группы противопоказаны при выраженной гипертензии, атеросклерозе, тахикардии, в старческом возрасте.

Наиболее используемыми лекарственными средствами являются *мезокарб (сиднокарб)*, *меридил (центедрин)*, *кофеин*. Они обладают также в определенной степени аналептическими свойствами (см. «Аналептики»).

Ноотропные средства

Ноотропные средства (*аминалон, пикамилон, пиритинол, пантогам, фенибут, пирацетам, прамирацетам, кислота аминокусная, холина альфосцерат, мексидол*) стимулируют обменные и энергетические процессы в головном мозге, облегчают передачу нервных импульсов, передачу информации между полушариями головного мозга, улучшают кровоснабжение мозга, повышают его устойчивость к гипоксии, оказывают благоприятное влияние на обучение и память при их нарушении.

По химической структуре ЛС этой группы являются аналогами или производными гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК – тормозной медиатор ЦНС и стимулятор процессов метаболизма), усиливают ГАМК-ергические процессы в мозге и восстанавливают пораженные нервные клетки.

На высшую нервную деятельность, психику и эмоции здоровых людей практически не влияют. Они считаются средствами метаболической терапии.

Ноотропы широко применяются в неврологии, психиатрии, гериатрии, педиатрии при различных поражениях головного мозга с расстройством памяти, энцефалопатиях, нарушениях мозгового кровообращения, травмах головного мозга, инсульте, детском церебральном параличе, умственной отсталости детей, болезни Альцгеймера, гипоксии мозга и др. Оказывают лечебный эффект при длительном применении, малотоксичны, хорошо переносятся.

Нежелательные побочные эффекты: иногда отмечаются диспептические расстройства, нарушение сна.

Пирацетам (ноотропил, ноотропидил, луцетам, мемотропил) является циклическим производным ГАМК. Применяют при различных заболеваниях нервной системы, особенно связанных с сосудистыми заболеваниями и нарушениями обменных процессов мозга, нарушениях памяти, внимания, речи и др. Используют длительно – от одного до нескольких месяцев. Входит в состав комбинированных ЛС «Фезам», «Пирацезин»,

«Циннотропил». Аналогичным действием обладает *прамирацетам (прамистар)*.

Аминалон (гаммалон) является производным ГАМК, способствует улучшению динамики нервных процессов в головном мозге, повышает мозговой кровоток. Обладает небольшой противосудорожной активностью. Применяется аналогично пирацетаму.

Пикамилон представляет собой сочетание ГАМК и никотиновой кислоты. Обладает ноотропным и сосудорасширяющим действием. Назначается при вегетососудистой дистонии, нарушениях мозгового кровообращения.

Пантогам имеет в структуре остаток ГАМК, соединенный с пантотеновой кислотой. Применяют у детей при умственной недостаточности, олигофрении, при задержке развития речи, эпилепсии. Возможны аллергические реакции (ринит, кожная сыпь).

Пиритинол (пиридитол, энцефабол, энербол) в структуре содержит две молекулы витамина В₆ (*пиридоксина*). Обладает ноотропным, антидепрессивным, седативным действием.

Нежелательные побочные эффекты: головная боль, бессонница, раздражительность.

Фенибут (ноофен) является производным ГАМК. Обладает ноотропной, транквилизирующей, снотворной активностью.

Кислота аминокусная (глицин, гROMEЦИН) является заменимой аминокислотой, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное действие.

Мексидол улучшает мозговой метаболизм, кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови. Применяется при инсульте, инфаркте мозга, энцефалопатиях.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, сухость во рту.

Холина альфосцерат (глиатилин) способствует синтезу БАВ в головном мозге.

Общетонизирующие средства

Общетонизирующие средства (*настойка женьшеня, биоженьшень, жидкий экстракт элеутерококка, жидкий экстракт родиолы, настойка аралии, пантокрин*) оказывают возбуждающее действие на ЦНС, повышают умственную и физическую работоспособность, общий тонус организма, стимулируют дыхание и сердечно-сосудистую деятельность, работу эндокринных желез, повышают общую неспецифическую реактивность организма (адаптогенное действие). Избирательностью

действия не обладают, используются в качестве средств поддерживающей терапии.

Применяют адаптогены при повышенной утомляемости, перенапряжении, сонливости, гипотензии, после перенесенных операций, инфекционных заболеваний, астенических состояниях, повышенных психических и физических нагрузках, сахарном диабете, ослаблении половой функции.

С этой целью используются ЛС растительного происхождения: *жидкий экстракт элеутерококка, настойка женьшеня, жидкий экстракт родиолы, настойка аралии, пантокрин* и др.

Нежелательные побочные эффекты: бессонница, аллергические реакции.

Аналептики («оживляющие» средства)

Аналептики (кофеин-натрия бензоат, масляный раствор камфоры, сульфокамфокаин, этимизол, никетамид, бемеград) в терапевтических дозах возбуждают дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. В более высоких дозах они стимулируют и другие отделы ЦНС. Возбуждение дыхания и улучшение кровообращения особенно выражены, если эти центры находятся в угнетенном состоянии. В очень больших дозах analeптики вызывают судороги.

Их начинают при отравлениях снотворными, наркотиками, спиртом, угнетении дыхания после наркоза, асфиксии новорожденных, остановке дыхания во время операции и др.

Кофеин — алкалоид, содержащийся в листьях чая, семенах кофе. Чаще применяется в виде кофеина-натрия бензоата. ЛС обладает analeптическими и психостимулирующими свойствами. Оказывает прямое действие на кору головного мозга, повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает сонливость и усталость. Стимулирует дыхание и кровообращение, возбуждает дыхательный центр. Оказывает прямое стимулирующее влияние на сердце и увеличивает частоту и силу сердечных сокращений. Расширяет сосуды скелетных мышц, мозга, сердца, почек, сужает сосуды органов брюшной полости, усиливает диурез, понижает агрегацию тромбоцитов, стимулирует секрецию желез желудка.

Применяется при переутомлении, для стимуляции психической деятельности, при гипотензии, угнетении дыхания и нарушении кровообращения, шоке, коллапсе, отравлениях, мигрени, энурезе у детей. Входит в состав таблеток *«Аскофен»*, *«Параскофен»*, *«Цитрамон»*, *«Кофицил»* и др.

Нежелательные побочные эффекты: бессонница, возбуждение, гипертензия, судороги. Противопоказан при повышенной возбудимости, бессоннице, глаукоме, органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в старческом возрасте.

Камфора — кристаллический порошок с характерным запахом и горьким охлаждающим вкусом. Получают из камфорного дерева, пихтового масла и синтетическим путем. Оказывает местное раздражающее и антисептическое действие в виде камфорного масла, камфорного спирта, камфорной мази при воспалительных процессах, ревматизме, радикулитах и т.д. При введении под кожу масляного раствора камфоры проявляются аналептические свойства, стимулируются дыхательный и сосудодвигательный центры, расширяются сосуды головного мозга, наблюдаются кардиотоническое противовоспалительное, потогонное, отхаркивающее действие (выделяется через дыхательные пути).

Применяется при сердечной недостаточности, коллапсе, угнетении дыхания. После введения ЛС под кожу возможны образование инфильтрата, аллергические реакции. Камфора противопоказана при эпилепсии и склонности к судорогам.

Сульфокамфокаин — комплексное соединение сульфокамфорной кислоты и новокаина, растворимое в воде. По действию близок к камфоре, но в связи с растворимостью быстро всасывается при подкожном и внутримышечном введении, не вызывает инфильтратов и может вводиться внутривенно.

Этимизол — синтетическое вещество, мало растворимое в воде. Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный центр, в меньшей степени — на сосудодвигательный. Обладает ноотропными свойствами, снижает потребность мозга в кислороде, улучшает краткосрочную память и умственную работоспособность, проявляет противовоспалительное и противоаллергическое действие.

Применяют при отравлениях наркотиками, анальгетиками (особенно морфином), при асфиксии новорожденных, после наркоза, а также при заболеваниях воспалительного характера (артрит, полиартрит и др.), бронхиальной астме. ЛС не следует назначать больным с двигательным и психическим возбуждением.

Никетамид (кордиамин) — 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты. Стимулирует ЦНС, но отличается меньшей аналептической активностью. Применяют при расстройствах кровообращения, коллапсе, асфиксии новорожденных, шоковых состояниях. Назначают внутрь и парентерально (табл. 13).

Таблица 13. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Nialamidum (Nuredalum) (Б)	Таблетки 0,025	По 1–3 таблетки 2–3 раза в сутки после еды
Amitriptylinum (Triptizolum) (Б)	Таблетки (драже) 0,01; 0,025; 0,05 Ампулы 2,5% раствор – 2 мл	По 1–2 таблетки (драже) 3–4 раза в сутки В мышцу 2–4 мл
Imipraminum (Imizinum) (Б)	Таблетки 0,025 Драже 0,01; 0,02 Ампулы 1,25% раствор – 2 мл	По 1–2 таблетки (драже) 1–4 раза в сутки В мышцу по 2 мл
Mesocarbium (Sydnocarbium) (А)	Таблетки 0,005; 0,01	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Pyracetamum (Nootropilum) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,2; 0,4; 0,8; 0,12 Ампулы 20% раствор – 5 мл	По 1 таблетке (капсуле) 3–4 раза в сутки после еды
Pantogamum	Таблетки 0,25; 0,5	По 1–2 таблетки 4–6 раз в сутки
Aminalonum (Gammalonum)	Таблетки (драже) 0,25	По 2–4 таблетки (драже) 3 раза в сутки
Phenibutum	Таблетки 0,25	По 1–3 таблетки 3 раза в сутки
«Phezamum»	Офиц. капсулы	По 1–2 капсулы 3 раза в сутки
T-ra Ginsengi	Флаконы 50 мл	По 15–25 капель 3 раза в сутки
Extr. Eleuthero- cocci fluidum	Флаконы 50 мл	По 15–25 капель 3 раза в сутки
Mexidolum	Ампулы 5% раствор – 2 мл Таблетки 0,125	Внутривенно капельно По 1 таблетке 3 раза в день
Coffeinum natrii benzoas (Б)	Таблетки 0,1; 0,2 Ампулы 10% и 20% раст- вор – 1 мл и 2 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки Под кожу 1–2 мл

1	2	3
Sol. Camphorae oleosa	Ампулы 20% масляный раствор – 1 мл и 2 мл	По кожу 1–5 мл
Sulfocamphopocainum	Ампулы 10% раствор – 2 мл	Под кожу (в мышцу) по 2 мл
Aethimizolum (Б)	Таблетки 0,1 Ампулы 1,5% раствор – 3 мл	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки По кожу (в мышцу) 2–3 мл, в вену медленно 4–5 мл

Контрольные вопросы и задания

1. Каким действием обладают антидепрессанты? Опишите их фармакодинамику, дайте классификацию антидепрессантов, укажите нежелательные побочные эффекты.

2. Каковы особенности применения антидепрессантов при разных видах депрессии?

3. Дайте общую характеристику психостимуляторов. Каково их влияние на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, аппетит?

4. Каковы особенности применения психостимуляторов, нежелательные побочные эффекты?

5. Какое действие оказывают аналептики на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, дыхание и артериальное давление?

6. Каковы особенности применения аналептиков, показания к применению? Укажите способы их введения.

7. Каков механизм действия и показания к применению ноотропов?

Тесты для закрепления материала

1. Отметить ЛС из группы антидепрессантов:

- а) пирацетам;
- б) имизин;
- в) аминазин;
- г) ниаламид;
- д) валокордин.

2. Указать нежелательные побочные эффекты психостимуляторов:

- а) сонливость;
- б) бессонница;
- в) лекарственная зависимость;

- г) гипотензия;
- д) гипертензия.

3. Отметить показания к применению ноотропов:

- а) инсульт;
- б) психозы;
- в) неврозы;
- г) деменция;
- д) шизофрения.

4. Отметить основное действие аналептиков:

- а) угнетение дыхания;
- б) возбуждение дыхания;
- в) снижение АД;
- г) повышение АД.

5. В каких случаях показано применение масляного раствора камфоры?

- а) профилактика пролежней;
- б) коллапс;
- в) угнетение дыхания;
- г) суставные и мышечные боли.

6. Указать психотропные средства, вызывающие лекарственную зависимость:

- а) антидепрессанты;
- б) ноотропы;
- в) транквилизаторы;
- г) психостимуляторы.

Глава 7. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания

К группе ЛС, используемых для регуляции внешнего дыхания, относятся препараты, которые оказывают влияние на тонус дыхательного центра, просвет верхних дыхательных путей, обмен газов в альвеолах, что способствует поддержанию постоянства внутренней среды организма (гомеостаза).

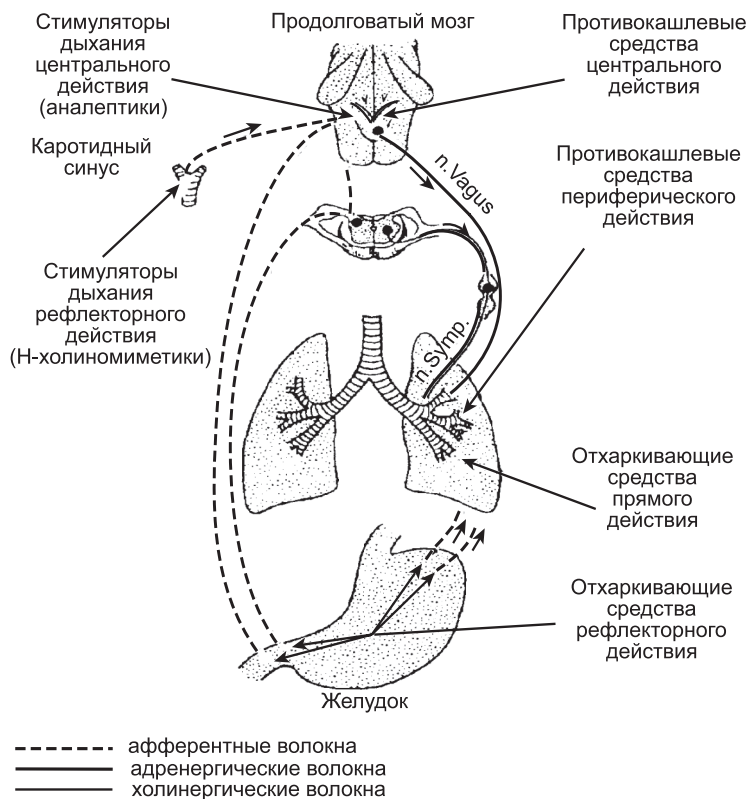


Рис. 26. Направленность действия ЛС, влияющих на органы дыхания

Заболевания органов дыхания могут быть связаны с нарушением функции дыхательного центра, железистого аппарата бронхов, изменением (сужением) просвета бронхов и с другими причинами (рис. 26).

Стимуляторы дыхания

Стимуляторы дыхания подразделяют:

- 1) на прямого действия (аналептики);
- 2) рефлекторного действия (Н-холиномиметики, *раствор аммиака*);
- 3) смешанного действия (*карбоген*).

Дыхание регулируется дыхательным центром, расположенным в продолговатом мозге. Активность дыхательного центра зависит от содержания в крови углекислого газа, который стимулирует дыхательный центр прямо и рефлекторно, возбуждая рецепторы синокаротидной зоны. Остановка дыхания может произойти в результате механической закупорки дыхательных путей (попадание инородных тел, спазм голосовой щели и др.), расслабления дыхательных мышц под действием миорелаксантов, резкого угнетения дыхательного центра при различных отравлениях и др.

Лекарственные средства-стимуляторы возбуждают дыхательный центр прямо или рефлекторно.

К веществам, оказывающим на дыхательный центр прямое действие, относятся аналептики — *кофеин, кордиамин, бемегрид, этимизол, сульфокамфокаин* и др. (см. «Аналептики»). Стимулирующее влияние на дыхательный центр проявляется в увеличении минутного объема и частоты дыхания.

Эти препараты применяются при угнетении дыхательного центра, связанном с острым отравлением снотворными средствами, наркотическими анальгетиками, средствами для наркоза, спиртом этиловым и др.

К веществам, которые стимулируют дыхательный центр рефлекторно, относятся Н-холиномиметики — *цититон, лобелин* (см. «Холиномиметические средства»). Эти ЛС возбуждают дыхательный центр только в том случае, когда не нарушена его рефлекторная возбудимость (при асфиксии новорожденных, отравлении угарным газом, электротравмах и др.). Они неэффективны, если дыхательный центр заблокирован (угнетен).

Противокашлевые средства

Противокашлевые средства бывают:

1) центрального действия: а) наркотические (*кодеин, этилморфин, фолкодин*); б) ненаркотические (*глауцин, окселадин, декстрометорфан, бутамират*);

2) периферического действия (*преноксдиазин, ацетиламинонитропропоксибензен*).

Кашель — защитная реакция организма, цель которой — освободить дыхательные пути от раздражающих веществ, попавших туда извне или в результате болезни, улучшить проходимость дыхательных путей.

Кашлевый рефлекс возникает в ответ на раздражение дыхательных путей при участии кашлевого центра в продолговатом мозге.

Кашель часто возникает при воспалении дыхательных путей и легких, аллергических реакциях, обструкции дыхательных путей и др., при этом он нарушает сон и изнуряет больных.

Различают продуктивный (сопровождающийся отделением мокроты) и непродуктивный (сухой) кашель. Противокашлевая терапия необходима при непродуктивном кашле, а также при густой мокроте, при интенсивном изнуряющем кашле, кашле курильщиков и др. Сухой кашель нужно подавлять, если его нельзя перевести во влажный. В то же время полное подавление кашля нежелательно, так как при этом страдает дренаж бронхов.

Противокашлевые средства делятся на вещества центрального и периферического действия.

Противокашлевые средства центрального действия. Эти ЛС прямо угнетают кашлевый центр.

Кодеин (метилморфин) является алкалоидом опия. Обладает выраженной противокашлевой активностью, оказывает слабое болеутоляющее действие. Выпускается также в виде *кодеина фосфата*.

Применяют главным образом для успокоения кашля. Входит в состав таблеток «*Кодтерпин*», «*Кодтермонс*». В сочетании с ненаркотическими анальгетиками, кофеином, фенobarбиталом («*Пенталгин*», «*Седалгин*» и др.) применяется при головных болях, невралгиях и т.п.

Нежелательные побочные эффекты: вызывает лекарственную зависимость, угнетает дыхательный центр, уменьшает дыхательный объем, повышает тонус бронхов, сфинктеров, вызывает обстипацию (запор). Противопоказан при дыхательной недостаточности и детям грудного возраста.

Декстраметорфан (туссал, эфидекс) является производным морфина без анальгетического действия. Обладает выраженным противокашлевым действием.

Глауцина гидрохлорид (глауент) является алкалоидом мацка желтого. В отличие от кодеина не угнетает дыхания, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости. Относится к ненаркотическим противокашлевым средствам. Применяют при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей.

Нежелательные побочные эффекты: в отдельных случаях могут наблюдаться умеренное гипотензивное действие, головокружение, тошнота. Противопоказан при пониженном АД.

Бутамират (синекод, панатус) оказывает противокашлевое, бронхорасширяющее, отхаркивающее и противовоспалительное действие. Назначают при остром и хроническом кашле.

Окселадин (накселадин, тусупрекс) оказывает центральное противокашлевое действие. В терапевтических дозах не угнетает дыхательный центр, не вызывает лекарственной зависимости. Применяется при кашле различного генеза.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, рвота, сонливость. Противопоказан при бронхиальной астме, кашле с трудно отделяемой мокротой. Детям назначают в исключительных случаях и только при сухом кашле.

Противокашлевые средства периферического действия. *Преноксдиазин (либексин)* — синтетическое противокашлевое ЛС. Понижает чувствительность рецепторов дыхательных путей. По противокашлевой активности примерно равен кодеину, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости. Либексин обладает местноанестезирующей активностью. Применяют при катарах верхних дыхательных путей, острых и хронических бронхитах, бронхиальной астме и др. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая во избежание анестезии.

Ацетиламинонитропропоксибензен (фалиминт) — таблетки для рассасывания в полости рта. Оказывает противовоспалительное, болеутоляющее, местноанестезирующее, противокашлевое действие. Применяют при сухом кашле, ларингитах, фарингитах.

Отхаркивающие и муколитические средства

Отхаркивающие средства бывают:

1) резорбтивного действия (*трава чабреца, трава душицы, почки сосны, побеги багульника, листья подорожника, корень и трава алтея, листья мать-и-мачехи, калия и натрия йодид*);

2) рефлекторного действия (*корень солодки, трава термопсиса, трава плюща, трава фиалки, гвайфенезин, терпингидрат*).

К **муколитическим средствам** относятся *ацетилицистеин, карбоцистеин, флуимуцил, бромгексин, амброксол*.

Отхаркивающие средства широко применяют для удаления мокроты из легочных путей при различных патологических процессах.

Механизм их действия основан на удалении секрета из дыхательных путей за счет снижения его вязкости при увеличе-

нии объема, а также усиления секреции слизи за счет рефлекторного раздражения желез слизистой бронхов.

Муколитические средства (от лат. *tucus* — слизь) оказывают влияние непосредственно на слизистую оболочку бронхов и секрет, способствуют разжижению мокроты и более легкому ее отделению (они снижают вязкость мокроты и улучшают ее скольжение по дыхательным путям). Применяются эти ЛС в комплексном лечении бронхолегочных заболеваний и синдрома бронхиальной обструкции.

Ацетилцистеин (АЦЦ, *мукогельмин, ваден, ацецекс*) является производным цистеина. Способствует деполимеризации белковых компонентов мокроты, разжижает и увеличивает ее объем, обладает противовоспалительным действием, также разжижает гной. Применяют ацетилцистеин при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты с присоединением гнойной инфекции, часто в детской практике, а также при бронхиальной астме. Вводят ЛС в виде ингаляций и интритрахеально, в детской практике — в мышцу, а также в форме сиропов, гранул для приема внутрь. Ацетилцистеин обычно хорошо переносится. С осторожностью следует назначать лицам, склонным к бронхоспазму (одновременно целесообразно принимать бронхолитические ЛС).

Из производных цистеина широко применяется *карбоцистеин* (*мукозол, флюдитек*), *п-ацетилцистеин* (*флуимуцил*). Они оказывают действие, аналогичное ацетилцистеину.

Бромгексин (*флегамин, бисольвон, солвин, бронхогекс*) — синтетическое ЛС. Оказывает муколитическое (разрушает мукополисахаридные волокна слизи) и отхаркивающее (активирует мерцательный эпителий) действие. Способствует секреции легочного сурфактанта. Применяют внутрь, парентерально и в ингаляциях взрослым и детям при острых и хронических бронхитах разной этиологии, бронхиальной астме, пневмонии и др. Действие ЛС проявляется обычно через 24—48 ч после начала лечения. ЛС хорошо переносится. В отдельных случаях возможны аллергические реакции, диспептические расстройства. Входит в состав комбинированных ЛС «*Мукодекс*», «*Бронхосан*» и др.

Амброксол (*лазолван, халиксол, анавикс, флавамед, амбросан*) является метаболитом бромгексина, по структуре и механизму действия близок к бромгексину. Назначают взрослым и детям в сиропах, таблетках, ингаляциях, парентерально.

Противопоказан при беременности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, судорогах, повышенной чувствительности.

При дефиците сурфактанта у новорожденных используют *экзосурф*, *куросурф*. Их получают из легочной ткани свиней. Назначают при дистресс-синдроме новорожденных интратрахеально.

Отхаркивающие средства прямого (резорбтивного) действия. Отхаркивающие средства прямого действия, всасываясь в кишечнике, активно выводятся через дыхательные пути, увеличивают секрецию бронхиальных желез и тем самым разжижают мокроту. Это растения, содержащие эфирные масла, и ЛС из них: *девясил высокий*, *сосна лесная*, *чабрец обыкновенный*, *анис обыкновенный*, *душица обыкновенная* и др. Назначают их внутрь в виде настоев, экстрактов, микстур и ингаляций. Оказывают отхаркивающее и антисептическое действие.

Растительные слизиобразующие полисахариды всасываются в кровь, частично выделяются бронхиальными железами и оказывают на слизистые оболочкающее, смягчающее и противовоспалительное действие. Их содержат такие растения, как *алтей лекарственный (мукалтин)*, *подорожник*, *мать-и-мачеха*.

При затянувшихся хронических бронхитах с вязкой, трудно отделяемой мокротой можно использовать *калия йодид*. Однако он действует более длительно, чем другие отхаркивающие средства, требует применения больших доз, поэтому в детской практике ограничен. Длительное назначение йодидов может привести к раздражению слизистых оболочек в местах их выделения (потовые железы, слизистая оболочка носа).

Отхаркивающие средства рефлекторного действия. ЛС этой группы раздражают рецепторы слизистой желудка и рефлекторно (через блуждающий нерв) вызывают усиление отделения секрета в дыхательных путях, увеличение перистальтики бронхов и мерцания ресничек, что обеспечивает отхождение мокроты. В больших дозах могут вызвать рвоту.

Таковыми ЛС являются алкалоиды, сапонины, флавоноиды растений, обладающих отхаркивающим действием: *солодки голой*, *фиалки*, *синюхи голубой*, *термопсиса ланцетного*, *бузины черной*, *плюща* и др. Синтетическими ЛС этой группы являются *терпингидрат*, *гуафенизин (туссин)*.

Для усиления отхаркивающего действия при приеме данных ЛС рекомендуется обильное питье — до 1,5 л/сут.

Отхаркивающие средства противопоказаны при открытых формах туберкулеза, легочных кровотечениях, органических заболеваниях ЦНС и сердечно-сосудистой системы, язвенной болезни желудка.

Широко используются комбинированные ЛС с противокашлевым и отхаркивающим действием: «Бронхолитин», «Бронхоцин», «Стоптуссин», «Солутан», «Гексапневмин», «Доктор МОМ», «Гликодин», «Бронхосан», «Линкас», «Гвайтуссин-плюс» и др. В основном их назначают взрослым и детям с 3 лет (табл. 14).

Таблица 14. Формы выпуска и способы применения ЛС

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Codeinum (Methylmorphinum) (Б)	Порошок	По 0,01–0,02 на прием
Glaucini hydrochloridum (Glauvent) (Б)	Таблетки 0,05	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки после еды
Oxeladinum (Paxeladinum, Tusuprex)	Таблетки 0,01; 0,02	По 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки
Prenoxdiazinum (Libexinum) (Б)	Таблетки 0,1	По 1 таблетке 2–4 раза в сутки (не разжевывая)
Acetylcysteinum (Mucosolvinum) (Б)	Ампулы 20% раствор – 2 мл, 5 мл, 10 мл Таблетки (капсулы) 0,1; 0,15 Пакеты по 0,1; 0,2	Для ингаляций В трахею по 1 мл По 1–2 таблетки (капсулы) 2–3 раза в сутки По 1 пакету растворить в 1/2 стакана воды, 2–3 раза в сутки
Carbocysteinum (Mucosolum)	Капсулы 0,375 Таблетки 0,75 Флаконы 5% раствор (сироп) 125 мл, 200 мл	По 1–2 капсулы (таблетки) 2–3 раза в сутки По 1 столовой ложке 3 раза в сутки

1	2	3
Bromhexinum (Flegaminum, Bisolvonum) (Б)	Таблетки (драже) 0,004; 0,008; 0,016 Сироп 0,2% раствор – 100 мл, 120 мл, 150 мл Ампулы 2% раствор – 2 мл	По 1–2 таблетки (драже) 2–3 раза в сутки По 1–2 чайной ложки 2– 3 раза в сутки В мышцу (в вену) по 2– 4 мл
Ambroxolum (Lasolvanum)	Таблетки 0,03 Сироп 0,75% раствор – 40 мл, 50 мл, 100 мл Ампулы 0,75% раствор – 2 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки По 1 чайной ложке 2– 3 раза в сутки Ингаляционно Под кожу (в мышцу, ве- ну) по 2–4 мл
Pertussinum	Флаконы 100 мл, 125 мл	По 1 столовой ложке 3 ра- за в сутки
Mucalthinum	Таблетки 0,05	По 1 таблетке 3 раза в сутки
Herba Thermop- sidis	Настой 1 : 300	По 1 столовой ложке 3 раза в сутки
«Broncholytinum» (Б)	Флаконы 125 мл	По 1 столовой ложке 3–4 раза в сутки
Kalii iodidum	Порошок	В микстурах, растворах по 1 столовой ложке 3– 4 раза в сутки
Terpinhydratum	Порошок Таблетки 0,25	По 1–2 таблетки 2–3 ра- за в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. В каких случаях показано применение стимуляторов дыхания? Дайте их классификацию и опишите особенности назначения.

2. Дайте классификацию противокашлевых средств. Как они влияют на кашлевый и дыхательный центры, каковы показания и противопоказания к их назначению?

3. Чем отхаркивающие средства отличаются от муколитических?

4. Каковы особенности применения отхаркивающих средств при заболеваниях дыхательных путей?

Тесты для закрепления материала

1. Отметить ЛС, являющиеся алкалоидом, оказывающее выраженное противокашлевое и слабое болеутоляющее действие:

- а) либексин;
- б) бромгексин;
- в) кодеин;
- г) эуфиллин.

2. Указать стимуляторы дыхания, оказывающие прямое действие на дыхательный центр:

- а) кофеин;
- б) цититон;
- в) этимизол;
- г) бромгексин.

3. Отметить противокашлевые средства:

- а) либексин;
- б) кодеин;
- в) лазолван;
- г) мукосол.

4. Указать ЛС, не относящиеся к муколитикам:

- а) бромгексин;
- б) лазолван;
- в) кодеин;
- г) ацетилцистеин;
- д) мукосол.

5. Отметить отхаркивающие средства рефлекторного действия:

- а) мукалтин;
- б) туссин;
- в) терпингидрат;
- г) пертуссин;
- д) калия йодид.

Средства, применяемые при бронхообструктивном синдроме

Бронхообструктивный синдром сопровождается нарушением проходимости бронхов, воспалением, наличием большого количества густой слизи в дыхательных путях.

Бронхиальная астма (БА) — аллергическое и воспалительное заболевание бронхов. По современным данным, основой БА является хронический воспалительный процесс в бронхах, приводящий к бронхиальной обструкции и повышению чувствительности бронхов (гиперреактивности). Возрастает количество тучных клеток, высвобождается гистамин, повышается проницаемость сосудов. В ответ на раздражение возникает спазм бронхов и приступ удушья.

Существуют ЛС для купирования приступа БА и для базисной терапии (профилактики приступов удушья).

Средства для купирования приступа БА:

- 1) β_2 -адреномиметики (*сальбутамол, фенотерол, гексапреналин*);
- 2) М-холиноблокаторы (*ипратропиум, тиотропиум*);
- 3) комбинированные средства (*беродуал, комбивент*);
- 4) миолитики (*аминофиллин*);
- 5) α -, β -адреномиметики (*эпинефрин, эфедрин*).

Средства для базисной терапии БА:

- 1) глюкокортикоиды (*беклометазон, флунизолид, будесонид, флутиказон, преднизолон*);
- 2) антигистаминные средства (*кромогликат-натрий, недокромил-натрий*);
- 3) миолитики (*теопэк, теодур, теотард, вентакс, эуфилонг*);
- 4) ингибиторы лейкотриеновых рецепторов (*зафирлукаст, монтелукаст*).

Лекарственные средства для купирования приступов бронхиальной астмы (бронхолитические средства). *Бронхолитическими* называют вещества, которые расслабляют гладкие мышцы и устраняют спазм бронхов. Их применяют ингаляционно, парентерально, сублингвально (рис. 27).

Главное место в устранении бронхоспазма занимают адреномиметики, среди них — селективные **β_2 -адреномиметики** (*сальбутамол, фенотерол*).

Лучшими являются лекарственные формы для ингаляций: дозированные аэрозоли (считаются средствами неотложной помощи). Они действуют быстро, через несколько минут. Ингаляции проводят 2—4 раза в сутки по 2 вдоха.

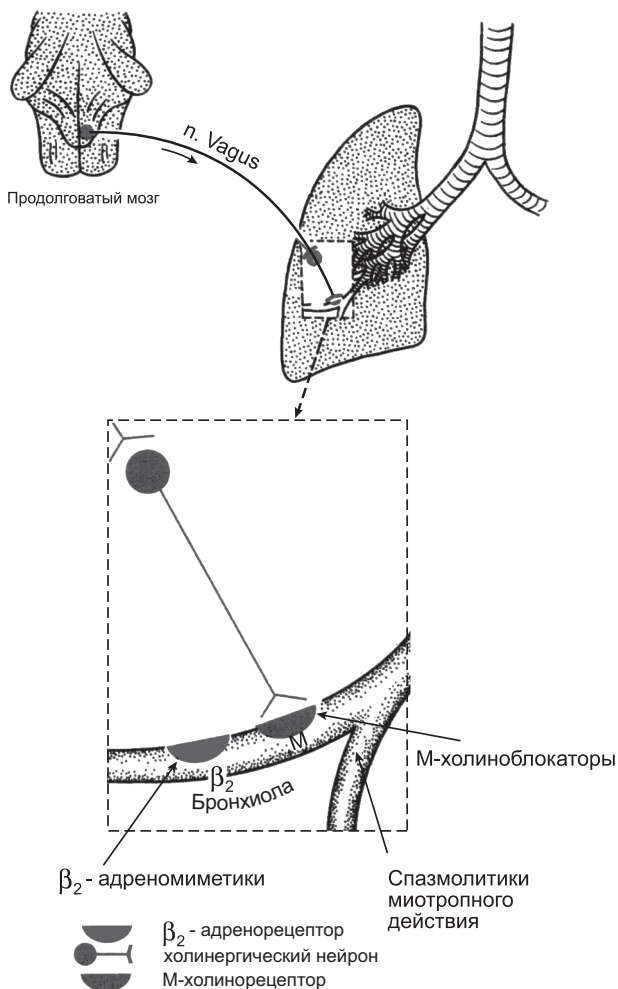


Рис. 27. Основная направленность действия бронхолитических средств

М-холиноблокаторы при БА менее эффективны, чем адреномиметики. Их назначают в случае непереносимости последних. Чаще используют селективные блокаторы периферических М-холинорецепторов бронхов (*ипратропия бромид* (*атровент*, *иправент*), *тиотропия бромид* (*спирива*), «*Беродуал*», «*Комбивент*»), в меньшей степени вызывающие побочные эффекты, чем атропина сульфат.

Спазмолитики миотропного действия (производные метилксантина) действуют непосредственно на гладкую мускулатуру бронхов (ингибируя фосфодиэстеразу), вызывая их расширение. Кроме того, эти препараты расширяют сосуды, оказывают кардиостимулирующее действие, понижают АД, улучшают кровоснабжение внутренних органов, увеличивают диурез, уменьшают отек мозга, возбуждают дыхательный центр.

Аминофиллин (эуфиллин) состоит на 80% из теофиллина и на 20% из этилендиамина. В острых случаях вводят парентерально (в вену медленно, в мышцу). Для профилактики приступов бронхоспазма используют внутрь в таблетках и ректально в суппозиториях. Теофиллин применяется в порошках и суппозиториях.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические явления (особенно при приеме натощак), связанные с раздражающим действием ЛС. При быстром внутривенном введении возможны головокружение, головная боль, аритмии, судороги, падение АД.

Применение эуфиллина, особенно внутривенное, противопоказано при резко пониженном АД, стенокардии, эпилепсии, тахикардиях, беременности.

Для купирования приступа БА могут использоваться неселективные α -, β -**адреномиметики** прямого и непрямого действия (**адреналин** или **эфедрин**) парентерально (см. «Адреномиметические средства»).

Лекарственные средства для базисной терапии бронхиальной астмы (для профилактики приступов бронхоспазма). Для предупреждения приступов БА используются ЛС, обладающие противовоспалительным и противоаллергическим действием.

Антигистаминные средства из группы стабилизаторов мембраны тучных клеток, которые препятствуют их разрушению и высвобождению из них гистамина, тем самым предотвращают приступ удушья. Это производные кромонов 1-го и 2-го поколений. 1-е поколение — **кромогликат натрия (интал, кромолин, кропоз)**. Вводят ингаляционно. Интал снижает степень бронхиальной реактивности, уменьшает потребность в адреномиметиках и глюкокортикоидах, эффективен при длительном применении. Назначают при легкой и средней степени тяжести БА.

Недокромил-натрий (тайлед) — 2-е поколение кромонов в 6–8 раз активнее интала. Является ЛС выбора для базисного лече-

ния при всех формах бронхиальной астмы. Малотоксично, может применяться годами, не следует назначать женщинам в первые 3 месяца беременности.

Глюкокортикоиды подавляют острое и хроническое воспаления, уменьшают отек слизистой бронхов, урежают приступы удушья. Их применяют для базисной терапии при неэффективности адреномиметиков, М-холиноблокаторов и метилксантинов. *Беклометазон* (*беклокорт*, *беклоджет*, *бекломет*), *будесонид* (*пульмикорт*), *флунисолид* (*ингакорт*), *флутиказон* (*фликсотид*) назначают ингаляционно 2–3 раза в сутки. Эти ЛС эффективно сочетать с адреномиметиками: «*Серетид*», «*Симбикорт*». Используют также *преднизолон* в таблетках по схеме, при астматическом статусе – в вену. Для профилактики кандидоза полости рта ингаляторы рекомендуется применять со специальными насадками или регулярно полоскать рот.

Противопоказаны при острых нарушениях кровообращения, почечной недостаточности, атеросклерозе, гипертензии, сахарном диабете, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

В лечении бронхиальной астмы важные позиции заняли средства, влияющие на лейкотриеновую систему. Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты при участии ряда ферментов, основным из которых является 5-липооксигеназа. При взаимодействии лейкотриенов со специфическими рецепторами бронхов развиваются воспаление, отек слизистой, бронхоспазм.

Для профилактики приступов бронхиальной астмы предложены ингибиторы лейкотриеновых рецепторов – *зафирлукаст* (*аколат*), *монтелукаст* (*сингуляр*) в таблетках и капсулах для перорального приема. Они оказывают выраженное противовоспалительное действие, которое проявляется в уменьшении проницаемости сосудов, снижении отека слизистой оболочки бронхов, подавлении секреции густой, вязкой мокроты. Одновременно отмечается расширение бронхов.

Нежелательные побочные эффекты: головная боль, диспептические явления, фарингит, кожная сыпь.

Для профилактики приступов 1–2 раза в сутки применяют метилксантины длительного действия: *теодур*, *теопэк*, *теотард*, *эуфилонг* и др.

В комплексном лечении БА применяются также отхаркивающие, мочегонные средства, специфическая иммунотерапия.

Средства, применяемые при отеке легких

Отек легких может развиваться при острой сердечной недостаточности, поражениях легких химическими веществами, сильной интоксикации, ряде инфекционных заболеваний, заболеваниях почек и др. В результате застоя крови в легких происходит переход плазмы крови через стенки альвеол в их просвет, где может скапливаться до 100–200 мл жидкости, которая при дыхании вспенивается (образуется до 3–4 л пены) и возникает гипоксия.

При отеке легких используются ЛС различных фармакологических групп.

Противовспенивающие средства (пеногасители). При ингаляционном введении они понижают поверхностное натяжение пузырьков пены и переводят ее в жидкость, при этом освобождают дыхательную поверхность альвеол.

К ним относятся *спирт этиловый, жидкость антифомсилан*, которые вводят ингаляционно в смеси с кислородом. Антифомсилан оказывает более быстрый эффект, чем спирт, и не обладает раздражающим действием.

Для уменьшения отека легких при высоком АД используются **ганглиоблокирующие** (*бензогексоний* и др.) и **α -адреноблокирующие** (*фентоламин* и др.) **средства**. Снижая давление, они способствуют уменьшению кровенаполнения легкого. При низком АД противопоказаны.

При отеке легких эффективны **дегидратирующие средства**. К ним относятся осмотические диуретики — *мочевина* и *маннит*. Эти ЛС при внутривенном введении повышают осмотическое давление в крови, что обуславливает активное поступление в кровоток жидкости из тканей и органов.

Способствуют выведению жидкости из организма, дегидратации тканей и уменьшению отека легких быстродействующие диуретики — *фуросемид, кислота этакриновая*.

При сердечной недостаточности с отеком легких вводят *строфантин-К* и *коргликон* (табл. 15).

Таблица 15. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Theophyllinum (Б)	Порошок Свечи 0,1; 0,2	По 0,1–0,2 2–4 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 2–3 раза в сутки
Aminophyllinum (Euphyllinum) (Б)	Таблетки 0,15 Ампулы 24% раствор – 1 мл и 2 мл Ампулы 2,4% раствор – 10 мл, 4,8% раствор – 5 мл	По 1 таблетке 2–4 раза в сутки В мышцу 1–2 мл В вену медленно или капельно на 0,9% растворе натрия хлорида
Theoprecum (Б)	Таблетки-ретард 0,3	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Natrii cromoglycatum (Cromolynum, Intalum)	Капсулы 0,02 Аэрозоль 100; 200; 400 доз	По 1 капсуле 2 раза в сутки Для ингаляций 3–4 раза в сутки
Nedocromilum-natrium (Tiladum)	Аэрозоль 56 доз и 112 доз	Ингаляционно 2 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Какие фармакологические группы ЛС обладают бронхолитическим действием?
2. Какие ЛС используют для купирования приступа бронхоспазма? Каковы особенности их применения?
3. Какими свойствами обладают ЛС для профилактики приступов БА?
4. Назовите группы ЛС, которые применяются для лечения БА.
5. Как действуют *маннит*, *фуросемид* при отеке легких?

Тесты для закрепления материала

1. Отметить группы, обладающие бронхолитическим действием:

- а) М-холиноблокаторы;
- б) М-холиномиметики;
- в) β-адреномиметики;
- г) β-адреноблокаторы.

2. Указать ЛС для купирования приступов бронхоспазма:

- а) адреналина гидрохлорид;
- б) кодеин;
- в) эуфиллин;
- г) либексин;
- д) атровент.

3. Отметить спазмолитики миотропного действия:

- а) беротек;
- б) аминофиллин;
- в) эуфилонг;
- г) изадрин;
- д) теодур.

4. Отметить дегидратирующие средства:

- а) маннит;
- б) бензогексоний;
- в) строфантин;
- г) мочевины.

5. Указать группы ЛС, применяемые при отеке легких:

- а) симпатомиметики;
- б) отхаркивающие средства;
- в) дегидратирующие средства;
- г) пеногасители.

Мочегонные средства (диуретики)

Мочегонные средства (диуретики и салуретики) влияют на водно-солевой обмен, усиливая выделение почками воды и солей.

Почка имеет сложное строение и состоит из микроскопических образований — нефронов. Нефрон состоит из сосудистого клубочка, расположенного в капсуле Шумлянского—Боумана, где происходит фильтрация плазмы крови и образование первичной мочи. Она поступает в почечные канальцы, где подвергается реабсорбции (обратному всасыванию в кровь). Этот процесс идет с участием ряда ферментов (карбоангидраза), гормонов (альдостерон, вазопрессин). В канальцах происходят секреторные процессы, в результате которых образуются некоторые метаболиты и вторичная моча, выделяемая из организма в количестве 1,5—1,8 л/сут.

Мочегонные средства (диуретики) действуют на разные отделы нефрона и процессы, происходящие в них (рис. 28).

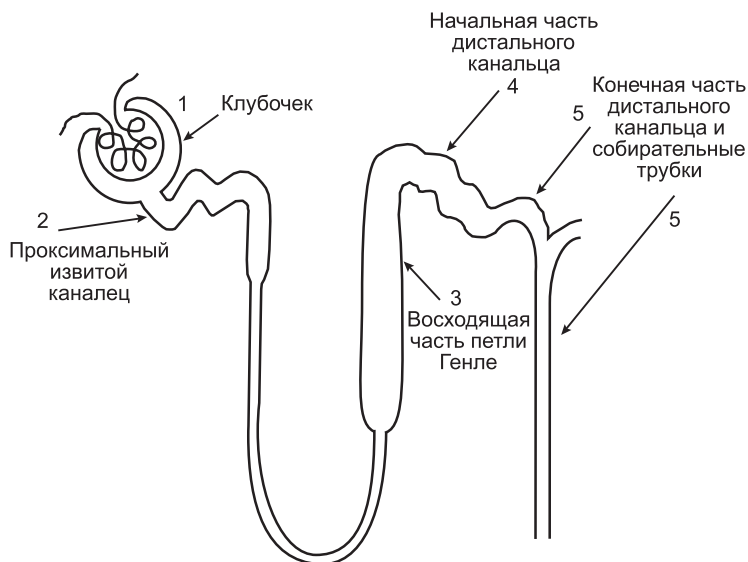


Рис. 28. Локализация действия диуретиков:

1 – эуфиллин; 2 – маннит; 3 – фуросемид; 4 – гипотиазид; 5 – спиронолактон

Чаще всего они уменьшают канальцевую реабсорбцию воды. Одним из главных факторов в действии мочегонных средств является выделение из организма солей (в основном натрия), поэтому их называют *салуретиками*.

Наибольшее значение имеет преимущественное влияние ЛС диуретиков на тот или иной отдел нефрона.

Мочегонные средства значительно различаются по силе блокирующего действия на транспорт натрия и, следовательно, по выраженности диуретического эффекта. Эти различия определяются локализацией и механизмом их действия (табл. 16).

Выделяют три группы мочегонных средств:

1) мощные, или сильные, диуретики: *маннитол, мочеви́на, фуросемид, кислота этакриновая*;

2) умеренные, или средней силы, диуретики: *гидрохлортиазид, клопамид, индапамид*;

3) слабые мочегонные средства: *ацетазоламид, спиронолактон, триамтерен*.

Таблица 16. Классификация мочегонных средств

Подгруппа	Лекарственные средства
<i>Преимущественная локализация действия в нефроне</i>	
Клубочек	
Производные ксантина	Аминофиллин (эуфиллин) Теофиллин
<i>Проксимальный извитой каналец</i>	
Осмотические диуретики	Маннитол (маннит) Мочевина (карбамид)
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид (диакарб)
<i>Восходящая часть петли Генле (петлевые диуретики)</i>	
	Фуросемид (лазикс) Этакриновая кислота (урегит) Торасемид (диувер)
<i>Начальная часть дистального канальца</i>	
Тиазидные Тиазидоподобные	Гидрохлортиазид (гипотиазид) Индапамид (арифон) Клопамид (бринальдикс) Хлорталидон (гигротон)
<i>Конечная часть дистального канальца и собирательные трубки</i>	
Антагонисты альдостерона Калийсберегающие	Спиринолактон (верошпирон) Триамтерен Амилорид

Диуретики с преимущественным действием на клубочек. *Аминофиллин (эуфиллин)* — комбинация алкалоида теофиллина с этилендиамином, придающим алкалоиду растворимость в воде. Диуретический эффект эуфиллина связывают преимущественно с улучшением почечного кровотока и повышением объема клубочковой фильтрации. Действие лучше выражено в том случае, когда задержка жидкости в организме обусловлена сердечной недостаточностью, нарушениями общего и почечного кровообращения. Мочегонный эффект оказывается полезным, поскольку разгружает сосудистое русло от избытка жидкости, чем облегчает работу сердца.

Диуретики с преимущественным действием на проксимальные канальцы. Осмотические диуретики в канальцах плохо реабсорбируются. В связи с этим их концентрация оказывается

высокой, что создает в просвете канальцев высокое осмотическое давление. При этом уменьшается обратное всасывание жидкости в канальцах, избыток воды выводится, отмечается дегидратирующий ткани эффект. При введении гипертонических растворов в вену повышается осмотическое давление плазмы крови и жидкость из отечных тканей переходит в кровь. Применяются 10–20% растворы маннитола (*сормантола, маннита*) и 30% растворы мочевины (*карбамида*). Вводят их в вену капельно.

Показания к применению: отек мозга, легких, гортани, отравление ядами, острый приступ глаукомы, интенсивная терапия судорожного статуса. Противопоказаны при почечной, печеночной и сердечной недостаточности.

Ингибиторы карбоангидразы. *Ацетазоламид (диакарб)*, ингибируя фермент карбоангидразу, уменьшает образование угольной кислоты в эпителии почечных канальцев, что сопровождается уменьшением секреции протонов водорода и реабсорбции гидрокарбонатов и натрия. Возрастает выведение натрия, воды, калия и бикарбонатов с мочой, увеличивается рН мочи. Выделение хлора меняется мало и возможно развитие гиперхлоремического ацидоза (сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону увеличения анионов кислот). В целом мочегонное действие слабое, как самостоятельный диуретик почти не назначается. В основном применяется для борьбы с алкалозом (сдвиг кислотно-щелочного равновесия в щелочную сторону), а также в лечении глаукомы.

Диуретики с преимущественным действием в восходящей части петли Генле (петлевые диуретики). Эти ЛС являются мощными (сильными) мочегонными средствами, эффективными при пероральном и парентеральном применении. Они тормозят реабсорбцию воды, хлоридов и натрия. Значительно возрастает выведение с мочой кальция и магния, в меньшей степени — калия и гидрокарбонатов.

Показания к применению: отеки различного происхождения, гипертензивные кризы, отравления.

Фуросемид (лазикс, тасимид) проявляет быстрый и сильный мочегонный эффект. При приеме внутрь действие наступает через 30 мин и длится 4–6 ч. При введении в вену диурез увеличивается через 2 мин. Для него характерны быстрое начало и быстрое окончание действия, что следует учитывать при назначении данного препарата. Диуретическая активность фуросемида возрастает прямо пропорционально применяемой дозе. Назначают в первой половине дня.

Показания к применению: отеки легких, мозга, для форсированного диуреза при отравлениях, гипертонических кризах.

При длительном использовании фуросемида могут развиваться гипокалиемия и гипохлоремический алкалоз, нарушение слуха. Лечение фуросемидом рекомендуется проводить на фоне диеты, богатой солями калия (изюм, курага, картофель, морковь, свекла, фасоль, горох, овсяная крупа и др.), или принимать в сочетании с препаратами калия: «Панангин», «Аспаркам», калия оротат и др. Можно назначить вместе с калийсберегающими диуретиками.

Противопоказаниями к назначению являются тяжелая почечная недостаточность (если скорость клубочковой фильтрации ниже 8–10 мл/мин), поражение печени, беременность, гипокалиемия. Нельзя сочетать с сердечными гликозидами, глюкокортикоидами, ЛС, оказывающими нефротоксическое действие (аминогликозиды, цефалоспорины и др.).

Кислота этакриновая (урегит) по механизму действия, диуретической эффективности, скорости и кратковременности действия сходна с фуросемидом. Продолжительность действия — до 6 ч.

Диуретики, действующие на начальную часть дистального канальца. Это высокоэффективные диуретики, действующие при назначении через рот. Снижают активную реабсорбцию хлора и пассивную реабсорбцию натрия и воды в восходящем отделе петли Генле. Мочегонный эффект при длительном применении, как правило, не снижается.

Показания к применению: отеки, возникающие при сердечной, почечной и печеночной недостаточности, артериальная гипертензия, токсикозы беременных, предменструальные состояния, сопровождающиеся застойными явлениями.

Гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлотиазид, дисалунил) относится к тиазидоподобным диуретикам средней эффективности. При применении внутрь он быстро всасывается. Диуретический эффект развивается в течение 1–2 ч и длится 10–12 ч. Под влиянием дихлотиазида усиливается выделение из организма ионов натрия, калия и хлора, уменьшается выделение с мочой кальция и мочевой кислоты. Снижает артериальное давление, его широко используют как антигипертензивное средство.

Нежелательные побочные эффекты: способность вызывать гипокалиемию, гипохлоремию, гипергликемию, гиперкальциемию. Противопоказан при подагре и сахарном диабете.

Клопамид (бринальдикс) по своим свойствам и применению близок к дихлотиазиду. Назначается внутрь и отличается более продолжительным действием — до 18–24 ч.

Индапамид (арифон, индап, памид, индопресс) относится к группе нетиазидных сульфаниламидов. Обладает диуретическим, гипотензивным эффектами.

Показания к применению: артериальная гипертензия.

Нежелательные побочные эффекты: слабость, аллергические реакции.

Диуретики с преимущественным действием в области конечной части дистальных канальцев и собирательных трубок. Калийсберегающие диуретики усиливают выделение натрия и хлора и уменьшают выделение ионов калия.

Спиронолактон (верошпирон, верошпилактон) является конкурентным антагонистом гормона альдостерона и конкурирует с последним за связывание с рецептором в цитоплазме клеток эпителия дистальных отделов нефрона. Вследствие этого нарушается альдостеронзависимая реабсорбция натрия из канальцев, одновременно уменьшается секреция и потеря калия с мочой. Мочегонное действие спиронолактона проявляется только на фоне избыточной продукции альдостерона (гиперальдостеронизм).

Диуретический эффект спиронолактона выражен умеренно и проявляется на 2–5-е сутки лечения. Для ускорения и усиления диуретического эффекта одновременно назначают другие диуретики. При этом значительно усиливается выделение натрия, а выделение калия задерживается.

Показания к применению: отеки при сердечной недостаточности, цирроз печени, артериальная надпочечниковая гипертензия, гиперальдостеронизм.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, головокружение, сонливость, сыпь, импотенция. Противопоказан при острой почечной недостаточности, в первый триместр беременности.

Триамтерен (птерофен) также обладает калийсберегающим эффектом, блокирует $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ азу. Диуретический эффект развивается через 2–3 ч после приема и удерживается в течение 12 ч.

Растительные диуретики. Некоторые растения – *почечный чай, василек синий, можжевельник обыкновенный, толокнянка, брусника, хвощ полевой, береза, спорыш* и др. – содержат гликозиды, сапонины, эфирные масла, присутствием которых и объясняется их мочегонное действие. Они обладают также противовоспалительными, спазмолитическими, антисептическими свойствами. Практически не влияют на ионный обмен (табл. 17).

Таблица 17. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Furosemidum (Lazix) (Б)	Таблетки 0,02; 0,04 Ампулы 1% раствор – 2 мл	По 1 таблетке утром В мышцу по 2–3 мл В вену медленно
Hydrochlorothiazidum (Dichlothiazidum, Hypothiazidum) (Б)	Таблетки 0,025; 0,1 0,0025	По 1 таблетке утром до еды
Cloпамidum (Brinaldixum) (Б)	Таблетки 0,01; 0,02	По 1 таблетке утром после еды
Indapamidum (Arifonum) (Б)	Драже (капсулы) 0,0025	По 1 драже утром до еды
Spiroноlactonum (Verospironum) (Б)	Таблетки 0,025; 0,1	По 1–2 таблетки 2–4 раза в сутки
Triamterenum (Б)	Таблетки (капсулы) 0,05	По 1–2 таблетки 2 раза в сутки
Carbamidum (Urea pura)	Флаконы 30,0; 60,0; 90,0 сухого вещества	В вену капельно растворить в растворе глюкозы до получения 30% раствора
Mannitolum (Mannitum)	Флаконы 30,0 Флаконы 15% раствор – 200 мл; 400 мл; 500 мл	В вену капельно (на растворе глюкозы)

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое салуретики?
2. Назовите показания к применению мочегонных средств.
3. Какие рекомендации нужно дать больному при применении им диуретиков?
4. Назовите диуретики, требующие приема препаратов калия.
5. Какие требования необходимо соблюдать при комбинированном применении гипотензивных средств и диуретиков?
6. Назовите показания к применению осмотических диуретиков.
7. Какие нежелательные побочные эффекты возможны при применении диуретиков различных групп?
8. Какой диуретик будет эффективен при сниженном уровне альдостерона?

Тесты для закрепления материала

1. Фуросемиду свойственны:

- а) быстрое развитие эффекта;
- б) медленное развитие эффекта;
- в) длительное действие;
- г) высокая эффективность.

2. Побочные эффекты фуросемида:

- а) гипокалиемия;
- б) гипомagneмия;
- в) отеки;
- г) нарушение слуха.

3. При отеке легких следует применять:

- а) дихлотиазид;
- б) индапамид;
- в) фуросемид;
- г) маннит;
- д) арифон.

4. Продолжительность действия дихлотиазид:

- а) 1–2 ч;
- б) 8–12 ч;
- в) около 24 ч;
- г) 2–5 дней.

5. Мочегонное средство – антагонист альдостерона:

- а) триамтерен;
- б) дихлотиазид;
- в) фуросемид;
- г) спиронолактон.

6. Маннит:

- а) является антагонистом альдостерона;
- б) является осмотическим диуретиком;
- в) относится к «петлевым» диуретикам;
- г) применяется при отеке мозга.

7. Какие диуретики применяют в качестве гипотензивных средств?

- а) фуросемид;
- б) дихлотиазид;
- в) маннит;
- г) индапамид.

Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему

Антигипертензивные средства

Артериальная гипертензия — одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Частота артериальной гипертензии среди населения составляет 10–20%. Эта болезнь рассматривается как один из основных факторов риска развития инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти.

Всемирная организация здравоохранения предложила считать гипертензией состояние, когда величина артериального давления составляет 140/90 мм рт. ст. и выше. Различают первичную артериальную (эссенциальную) гипертензию, или гипертоническую болезнь, а также вторичные (симптоматические) гипертензии, которые возникают при заболеваниях почек, нервной системы, инфекциях, патологии эндокринных желез и др.

В регуляции уровня артериального давления принимают участие ЦНС и в первую очередь ее симпатический отдел, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сердечно-сосудистая система и почки, обеспечивающие сохранение на определенном уровне объема внутрисосудистой жидкости. Нарушения в указанных звеньях регуляции могут вызвать изменения уровня АД.

Основными *факторами риска* возникновения артериальной гипертензии являются: психоэмоциональные нагрузки, наследственность, увеличение массы тела, атеросклероз, курение, избыточное употребление соли, белков, алкоголя, гиподинамия, гуморальные нарушения. Цель специфической гипотензивной терапии артериальной гипертензии — снизить АД до нормального или близкого к нему уровня и длительно его поддерживать. Антигипертензивные средства оказывают влияние на различные этапы развития артериальной гипертензии и представлены следующими основными группами:

- 1) средства, уменьшающие объем циркулирующей крови (диуретики);
- 2) средства, угнетающие симпатическую нервную систему;
- 3) средства, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- 4) средства, расслабляющие гладкую мускулатуру сосудов (вазодилататоры, спазмолитики миотропного действия).

Антигипертензивные средства классифицируют следующим образом:

1) диуретики (*гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон, клопамид, спиронолактон*);

2) угнетающие симпатическую нервную систему: а) центральные (*клонидин, метилдофа, гуанфацин, моксонидин*); б) периферические: адrenoблокаторы (*атенолол, небиволол, карведилол, лабеталол, доксазозин*); симпатолитики (*адельфан*); ганглиоблокаторы (*гексаметоний*).

3) влияющие на РААС: а) ингибиторы АПФ (*каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, квинаприл, фозиноприл*); б) ингибиторы ангиотензиновых рецепторов (*лозартан, валсартан, эпросартан, ирбесартан*);

4) расслабляющие мускулатуру сосудов: а) миолитики (*папаверин, дротаверин, бендазол, магния сульфат*); б) вазодилататоры (*гидралазин, натрия нитропруссид*); в) антагонисты кальция (*нифедипин, амлодипин, дилтиазем*).

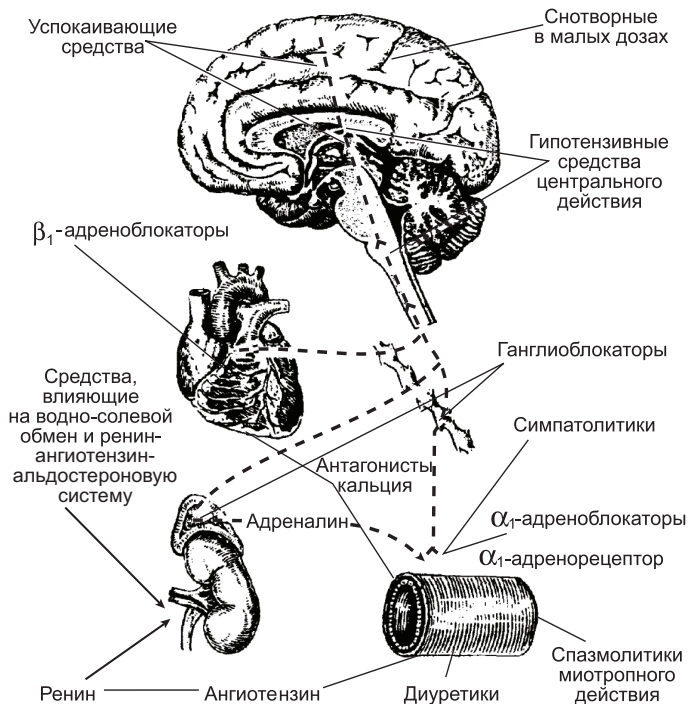


Рис. 29. Механизм действия гипотензивных препаратов

Снижение АД можно вызвать путем угнетения центров симпатической нервной системы или блокады периферической симпатической иннервации, поэтому нейротропные гипотензивные средства делят на средства *центрального* и *периферического* действия (рис. 29).

Средства, уменьшающие объем циркулирующей крови

При гипертонической болезни нарушается водно-солевой обмен в организме, в частности повышается концентрация натрия в сосудистых стенках, что приводит к повышению тонуса гладких мышц сосудов. Кроме того, задержка натрия увеличивает содержание воды в организме и объем циркулирующей крови, повышенная тем самым АД. Поэтому в лечении артериальной гипертензии широко используются мочегонные средства (диуретики), способствующие выделению из организма воды, ионов натрия и хлора. Чаще всего при высоком АД используют тиазидные и тиазидоподобные диуретики: *гидрохлортиазид (дихлотиазид)*, *индапамид (арифон)*, *клопамид (бринальдикс)* и др. (см. «Мочегонные средства»).

Диуретики оказывают гипотензивное действие, так как выводят ионы натрия, усиливают эффект других гипотензивных средств. Их применяют утром натощак 1 раз день или через день.

Средства, угнетающие периферическую симпатическую иннервацию сосудов

β -адреноблокаторы. Механизм антигипертензивного действия β -адреноблокаторов остается неясным. Предполагаются следующие механизмы: 1) уменьшение сердечного выброса; 2) торможение секреции ренина; 3) влияние на сосудодвигательные центры в головном мозге.

В последние годы предпочитают ЛС, избирательно блокирующие β_1 -адренорецепторы (*метопролол*, *атенолол*, *талинолол*, *небиволол*). Они обладают относительно более сильным действием на сердце и секрецию ренина, но кардиоселективность уменьшается с повышением их дозы. Гипотензивный эффект усиливается при комбинации с диуретиками, β -адреноблокаторам свойствен «синдром отмены», и они могут усиливать «синдром отмены» клонидина (см. «Адреноблокирующие средства»). β -адреноблокаторы являются лекарственными

средствами выбора при сочетании гипертонической болезни со стенокардией, тахикардией.

α -адреноблокаторы. Для лечения гипертензии в основном используется селективные α_1 -адреноблокаторы: *празозин* (*минипресс*), *доксазозин* (*кардура*), *теразозин* (*сетегис*). Кроме того, эти препараты оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышечные волокна сосудов.

Иногда может наблюдаться «эффект первой дозы» — резкая гипотензия, головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение. Для предупреждения этого ЛС вначале следует назначать в небольшой дозе и после еды. α -адреноблокаторы являются средствами выбора при АГ в сочетании с гипертрофией предстательной железы.

Ганглиоблокаторы. Это активные гипотензивные вещества (*бензогексоний* и др.), однако в настоящее время они утратили свою значимость в качестве ЛС для лечения артериальной гипертензии. Они не обладают избирательным влиянием на симпатические ганглии, а блокируют одновременно и парасимпатические, что проявляется рядом неблагоприятных побочных эффектов (см. «Холиноблокирующие средства»). В основном эти препараты применяются при гипертонических кризах.

Симпатолитики. *Резерпин* приводит к снижению функции симпатического отдела нервной системы и относительно преобладанию функции парасимпатического отдела (см. «Адреноблокирующие средства»). Снижает АД и периферическое сопротивление сосудов, вызывает брадикардию. Чаще для лечения артериальной гипертензии используется в качестве комбинированных ЛС: «*Адельфан*», «*Трирезид-К*», «*Бринердин*», «*Кристепин*», входит в состав таблеток *раунатин*, получаемых из корней раувольфии змеиной. В настоящее время эти препараты считаются малоэффективными.

Средства, ослабляющие преимущественно центральную симпатическую иннервацию сосудов

Клонидин (*клофелин*, *гемитон*) является стимулятором α_2 -адренорецепторов в ЦНС. Его гипотензивный эффект обусловлен торможением симпатических импульсов из сосудодвигательного центра через тормозной интернейрон. При этом снижается АД, урежается частота сердечных сокращений, снижается сердечный выброс и понижается общее периферическое сопротивление. При внутривенном введении может проявляться периферическое α -адреномиметическое действие клониди-

на в виде кратковременного повышения АД. Отмечается седативный эффект в связи с его влиянием на ретикулярную формуляцию головного мозга. ЛС уменьшает активность ренина плазмы, задерживает экскрецию натрия и воды. Продолжительность гипотензивного эффекта – от 4 до 24 ч.

Применяют при гипертонической болезни, симптоматической артериальной гипертензии, для купирования гипертонических кризов в таблетках под язык или в растворе в вену, в виде глазных капель для лечения глаукомы. В настоящее время рекомендуется в основном для купирования кризов.

Нежелательные побочные эффекты: сонливость, сухость во рту, вялость, депрессия, запор, головокружение, эйфория, сыпь, ортостатический коллапс (не рекомендуется после внутривенного введения встать с постели). Угнетающее действие клонидина на ЦНС резко усиливается при приеме алкогольных напитков. При резкой отмене ЛС может быть опасное для жизни резкое повышение АД («синдром отмены»). При длительном применении возникает толерантность.

Противопоказаниями к назначению клонидина являются: выраженная сердечная недостаточность, алкоголизм, депрессия, гипотензия, атриовентрикулярные блокады, беременность. Нежелательно назначать ЛС водителям, летчикам, а также вместе с другими средствами, угнетающими ЦНС.

Метилдофа (допегит, альдомет) оказывает как периферическое, так и центральное действие. Обладает стимулирующим влиянием на α_2 -адренорецепторы головного мозга и это действие сходно с клонидином. Вызывает седативный эффект. Задерживает экскрецию натрия и воды, поэтому периодически рекомендуется прием диуретиков (так же, как и при длительном приеме клонидина). Метилдофа не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, поэтому может назначаться больным со сниженной функцией почек. Гипотензивный эффект сохраняется до 24 ч. Применяют при различных формах артериальной гипертензии с высоким симпатическим тонусом, поражении почек.

Нежелательные побочные эффекты: сонливость, слабость, понижение аппетита, сухость во рту, рвота, понос, отеки.

Гуанфацин (эстулик) по химической структуре близок к клофелину. Влияет на центральные α_2 -адренорецепторы более избирательно, чем клонидин, и, оказывая выраженное антигипертензивное действие, обладает несколько меньшими седативными свойствами.

Моксонидин (цинт, физиотенз) — стимулятор центральных имидазолиновых рецепторов, модулирующих тормозные влияния на симпатическую нервную систему. Гипотензивное действие подобно клонидину. Менее выражены нежелательные эффекты. Применяется при разных видах АГ.

При лечении гипертонической болезни, особенно ее начальных форм, используют вещества с успокаивающим действием: транквилизаторы, седативные или снотворные средства в небольших дозах. Обычно их назначают больным с лабильной психикой.

Средства, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой ферментный каскад, активация которого приводит к образованию прессорного вещества ангиотензина II: специальные юктагломерулярные клетки почечных клубочков выделяют ренин, способствующий образованию ангиотензина I, который затем превращается в активный ангиотензин II. При взаимодействии ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами сосудов происходит сужение кровеносных сосудов, повышение АД и нарушение работы сердца. Кроме этого, ангиотензин II активизирует секрецию альдостерона. Переход ангиотензина I в ангиотензин II осуществляется при участии конвертирующего (ангиотензинпревращающего) фермента (рис. 30).

С помощью ЛС систему «ренин-ангиотензин-альдостерон» можно блокировать на разных уровнях

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Эти препараты блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II и устраняют его сосудосуживающее действие на артериальные и венозные сосуды.

Каптоприл (капотен) — синтетическое соединение, которое является конкурентным ингибитором АПФ. Снижает АД, общее периферическое сопротивление сосудов, уменьшает пре- и постнагрузку, понижает образование альдостерона в надпочечниках, уменьшает гипертрофию левого желудочка. Применяют каптоприл при артериальной гипертензии, гипертонических кризах (в вену или таблетки под язык), хронической сердечной недостаточности.

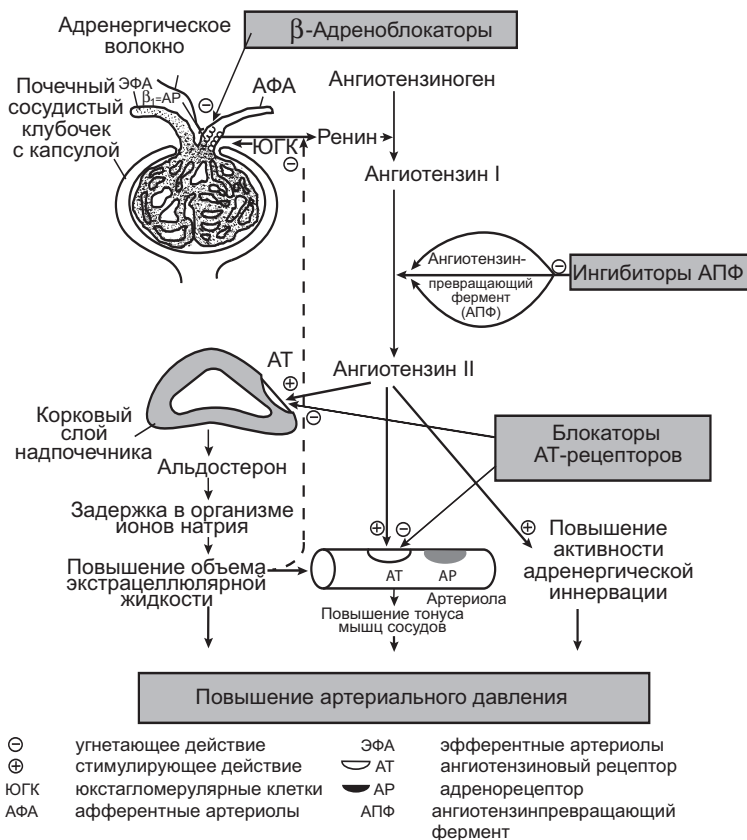


Рис. 30. Значение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в регуляции АД и локализация действия ряда гипотензивных средств

Нежелательные побочные эффекты: сухой кашель, головокружение, тошнота, снижение аппетита, гипотензия, кожная сыпь. ЛС способно задерживать ионы калия, его нельзя сочетать с калийсберегающими диуретиками во избежание гиперкалиемии. «Капозид» — комбинированный лекарственный препарат.

Эналаприл (энам, энап, ренитек, берлиприл, энаренал) отличается от каптоприла пролонгированным действием. Представляет собой пролекарство, которое при гидролизе в печени превращается в собственно лекарство эналаприлат. ЛС назна-

чают 1–2 раза в сутки. По сравнению с каптоприлом реже вызывает нежелательные побочные эффекты.

Широко применяются *периндоприл* (*престариум*), *лизиноприл* (*диротон*), *фозиноприл* (*моноприл*), *квинаприл* (*аккупро*), *рамиприл* (*хартил*) и др., а также их комбинации с диуретиками: «*Энафрил*», «*Ко-ренитек*», «*Энап-НЛ*», «*Аккузид*», «*Нолипрел*», «*Фозид*».

Ингибиторы АПФ противопоказаны при повышенной индивидуальной чувствительности, стенозе почечных артерий, беременности, лактации, в детском возрасте.

Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов. Препараты этой группы препятствуют взаимодействию ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами и предотвращают сужение сосудов. Лекарственные препараты *лозартан* (*козаар*), *ирбесартан* (*апровель*), *эпросартан* (*теветен*), *валсартан* (*диован*) являются эффективными гипотензивными средствами, способствуют выраженному и длительному гипотензивному действию, не вызывают сухого кашля. Назначаются 1 раз в сутки.

Средства, расслабляющие гладкую мускулатуру сосудов

Спазмолитики миотропного действия. ЛС понижают тонус и уменьшают сократительную деятельность гладкой мускулатуры, оказывают в связи с этим сосудорасширяющее и спазмолитическое действие.

Бендазол (*дибазол*) понижает тонус сосудов и вызывает их расширение, снимает спазм гладкой мускулатуры сосудов и внутренних органов. ЛС обычно хорошо переносится. Можно комбинировать с другими гипотензивными препаратами. Чаще всего при гипертензивных кризах его вводят вместе с *папаверином*, обладающим также миотропным спазмолитическим действием. Для перорального приема используются таблетки «*Папазол*» с такой же комбинацией.

Магния сульфат кроме миотропного спазмолитического действия обладает слабыми ганглиоблокирующими свойствами и способен угнетать сосудодвигательный центр, что связано с его наркотической активностью. Магния сульфат снижает АД лишь при парентеральном (внутримышечном, внутри-

венном) введении. Его используют чаще всего при гипертензивных кризах и нефропатии беременных для быстрого снижения АД. Внутривенное введение следует проводить крайне осторожно, в этом случае особенно отчетливо проявляются наркотические свойства магния сульфата, а так как наркотическая широта ЛС невелика, легко наступает угнетение дыхания. При передозировке вводят антагонист сульфата магния — *кальция хлорид*.

Периферические вазодилататоры. Все ЛС этой группы вызывают преимущественное расслабление гладкомышечных волокон артериол и вен, значительно уменьшают общее периферическое сосудистое сопротивление. Их используют для комбинации с другими гипотензивными лекарственными препаратами. Задержка натрия и воды при лечении вазодилататорами служит обоснованием для одновременного приема диуретиков.

Гидралазин (апрессин) расширяет преимущественно артериолы и мало влияет на тонус вен, поэтому при его применении не бывает ортостатической гипотензии. Снижение АД при использовании апрессина сопровождается тахикардией и повышением секреции ренина. Поэтому его необходимо комбинировать со средствами, снижающими влияние симпатической нервной системы (β -адреноблокаторы, симпатолитики). Применяется внутрь.

Нежелательные побочные эффекты: сердцебиение, головная боль, отеки, синдром красной волчанки.

Натрия нитропруссид (ниприд) — мощный периферический вазодилататор короткого действия. Является донатором оксида азота. Расширяет как артериальные, так и венозные сосуды. Одновременно увеличивается коронарный кровоток, снижает потребность миокарда в кислороде. Натрия нитропруссид вводят в вену капельно для купирования гипертензивных кризов и для управляемой гипотонии. Побочные действия возникают редко.

Антагонисты кальция. Блокируют кальциевые каналы и нарушают поступление ионов кальция в волокна сердца и сосуды, способствуют накоплению ионов калия. Угнетают возбудимость, сократимость миокарда, замедляют проводимость. Антагонисты кальция вызывают снижение АД при одновременном увеличении сердечного выброса, уменьшают агрега-

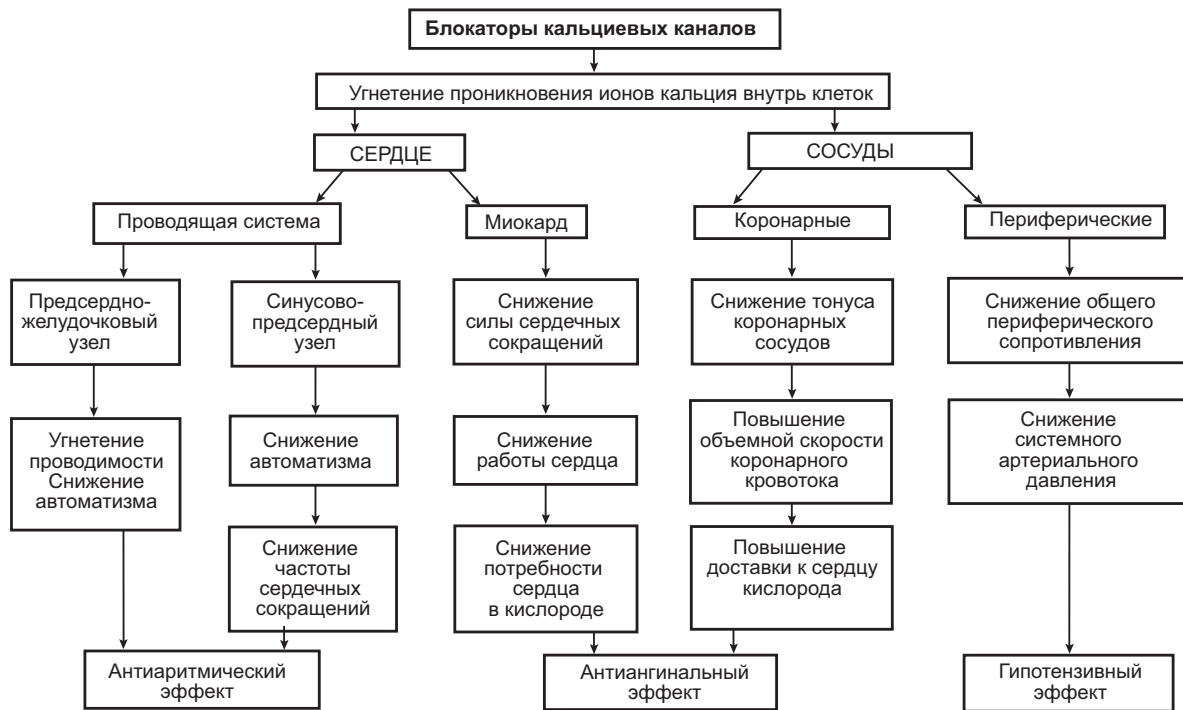


Рис. 31. Фармакологические эффекты антагонистов кальция

цию тромбоцитов и вязкость крови, расширяют мозговые и коронарные артерии (рис. 31).

Антагонисты кальция делятся на кардиоселективные и вазоселективные.

Кардиоселективные антагонисты кальция (производные *фенилалкинамина*) — *верапамил, изоптин, финоптин, лекоптин*. Препараты этой группы обладают антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью, так как снижают потребность миокарда в кислороде за счет снижения сократимости и урежения частоты сердечных сокращений, вызывают расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока, снижают тонус гладкой мускулатуры периферических сосудов и общее периферическое сопротивление.

Применяются для профилактики приступов стенокардии, при наджелудочковых аритмиях.

При применении больших доз верапамила возможно возникновение брадикардии, АВ-блокада.

Вазоселективные антагонисты кальция (производные *дигидропиридина*) — *нифедипин, фенигидин, коринфар, кордипин, адалат*. Проявляют слабое антиаритмическое действие, обладают антиангинальной и гипотензивной активностью. Нифедипин в большей степени действует на периферическое сопротивление сосудов, чем на клетки миокарда. При его сублингвальном приеме гипотензивный эффект наступает через 1–5 мин и длится 2–4 ч. Это позволяет использовать нифедипин (коринфар) для купирования гипертонических кризов.

Нежелательные побочные эффекты: отеки, гиперемия кожных покровов, головная боль, сыпь, рефлекторная тахикардия, гипотензия, «синдром обкрадывания».

В настоящее время используют пролонгированные ЛС, производные *дигидропиридина* — *амлодипин, норваск, стамло, амлодин, кардилонин, калчек*. Длительность действия — 36 ч. Применяются 1 раз в сутки для лечения артериальной гипертензии, стенокардии. Не вызывают острой гипотензии. Входит в состав комбинированных препаратов «*Экватор*», «*Теночек*», «*Амлоприн-АТ*» (табл. 18).

Производные *бензотиазепина* — *дилтиазем, дильрен, кардил, ангизем, реталзем*. Обладают антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью, но в меньшей степени вызывают АВ-блокаду. Применяются при гипертензии, стенокардии, тахикардиях.

Таблица 18. Сравнительная характеристика антагонистов кальция

Лекарственное средство	Виды активности			Влияние на функции миокарда
	Антигипертензивная	Антиангинальная	Антиаритмическая	
Нифедипин	+++	+++	—	—
Дилтиазем	++	+++	++	↓
Верапамил	+	+++	+++	↓

Примечания. «+» — выражена слабо; «++» — выражена умеренно; «+++» — выражена сильно; «—» — не выражена; «↓» — уменьшается.

Наиболее эффективное снижение АД достигается при совместном применении антигипертензивных средств с разными механизмами действия.

Основные комбинации:

- диуретики + β -адреноблокаторы или ингибиторы АПФ;
- антагонисты кальция (вазоселективные) + ингибиторы АПФ;
- антагонисты кальция (вазоселективные) + β -адреноблокаторы.

Купирование гипертензивных кризов. Под *гипертензивным кризом* понимают внезапное значительное повышение систолического (свыше 180 мм рт. ст.) и диастолического (свыше 100 мм рт. ст.) кровяного давления, отрицательно действующего на функции ЦНС, сердца, почек. Нарушение функций ЦНС сначала проявляется сильной головной болью, затем наступает нарушение сознания, возникают рвота, расстройство дыхания и судороги. Гипертонический криз — это угрожающее жизни состояние. Поэтому кровяное давление необходимо снизить относительно быстро. Для этой цели используется *клонидин*, *коринфар* или *каптоприл* (три «К») в таблетках под язык, а также внутривенно *дибазол*, *магния сульфат*, *натрия нитропруссид*, *ганглиоблокаторы (бензогексоний)* или *клонидин*. Дополнительно всегда целесообразно ввести в вену диуретик с быстрым и сильным действием (*фуросемид*). За рубежом используется для купирования криза *лабеталол* (табл. 19).

Таблица 19. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Clonidinum (Clonidine, Naemitonum) (Б)	Таблетки 0,000075; 0,00015 Ампулы 0,01% раствор — 1 мл	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки Под кожу, в мышцу 0,5–1,5 мл В вену медленно на 0,9% растворе натрия хлорида
Methyldopum (Aldometum, Doregytum) (Б)	Таблетки 0,25; 0,5	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки
Captoprilum (Capotenum) (Б)	Таблетки 0,025; 0,05; 0,1	По 1/2–1 таблетке 2–4 раза в сутки до еды
Enalaprilum (Enam, Enap, Renitecum) (Б)	Таблетки 0,005; 0,01; 0,02	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
«Adelphanum»	Оффц. таблетки (драже)	По 1 таблетке (драже) 1–2 раза в сутки
«Caposidum»	Оффц. таблетки (драже)	По 1 таблетке (драже) 1–2 раза в сутки
Hydralazinum (Apressinum)	Таблетки 0,01; 0,025	По 1 таблетке 2–4 раза в сутки после еды
Natrii nitroprussidum (Nipridum)	Ампулы (флаконы) 0,03; 0,05 сухого вещества	В вену капельно с 500 мл 5% раствора глюкозы
Bendazolium (Dibazolium)	Таблетки 0,02 Ампулы 0,5% и 1% раствор — 1 мл, 2 мл и 5 мл	По 1–2 таблетке 2–3 раза в сутки В вену (в мышцу) по 2–4 мл
Magnesii sulfas	Ампулы 25% раствор — 5 мл и 10 мл	В мышцу (в вену) медленно

Контрольные вопросы и задания

1. Какие фармакологические группы используются при артериальной гипертензии?
2. Опишите фармакодинамику *клонидина*, его побочные эффекты.
3. В чем заключается принцип гипотензивного действия β -адреноблокаторов, симпатолитиков, α -адреноблокаторов, ганглиоблокаторов, антагонистов кальция?

4. Что такое ренин-ангиотензин-альдостероновая система? Каковы способы ее блокады? Какие существуют ЛС, блокирующие данную систему сужения сосудов?

5. Каковы механизм действия *сульфата магния* и особенности его применения?

6. Опишите фармакодинамику вазодилататоров.

7. Препараты каких фармакологических групп могут вызвать ортостатическую гипотензию?

8. С какой целью при артериальной гипертензии назначают диуретики?

9. Какова фармакотерапия гипертонического криза?

Тесты для закрепления материала

1. Выбрать, какие препараты снижают тонус сосудодвигательного центра:

- а) апрессин;
- б) празозин;
- в) клофелин;
- г) каптоприл;
- д) метилдофа.

2. Механизм гипотензивного действия празозина заключается:

- а) в блокаде ангиотензиновых рецепторов;
- б) блокаде кальциевых каналов;
- в) блокаде α_1 -адренорецепторов;
- г) блокаде β_1 -адренорецепторов.

3. Указать средства, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:

- а) анаприлин;
- б) эналаприл;
- в) капотен;
- г) лозартан;
- д) верапамил.

4. Принцип действия эналаприла заключается:

- а) в угнетении секреции ренина;
- б) нарушении перехода ангиотензина I в ангиотензин II;
- в) блокирует ангиотензиновые рецепторы.

5. Указать блокатор кальцевых каналов:

- а) празозин;
- б) метопролол;
- в) амлодипин;
- г) клофелин.

6. Указать группы гипотензивных средств, снижающих влияние симпатической иннервации сердца и сосудов:

- а) М-холиноблокаторы;
- б) α -адреноблокаторы;
- в) β -адреноблокаторы;
- г) симпатолитики.

7. Указать диуретики, применяемые при гипертензии:

- а) дибазол;
- б) дихлотиазид;
- в) маннит;
- г) индапамид.

8. Отметить нежелательные эффекты эналаприла:

- а) сухой кашель;
- б) нарушение вкуса;
- в) ангионевротический отек;
- г) анемия;
- д) бессонница.

Лекарственные средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения

Коронарные сосуды обеспечивают миокард кислородом и питательными веществами. Недостаточное поступление кислорода через эти сосуды очень быстро вызывает ослабление сокращений и нарушение сердечной деятельности. Недостаток кислорода может возникнуть или из-за уменьшения доставки его с кровью или в результате резкого увеличения потребления кислорода миокардом.

Коронарное кровообращение ухудшается в основном в результате атеросклероза коронарных артерий и спазма сосудов сердца. В любом случае уменьшается просвет этих артерий и нарушается коронарный кровоток.

Антиангинальные средства

Уменьшение коронарного кровотока приводит к ухудшению кровоснабжения и гипоксии миокарда и к развитию ИБС (ишемической болезни сердца). В настоящее время основными факторами риска ИБС являются повышенное АД, курение, повышенный уровень холестерина в крови. Самыми распространенными тяжелыми клиническими формами ИБС считаются стенокардия и инфаркт миокарда.

Стенокардия — это приступообразно возникающая боль в области сердца. Впервые клиническую картину стенокардии описал Геберден в 1768 г., назвав ее *angina pectoris*, что в переводе на русский язык означает «грудная жаба», «стеснение в груди», «грудное сжатие». Больные жалуются на боль за грудиной или ощущение давления, стеснения в этой области. Боль может иррадиировать в левое плечо и руку. Эти ощущения кратковременные, продолжаются 1–5 мин, реже — до 10 мин. Приступу стенокардии предшествует физическое или эмоциональное напряжение (стенокардия напряжения). Приступ может быть обусловлен как отрицательными, так и положительными эмоциями. Но встречается стенокардия покоя, возникающая без явных провоцирующих факторов.

Особый вариант стенокардии был описан в 1959 г. Принцметалом. Приступы возникают в покое, внезапно, чаще ночью, вследствие спазма коронарных артерий. Спазмы сосудов могут появиться рефлекторно при различных воздействиях (болевое или холодное раздражение, заболевания внутренних органов).

Антиангинальные средства — это ЛС, предупреждающие или купирующие приступы стенокардии и приводящие к соответствию кровоснабжения миокарда его потребностям.

Снижают потребность миокарда в кислороде β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ; увеличивают доставку кислорода к миокарду коронарорасширяющие средства, а антагонисты кальция и органические нитраты обеспечивают эти два механизма одновременно.

Антиангинальные средства подразделяются:

1) на снижающие потребность миокарда в кислороде: а) β -адреноблокаторы (*пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол, карведилол*); б) ингибиторы АПФ (*каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл*);

2) увеличивающие доставку к сердцу кислорода и снижающие потребность миокарда в кислороде: а) антагонисты кальция (*дилтиазем, амлодипин*); б) органические нитраты (*нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида-5-мононитрат*);

3) коронарорасширяющие средства (*моксидомин, дипиридамо*).

β-адреноблокаторы. Эти препараты ограничивают адренергическую иннервацию сердца, что обеспечивает уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений, систолического АД и сократимости (см. «Адреноблокирующие средства»). Они уменьшают частоту приступов и являются средствами для профилактики приступов ИБС, снижают риск инфаркта миокарда.

Ингибиторы АПФ. Ингибиторы АПФ и другие средства, влияющие на РААС, назначаются в постинфарктном периоде. Они способны снижать потребность миокарда в кислороде и существенно тормозить ремоделирование миокарда (см. «Антигипертензивные средства»).

Органические нитраты. Различают три группы нитратов: 1) группа тринитроглицерина; 2) группа изосорбида динитрата; 3) группа изосорбида-5-мононитрата. Механизм действия этих препаратов состоит в том, что они являются поставщиками оксида азота (NO) в стенки сосудов. Это приводит к их расслаблению и расширению. Улучшается коронарный кровоток и кровоснабжение миокарда, уменьшается пре- и постнагрузка на сердце (рис. 32).

Тринитроглицерин (нитроглицерин) купирует острый приступ стенокардии. При приеме 1 таблетки под язык в крови нитроглицерин определяется уже через 2–3 мин, а максимальная концентрация достигается через 5 мин.

Нитроглицерин является венозным вазодилататором и вызывает расслабление гладких мышц сосудов. Длительность его действия — около 30 мин.

При возникновении ангинозных болей необходимо прекратить физическую нагрузку, сесть (предупреждение развития обморока) и принять 1 таблетку нитроглицерина под язык. При отсутствии эффекта через 5 мин можно принять вторую таблетку нитроглицерина, затем третью, но не более 3 таблеток за 15 мин и не более 2 таблеток за 1 раз (возможны гипотензия и коллапс). При этом приступ стенокардии должен купироваться препаратами нитроглицерина. Кроме сублингвальных



Рис. 32. Механизм действия нитратов

таблеток нитроглицерина при приступе используют его 1% спиртовой раствор (на сахар), капсулы, дозированный аэрозоль под язык, ЛС для внутривенных вливаний (*перлинганит, нирмин, нисконитрин*), а также *изосорбида динитрат* под язык и в аэрозолях, таблетки *молсидомина* под язык (при аллергии на нитраты). Как средства рефлекторного действия применяют *валидол* под язык, *корвалол*. Они могут облегчить боль в области сердца, но не купируют истинный приступ стенокардии.

Нежелательные побочные эффекты нитроглицерина связаны в основном с его сосудорасширяющим действием. При приеме под язык возможно покраснение лица, ощущение жара. Из-за расширения и пульсации сосудов головного мозга возникает головная боль, иногда очень сильная, особенно выраженная после первых приемов ЛС. Для уменьшения головной боли рекомендуется одновременно назначать *валидол*, ЛС с *ментолом*, которые повышают тонус вен, а также болеутоляющие средства (*анальгин* и др.). Снижение АД, характерное для действия нитроглицерина, может сопровождаться головокружением, шумом в ушах. В случае передозировки нитроглицерина возможны сосудистый коллапс и обморок. При систематическом применении препарата к нему развивается толерантность.

Противопоказания к применению: повышенное внутричерепное давление, геморрагический инсульт, глаукома, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда с низким давлением.

Для профилактики приступов стенокардии предложено много ЛС.

ЛС нитроглицерина пролонгированного действия выпускаются в виде таблеток и капсул в двух формах – «мите» (*mite*), содержащей 2,5 мг или 2,6 мг нитроглицерина, и «форте» (*forte*), содержащей 6,4 мг или 6,5 мг нитроглицерина. Продолжительность действия форм «мите» составляет 1,5–2 ч. В настоящее время они применяются редко. Продолжительность действия форм «форте» составляет 4–8 ч, их принимают внутрь. К ним относятся *сустонит, сустак, нитронг, нитрогранулонг, нитро-рет, нитро-тайм* и др.

Буккальные формы нитроглицерина – это лекарственные формы, которые накладываются на слизистую оболочку верхней десны над клыками и малыми коренными зубами. *Тринитролонг* выпускается в виде пластинок из полимера, содержа-

щих 1 мг, 2 мг и 4 мг нитроглицерина. Пластинки рассасываются во рту, нитроглицерин высвобождается, всасывается слизистой оболочкой полости рта и поступает в системный кровоток, минуя печень. Тринитролонг применяется для предупреждения и купирования приступов стенокардии. Эффект наступает через 1–2 мин и длится в среднем 3–4 ч.

Для профилактики приступов используются также трансдермальные терапевтические системы (ТТС) — *депонит*, *нитродерм* (пластырь) и мази, содержащие 2% раствор нитроглицерина. Они наносятся обычно на кожу груди утром и вечером.

Изосорбида динитрат выпускается в таблетках обычного и пролонгированного действия, в виде аэрозолей для введения в полость рта, в буккальных пластинках, мазях, растворах для внутривенного введения. ЛС изосорбида динитрата обладают сходным с нитроглицерином эффектом, но по силе действия уступают ему. Таблетки *нитросорбида*, *изодинита*, *изокета*, *кардикета* содержат 10, 20, 30, 40 мг изосорбида динитрата. Действие их назначается через 20–30 мин после приема, продолжительность антиангинального действия в среднем 3–5 ч. Более эффективными являются ЛС пролонгированного действия в таблетках и капсулах, содержащие 20, 40, 60, 80 мг изосорбида динитрата: *кардикс*, *изолонг*, *кардонит*, *изокет-ретард*, *кардикет-ретард*, *изодинит* и др. Длительность их действия достигает 12–18 ч.

Изосорбида-5-мононитрат — фармакологически активный метаболит изосорбида динитрата, не метаболизируется в печени. Метаболизм происходит в почках, поэтому эти ЛС можно назначать больным с заболеваниями печени. Выпускаются в таблетках и капсулах пролонгированного действия по 20, 40, 60 мг. Назначаются 1–2 раза в сутки: *монолонг*, *моносан*, *оликкард*, *моночинкве*, *монокапс* и др.

При длительном применении нитратов развивается толерантность (привыкание), в результате чего снижаются антиангинальный и гемодинамический эффекты.

Антагонисты кальция. Несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой при стенокардии может быть ликвидировано путем как увеличения доставки кислорода, так и уменьшения потребности миокарда в нем. Антагонисты кальция действуют на оба эти механизма. Понижение

потребности миокарда в кислороде осуществляется в результате уменьшения постнагрузки путем расширения сосудов, уменьшения работы миокарда и снижения частоты сердечных сокращений ЛС групп *верапамила* и *дилтиазема*, у которых более выражено влияние на миокард. Увеличение доставки кислорода к миокарду достигается улучшением и увеличением коронарного кровотока путем вазодилатации, предотвращением коронарных спазмов. Более выражена сосудорасширяющая активность у производных дигидропиридина (*амлодипин*).

Кроме этого, кальциевые антагонисты повышают устойчивость клеток миокарда к ишемии.

Коронарорасширяющие средства. *Молсидомин* (*корватон, сиднофарм*) уменьшает преднагрузку на сердце, снижает венозное давление, понижает потребность миокарда в кислороде, расширяет крупные коронарные артерии и улучшает коронарное кровообращение. Назначают для предупреждения приступов стенокардии от 3 до 6 раз в сутки. При плохой переносимости нитроглицерина его используют и для купирования приступов в таблетках по 2 мг под язык. Эффективен при длительном применении, так как к нему не развивается толерантность, хорошо сочетается с β -адреноблокаторами и антагонистами кальция.

Дипиридамол (*курантил, тромбонил*) улучшает кровоток в мелких сосудах и тормозит агрегацию тромбоцитов. При внутривенном введении больших доз у больных с резким стенозом венечных артерий может возникать ишемия миокарда вследствие дилатации непораженных сосудов и так называемый «синдром коронарного обкрадывания».

Лечение стенокардии должно сопровождаться *антиагрегантной терапией* для профилактики тромбообразования. Наиболее используемым антиагрегантом является *ацетилсалициловая кислота* (*кардиомагнил, полокард, терапин, магнил, аспирин-кардио*), которая назначается в дозах 75–325 мг/сут. В таких дозах она через ЦОГ-1 угнетает синтез тромбоксана и тормозит агрегацию тромбоцитов. Используется также *тиклопидин* (*тиклид*), *клопидогрель* (*плавикс*).

При лечении стенокардии в комбинации с основными препаратами применяются ЛС калия, витамины группы В, гиполипидемические, а также седативные средства или транквилизаторы.

Триметазидин (предуктал) является кардиопротектором, обладает антигипоксическим, цитопротекторным действием в отношении кардиомиоцитов. Применяют для профилактики приступов ИБС.

Средства, применяемые при инфаркте миокарда

Инфаркт миокарда возникает вследствие резкого нарушения кровотока в каком-либо участке миокарда (тромбоз, закрытие просвета артерии в результате атеросклероза и др.). На фоне ишемии развивается некроз участка миокарда с последующим образованием рубца. Инфаркт миокарда в остром периоде обычно сопровождается аритмиями, очень сильными болями в области сердца, которые не купируются нитроглицерином.

Медикаментозное лечение больных с неосложненным инфарктом миокарда должно быть направлено на купирование болевого синдрома, профилактику и лечение нервно-психических расстройств, восстановление коронарного кровотока и ограничение зоны некроза.

Для купирования боли используют наркотические анальгетики (*морфин, промедол* и др.), метод нейролептанальгезии (*таламонал*), средства для наркоза (*закись азота*).

У больных острым инфарктом миокарда развивается гиперкоагуляционный синдром с повышением активности прокоагулянтов, тем самым создаются условия для возникновения тромбозов. Поэтому проводится тромболитическая терапия. Вводятся активаторы фибринолиза: *стрептокиназа, тканевый активатор плазминогена (ТАП)* с последующим назначением *гепарина* и непрямых антикоагулянтов (*неодикумарин* и др.).

Ограничить зону некроза способны нитраты, β -адреноблокаторы и антагонисты кальция (в вену). Для профилактики и лечения нервно-психических расстройств применяют транквилизаторы и нейролептики.

Назначают также *ацетилсалициловую кислоту* в качестве антиагреганта.

Сердечные аритмии купируют *лидокаином* (10% раствор в вену).

В случае снижения АД до критических значений используют α -адреномиметики — *мезатон*, при кардиогенном шоке вводят *дофамин* (табл. 20).

Таблица 20. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Trinitroglycerinum (Nitroglycerinum) (Б)	Таблетки 0,0005 Капсулы 0,0005; 0,001 Флаконы 1% спиртового раствора – 10 мл	Под язык по 1 таблетке при приступе Под язык по 1 капсуле при приступах По 1–2 капли на сахаре под язык
Nitrongum, Nitro- mintum, Nit-ret, Sustonitum (Б)	Таблетки 0,0025; 0,0026; 0,0064; 0,0065 нитро- глицерина	Внутрь по 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки перед едой (не разжевывая)
Nirminum (Perlin- ganitum) (Б)	Ампулы 0,1% раствор нитроглицерина – 15 мл, 10 мл, 25 мл	В вену 0,01% раствор ка- пельно на 0,9% растворе натрия хлорида
Isosorbidi dinitras (Isodinitum, Isolon- gum, Kardonitum, Cardix, Isoketum) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,02; 0,04; 0,06; 0,08 и 0,12 изосорбида ди- нитрата Мазь 10 % Ампулы, флаконы 0,1% раствор – 10 мл, 50 мл	Внутрь по 0,02 2–3 раза в сутки; по 0,04 и 0,06 2 раза в сутки; по 0,08 и 0,12 1 раз в сутки (не раз- жевывая) По 1,0 на кожу вечером В вену 0,01% раствор ка- пельно на 0,9% растворе натрия хлорида
Isosorbidi mononitras (Monosidum, Mono- nitum, Olicardum, Monosanum) (Б)	Таблетки 0,01; 0,02; 0,04 Таблетки (капсулы)- ретард – 0,04; 0,05; 0,06 Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 2 раза в сутки По 1 таблетке (капсуле) 1 раз в сутки утром (не разжевывая) В вену
Molsidominum (Corvatonum, Syd- nopharmum) (Б)	Таблетки 0,002; 0,004; 0,008	Под язык по 1 таблетке при приступах (0,002) По 1 таблетке внутрь 2–3 раза в сутки
Dipyridamolum (Curantylum) (Б)	Таблетки 0,025; 0,075 Ампулы 0,5% раст- вор – 2 мл	По 1 таблетке 3 раза в сутки В мышцу по 2 мл

Контрольные вопросы и задания

1. В чем заключаются механизм антиангинального действия нитратов, значение оксида азота (NO) для сосудов?
2. Каков принцип купирования приступа стенокардии с помощью ЛС?
3. Какие лекарственные формы *нитроглицерина* применяются для профилактики приступов ангинозных болей?
4. Назовите побочные эффекты *нитроглицерина*.
5. Объясните механизм антиангинального действия β -адреноблокаторов, антагонистов кальция.
6. Каковы особенности действия и применения *молсидомина*?
7. В чем заключается необходимость применения антиагрегантов в комплексном лечении стенокардии?
8. Расскажите об использовании различных ЛС при инфаркте миокарда.
9. Каковы особенности тромболитической терапии при инфаркте миокарда?

Тесты для закрепления материала

1. Назвать ЛС для купирования приступа стенокардии:

- а) сустак;
- б) нитроглицерин;
- в) хинидина сульфат;
- г) валидол.

2. Указать ЛС для профилактики приступов стенокардии:

- а) анаприлин;
- б) нитроглицерин;
- в) верапамил;
- г) нитро-минт.

3. Указать ЛС, не относящееся к подгруппе нитроглицерина:

- а) сустонит;
- б) нитронг;
- в) изокет;
- г) сустак.

4. Указать механизм антиангинального действия метопролола:

- а) усиливает коронарный кровоток;
- б) снижает сопротивление сосудов;

- в) снижает сердечный выброс;
- г) снижает потребность миокарда в кислороде.

5. Какие ЛС используют при остром инфаркте миокарда?

- а) валидол;
- б) дигитоксин;
- в) гепарин;
- г) таламонал;
- д) морфин.

6. Что используют для профилактики тромбообразования при ИБС?

- а) валидол;
- б) нитроглицерин;
- в) дилтиазем;
- г) тиклопидин;
- д) аспирин.

7. Одновременно уменьшают потребность сердца в кислороде и увеличивают доставку кислорода к миокарду:

- а) β -адреноблокаторы;
- б) нитраты;
- в) блокаторы кальциевых каналов;
- г) коронарорасширяющие средства.

8. Нитроглицерин (таблетки, капсулы, раствор для приема под язык):

- а) применяется для купирования приступа стенокардии;
- б) действует через 2–3 мин;
- в) действует около 4 ч;
- г) действует около 30 мин.

9. Нежелательные побочные эффекты нитроглицерина:

- а) тахикардия;
- б) брадикардия;
- в) головная боль, головокружение;
- г) снижение АД (вплоть до коллапса);
- д) бронхоспазм.

Антиаритмические средства

Антиаритмические ЛС применяют для устранения или предупреждения нарушений ритма сердечных сокращений, обусловленных изменением хотя бы одной из функций сердца: автоматизма, возбудимости или сократимости с последующим нарушением сократимости. Ритм деятельности сердца зависит от многих параметров, характеризующих функцию миокарда и проводящую систему сердца. Деятельность проводящей системы регулируется Na^+K^+ -«насосом», участвующим в обмене ионов Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} в кардиомиоцитах.

Физиологическим водителем ритма сердца в норме является *синусный узел*, расположенный в стенке правого предсердия. От синусного узла импульсы передаются на атриовентрикулярный узел (АВ-узел), далее — на пучок Гиса и его ветви, затем — на волокна Пуркинье. Эти образования представляют собой проводящую систему сердца. По ней импульсы достигают мышечных волокон желудочков, которые синхронно сокращаются.

Клетки синусного узла обладают способностью к медленной спонтанной деполяризации (автоматизму) в период диастолы. В других участках проводящей системы в норме функция автоматизма выражена слабее и подавлена более высоким автоматизмом синусного узла. Этот процесс в синусном узле связан с вхождением ионов Ca^{2+} по медленным кальциевым каналам внутрь клетки во время диастолы. Как только диастолическая деполяризация достигает критической величины, происходит резкое скачкообразное увеличение проницаемости мембраны для ионов Ca^{2+} и Na^+ , развивается быстрая деполяризация и происходит распространение волны деполяризации на соседние участки мембраны. Вслед за этим развивается реполяризация клеточной мембраны, в которой выделяется три фазы: *начальная быстрая реполяризация*, связанная с выходом ионов K^+ (фаза 1); *плато* — вход ионов Ca^{2+} и Na^+ на фоне продолжающегося выхода K^+ (фаза 2); *конечная быстрая реполяризация* (фаза 3) — первоначально обусловлена ускоренным током K^+ из клетки, затем работой Na^+K^+ -«насоса», восстанавливающего исходное соотношение ионов (потенциал покоя, рис. 33).

В зарождении потенциала действия миокарда основную роль играет быстрый входящий ток ионов Na^+ , возникающий при поступлении импульса.

Активирующее (ускоряющее) влияние на медленную деполяризацию мембраны, возникновение импульса и связанные с этим процессом функции миокарда (автоматизм, проводимость,

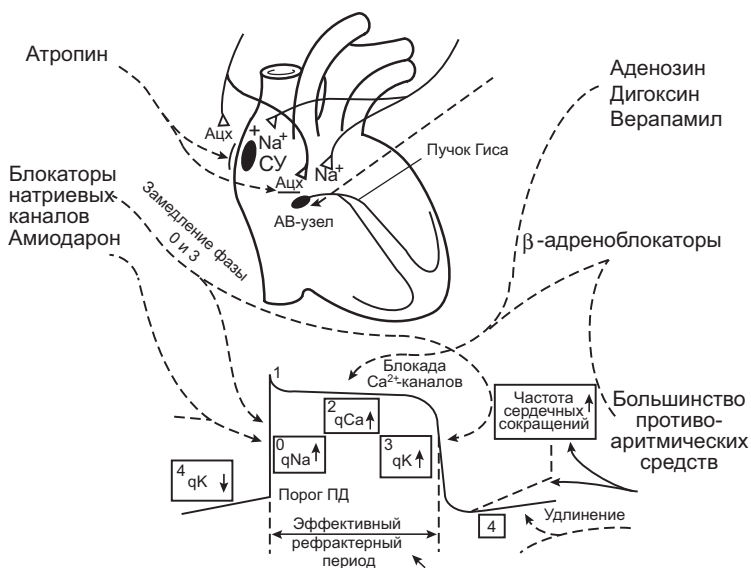


Рис. 33. Физиология сердечной деятельности и основная направленность действия противоаритмических средств:

0 – быстрая фаза деполаризации; 1–3 – фазы реполаризации; 4 – медленная деполаризации; ПД – потенциал действия

возбудимость, сократимость) оказывает *симпатическая иннервация* (через β_1 -адренорецепторы); тормозит автоматизм синусного узла и АВ-проводимость, ослабляет сократимость предсердий – *парасимпатическая иннервация* (через M_2 -холинорецепторы).

В основе патогенеза разнообразных тахикардий лежат два самостоятельных механизма или их сочетание:

1) нарушения *образования импульсов* в результате возросшего автоматизма. С этим механизмом может быть связано появление предсердных и желудочковых экстрасистол, пароксизмальной тахикардии, фибрилляции желудочков;

2) нарушения *проведения импульсов*. По такому типу возникают пароксизмальная тахикардия предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальная тахикардия желудочков.

Наиболее общими непосредственными причинами нарушений ритма являются местные нарушения электролитного обмена (дефицит K^+ и Mg^{2+} , избыток Na^+ и Ca^{2+}), возникающие в миокарде под влиянием гипоксии, воспалительного процесса, токсического повреждения, повышения тонуса симпатической иннервации, избытка гормонов щитовидной железы и др.

Противоаритмические средства, применяемые при тахиаритмиях

По механизму их противоаритмического действия выделяются несколько групп:

1) блокаторы натриевых каналов (*хинидин, прокаинамид, аймалин, лидокаин, фенитоин, этагизин, морагизин, пропафенон*);

2) β -адреноблокаторы (*соталол, пропранолол, надолол, метопролол, атенолол*);

3) блокаторы калиевых и натриевых каналов (*амиодарон, бретилий*);

4) антагонисты кальция (*верапамил, дилтиазем*);

5) препараты калия и магния (*калия хлорид, калия оротат, калия и магния аспарагинат*).

Лекарственные средства I класса – мембраностабилизирующие средства (блокаторы натриевых каналов). Они понижают проницаемость клеточных мембран, блокируют транспорт ионов натрия в клетки и выход из них ионов калия. Увеличивается деполяризация клеток сердечной мышцы, угнетается автоматизм, обусловленный возникновением импульса возбуждения, замедляется проведение импульса по предсердиям.

Хинидина сульфат замедляет проводимость в предсердиях и желудочках, уменьшает возбудимость миокарда. Эффективен при наджелудочковых и желудочковых аритмиях. Обладает α -адреноблокирующим действием и вызывает расширение периферических сосудов.

Нежелательные побочные эффекты: угнетение сократительной способности миокарда, снижение сердечного выброса и возможное снижение АД. Противопоказан при нарушении проводимости сердца, выраженной сердечной недостаточности, гипотензии.

Прокаинамид (новокаинамид) по химическому строению близок к новокаину, оказывает местноанестезирующее действие. Способен понижать возбудимость и проводимость миокарда, меньше влияет на сократительную способность миокарда. Оказывает сосудорасширяющее действие, вызывая гипотензию.

Аймалин (гилуритмал) является алкалоидом раувольфии. Понижает возбудимость, проводимость миокарда, несколько угнетает автоматизм синусного узла. Является эффективным средством для купирования приступов мерцательной аритмии и пароксизмальной тахикардии. Входит в состав драже «Пульснорма». Аймалин обычно хорошо переносится, иногда отмечаются общая слабость, гипотензия, тошнота, рвота.

ЛС подгруппы лидокаина (*лидокаин, фенитоин, мексилетин*) не влияют на скорость проведения импульса в миокарде, уменьшают продолжительность потенциала действия миокарда. Применяются при желудочковых аритмиях, в том числе у больных инфарктом миокарда.

Пропафенон (ритмонорм, пропанорм), морацизин (этмозин), этацизин действуют на все отделы сердца. Их обычно назначают при желудочковых и наджелудочковых аритмиях при неэффективности других ЛС.

Лекарственные средства II класса – β -адреноблокаторы. Они замедляют проводимость в предсердиях, при этом снижают сократимость, сердечный выброс и АД. Используют при наджелудочковых и желудочковых аритмиях (см. «Адреноблокирующие средства»). Чаще всего применяется *сotalол (сotalекс)*, а также другие неселективные и кардиоселективные ЛС (*пропранолол, атенолол, метопролол*).

Лекарственные средства III класса – средства, удлиняющие потенциал действия или блокаторы калиевых каналов. *Амиодарон (кордарон, аритмил)* увеличивает продолжительность потенциала действия миокарда, снижает автоматизм, возбудимость, замедляет АВ-проводимость. Блокирует калиевые каналы. Урежает частоту сердечных сокращений и снижает потребность миокарда в кислороде. Уменьшает сопротивление коронарных артерий и увеличивает коронарный кровоток. Применяют при сочетании стенокардии с нарушением ритма сердца (рис. 34).

Нежелательные побочные эффекты: кумуляция, тошнота, тяжесть в желудке, брадикардия, аллергические кожные реакции, фотосенсибилизация, нарушение функции щитовидной

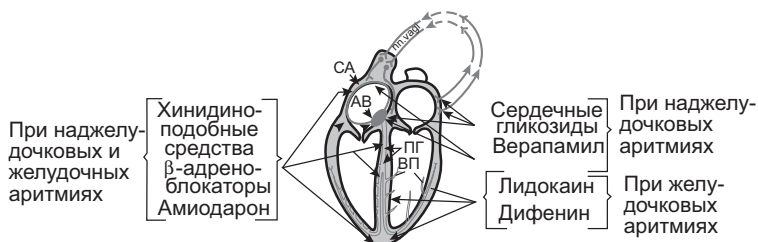


Рис. 34. Основная направленность действия противоаритмических средств: СА – синусно-предсердный узел; АВ – атриоventрикулярный узел; ПГ – пучок Гиса; ВП – волокна Пуркинье

железы (за счет содержания йода в структуре), пигментация кожных покровов. Противопоказаниями являются: брадикардия, АВ-блокада, гипо- или гипертиреоз, гипотензия, повышенная чувствительность к йоду, беременность, лактация.

Сходным механизмом противоаритмического действия обладает симпатолитик *бретилий (орнид)*. Его используют при тяжелых желудочковых тахикардиях. Может вызвать тяжелую гипотензию.

Лекарственные средства IV класса – антагонисты кальция. Блокируют кальциевые каналы и нарушают поступление ионов кальция в волокна сердца, при этом угнетают возбудимость, сократимость миокарда, замедляют АВ-проводимость. При наджелудочковых тахикардиях применяются производные бензотиазепина (*дилтиазем*), фенилалкиламина (*верапамил*) (см. «Антигипертензивные средства»).

Вспомогательные лекарственные средства. Препараты калия – *калия оротат*, *калия хлорид*, комбинированные таблетки, содержащие калия и магния аспарагинаты, «*Аспаркам*», «*Аспаркад*», «*Панангин*» – применяются при тахиаритмиях, связанных с дефицитом калия (экстрасистолиях, пароксизмальной тахикардии), при передозировке сердечных гликозидов и др. Ионы калия оказывают угнетающее влияние на автоматизм, проводимость и сократимость волокон сердца. Препараты калия быстро выводятся почками, поэтому их назначают 4–5 раз в сутки. Противопоказаны при нарушении выделительной функции почек.

Калий участвует в процессе проведения импульсов и передаче их на иннервируемые органы. Введение его в организм сопровождается повышением содержания ацетилхолина и возбуждением симпатического отдела нервной системы. Калий необходим также для осуществления сокращений скелетных мышц. Он улучшает сокращение мышц при мышечной дистрофии, миастении.

Сердечные гликозиды (*дигоксин*) применяют при мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии.

Аденозин используется исключительно для купирования пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Назначается в мышцу.

Противоаритмической активностью обладают препараты магния (*магния аспарагинат*). Особенно эффективны при гипوماгнемии.

**Противоаритмические средства,
применяемые при брадиаритмиях**

При брадиаритмиях назначают ЛС, повышающие возбудимость и проводимость сердца (табл. 21).

Таблица 21. Формы выпуска и способы применения ЛС

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Chinidini sulfas (Б)	Порошок Таблетки 0,1; 0,2	По 1 таблетке каждый час до прекращения приступа
Procainamidum (Novocainamidum) (Б)	Таблетки 0,25; 0,5 Ампулы 10% раствор – 5 мл	По 1–3 таблетки 4–6 раз в сутки В мышцу (в вену) капельно
Ajmalinum (Gilurytmalum) (Б)	Таблетки (драже) 0,05 Ампулы 2,5% раствор – 2 мл Ампулы 0,5% раствор – 5 мл	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки В мышцу 2 мл В вену медленно по 5 мл на растворе глюкозы
Mexiletinum (Mexitilum) (Б)	Капсулы 0,05; 0,2 Ампулы 2,5% раствор – 10 мл	По 1 капсуле 3–4 раза в сутки В вену 5–7 мл
Amiodaronum (Cordaronum) (Б)	Таблетки 0,2 Ампулы 5% раствор – 3 мл	По 1 таблетке 1–3 раза в сутки В вену по 5–7 мл
Verapamilum (Isoptinum) (Б)	Таблетки 0,04; 0,08 Ампулы 0,25% раствор – 2 мл	По 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки В вену медленно или капельно на растворе глюкозы
Diltiazenum (Angizem, Cardilum, Dilrenum) (Б)	Таблетки 0,03; 0,06; 0,09; 0,12	По 1 таблетке 2–4 раза в сутки до еды
Kalii orotas	Таблетки 0,1; 0,5	По 1/2–1 таблетке 2–3 раза в сутки
«Pananginum»	Офф. таблетки (драже)	По 1 таблетке (драже) 3 раза в сутки
«Asparcamum»	Офф. таблетки Ампулы 5 мл и 10 мл	По 1 таблетке 3 раза в сутки В вену медленно или капельно на растворе глюкозы

β_1 -адреномиметики, α -, β -адреномиметики возбуждают β_1 -адренорецепторы миокарда, улучшают атриовентрикулярную проводимость. Их используют при АВ-блокадах различной природы (см. «Адреномиметические средства»).

М-холиноблокаторы угнетают М-холинорецепторы проводящей системы миокарда и применяются при брадикардии, для ее профилактики и при блокадах сердца (*атропин*).

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию противоаритмических средств.
2. В чем заключается механизм действия мембраностабилизирующих противоаритмических средств? Каково их влияние на ионный обмен в миокарде?
3. Опишите фармакодинамику *амиодарона*, нежелательные побочные эффекты.
4. Каковы особенности действия на сердце антагонистов кальция, их классификация и отличие?
5. Когда применяются препараты калия?

Тесты для закрепления материала

1. Указать противоаритмические средства:

- а) лидокаин;
- б) папаверин;
- в) прокаинамид;
- г) дибазол.

2. Отметить механизм противоаритмического действия атенолола:

- а) блокада β_2 -адренорецепторов;
- б) стимуляция β_2 -адренорецепторов;
- в) блокада β_1 -адренорецепторов;
- г) стимуляция β_1 -, β_2 -адренорецепторов.

3. Указать, какие ЛС не относятся к антагонистам кальция:

- а) анаприлин;
- б) кордипин;
- в) верапамил;
- г) изоптин.

4. Какой побочный эффект не характерен для верапамила?

- а) брадикардия;
- б) тахикардия;
- в) аллергические реакции.

5. При гипокалиемии применяют ЛС:

- а) аймалин;
- б) изоптин;
- в) аспаркам;
- г) панангин.

6. Лидокаин эффективен:

- а) только при наджелудочковых аритмиях;
- б) только при желудочковых аритмиях;
- в) как при желудочковых, так и при наджелудочковых аритмиях.

7. При АВ-блоке применяются:

- а) изадрин;
- б) анаприлин;
- в) эфедрин;
- г) атропин;
- д) атенолол.

8. Указать нежелательные побочные эффекты амиодарона:

- а) брадикардия;
- б) отложение микрокристаллов в роговице;
- в) пигментация кожи;
- г) бессонница.

Средства, применяемые при сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность связана с уменьшением сократительной способности миокарда, ведущей к ослаблению сердечных сокращений, снижению ударного объема крови и сердечного выброса, что способствует застою крови в тканях и органах, отекам, гипоксии, нарушению функций органов.

Различают хроническую (застойную) сердечную недостаточность (ХСН), проявляющуюся в одышке, сердцебиении, отечности, цианозе губ и других признаках, и острую сердеч-

ную недостаточность (ОСН), возникающую в результате поражения левого желудочка (сопровождается отеком легких).

Сегодня общепризнанной является нейрогуморальная концепция развития и прогрессирования ХСН. Суть ее заключается в дисбалансе продукции ряда гормонов (ангиотензина II, альдостерона, норадреналина и др.), регулирующих процессы вазодилатации, метаболизм кардиомиоцитов, что в итоге ведет к ремоделированию сердца и сосудов, их дисфункции. Продукция основных вазоактивных веществ нарушается, главным образом, вследствие гиперактивации двух основных систем – *ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС)* и *симпато-адреналовой*. Поэтому ЛС основной группы в лечении ХСН являются ингибиторы АПФ (*эналаприл, периндоприл, лизиноприл* и др.), β -адреноблокаторы (*карведилол, бисопролол, метопролол*). При выраженных отеках назначают диуретики (см. «Антигипертензивные средства» и «Мочегонные средства»):

1) ингибиторы АПФ (*эналаприл, периндоприл, лизиноприл, квинаприл*);

2) β -адреноблокаторы (*метопролол, атенолол, бисопролол, надолол*);

3) диуретики (*гипотиазид, клопамид, спиронолактон, триамтерен*);

4) сердечные гликозиды (*дигоксин, изоланид, строфантин-К, коргликон*).

При хронической и острой сердечной недостаточности используются кардиотонические средства.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды (СГ) – ЛС растительного происхождения, избирательно влияющие на сердечную мышцу и обладающие выраженным кардиотоническим действием. Они оказывают прямое действие на миокард. При этом ускоряется и усиливается систола – *положительное инотропное* (от греч. *is* – волокно, *tropos* – направление) («*систолическое*») действие, увеличивается ударный и минутный объем крови, повышается скорость кровотока. Прямое действие СГ на сердечно-сосудистую систему обусловлено их способностью тормозить $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -азу – фермент, обеспечивающий энергией активный транспорт ионов Na^+ и K^+ через клеточные мембраны, т.е.

нарушать работу натриевого насоса. Следствием этого является повышение внутриклеточного содержания ионов Na^+ (и уменьшение ионов K^+), увеличение поступления в клетки ионов Ca^{2+} , в результате чего усиливается сократимость и возбудимость миокарда.

СГ проявляют *отрицательное хронотропное* (от греч. *chronos* – время) («диастолическое») действие – удлинение диастолы, что увеличивает интервалы отдыха сердца и урежает ритм сердца. Уменьшение числа сокращений способствует восстановлению энергетических ресурсов миокарда.

СГ угнетают АВ-проводимость, понижают возбудимость водителей ритма синусового узла.

Диурез под влиянием сердечных гликозидов усиливается, что связано главным образом с общим улучшением кровообращения.

Сердечные гликозиды оказывают также влияние на ЦНС, что сопровождается седативным эффектом.

Применяют СГ при сердечной недостаточности, тахикардиях, пороках клапанов сердца, атеросклеротических изменениях сердечной мышцы, отеках и др. После их применения изменяются основные показатели гемодинамики:

- увеличивается систолический объем крови;
- снижается частота сердечных сокращений и увеличивается сила сокращений;
- снижается артериальное и венозное давление;
- уменьшаются застойные явления, отеки, объем циркулирующей крови;
- исчезает кислородное голодание тканей и одышка.

Сердечные гликозиды содержатся в листьях наперстянки, траве ландыша майского и горицвета весеннего, семенах строфанта и других растениях, а также в яде жаб.

Различия в действии (скорость наступления эффекта и продолжительность действия) отдельных СГ связаны с особенностями их фармакокинетики. После всасывания и поступления в кровь сердечные гликозиды фиксируются в тканях, в том числе в сердечной мышце. Продолжительность действия зависит от прочности связывания с белками, скорости разрушения и выведения из организма.

Эти факторы определяют способность ЛС накапливаться в организме (степень кумуляции).

Лекарственные средства длительного действия. К этой группе относятся гликозиды наперстянки пурпурной и крупноцветковой.

Дигитоксин является неполярным соединением, легко растворимым в жирах. Хорошо и почти полностью (90–100%) абсорбируется из пищеварительного канала. При пероральном приеме почти полностью (97–100%) связывается с белками плазмы крови. Полностью обезвреживается в печени, выделяется с желчью в кишечник, затем вновь реабсорбируется, т.е. вовлекается в кишечно-печеночную циркуляцию. Выделяется с мочой и калом. Эффект начинает проявляться через 3–6 ч и длится 2–3 недели. Обладает значительными кумулятивными свойствами, которые обусловлены медленным темпом процессов инактивации и выделения из организма. В настоящее время не применяется.

Лекарственные средства средней продолжительности действия. *Дигоксин* (*ланикор*, *дилакор*) хорошо всасывается при приеме внутрь (70–80%), на 30–50% связывается с белками крови. Частично обезвреживается в печени и выводится с мочой и калом в неизмененном виде и в виде метаболитов. Кардиотонический эффект обычно проявляется через 2–3 ч после приема внутрь и длится 1 неделю. По сравнению с дигитоксином быстрее выводится из организма и обладает меньшей способностью к кумуляции. Применяют при всех формах острой и хронической сердечной недостаточности кровообращения, тахиаритмиях, клапанных пороках. Применяют внутрь и в вену струйно или капельно.

Изоланид (*целанид*) оказывает действие, аналогичное дигоксину.

Препараты горицвета весеннего обладают более выраженным седативным действием. Их действие на сердце более слабое. Применяют *настой травы горицвета весеннего* 1:30, «*Адонис-бром*». По сравнению с гликозидами наперстянки действуют менее продолжительно — 1–2 суток. Кумуляцией не обладают. Применяют при сравнительно легких, начальных формах хронической сердечной недостаточности, а также при сердечных неврозах, сопровождающихся аритмиями, тахикардиях, вегетосудистых дистониях.

Настойку ландыша используют при неврозах, сердечной недостаточности (без нарушения кровообращения).

Часто комбинируют с ЛС валерианы, пустырника, бромидами (ландышево-валериановые капли).

Лекарственные средства короткого действия. *Строфантин-К* состоит из смеси сердечных гликозидов, выделяемых из семян строфанта Комбе. Относится к полярным малостойким гликозидам. При приеме внутрь неэффективен, так как плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В 2–3 раза активнее гликозидов наперстянки. Не обладает кумуляцией. Растворы строфантина вводят в вену медленно на изотоническом растворе натрия хлорида при острых приступах сердечной недостаточности, сердечной астме, отеке легких. Действие развивается через 2–10 мин, длится 1–2 ч.

Коргликон содержит сумму гликозидов из листьев ландыша. По характеру действия близок к строфантину.

Нежелательные побочные эффекты СГ делятся на кардиальные и некардиальные. Кардиальные связаны с передозировкой СГ, чаще всего проявляются при использовании ЛС наперстянки с выраженной способностью к кумуляции. При этом возникают разнообразные аритмии, связанные с повышенным автоматизмом миокарда — экстрасистолы, брадикардия (вагусное действие) или полный АВ-блок.

Некардиальные побочные эффекты проявляются со стороны других физиологических систем: диспептические нарушения (тошнота, рвота, диарея), нарушения зрения и цветоощущения, утомляемость, аллергические реакции, снижение диуреза, мышечная слабость.

При развитии интоксикации следует отменить СГ и назначить их антагонисты. В качестве антагонистов используют *унитиол*, препараты калия (*калия хлорид*, «*Аспаркам*», «*Панангин*», *поляризирующие смеси* и др.), которые вызывают повышение содержания ионов калия в миокарде; препараты, связывающие ионы кальция (*натрия цитрат*, *трилон Б*); антиаритмическое средство *лидокаин*.

Кроме СГ используются синтетические кардиотонические ЛС негликозидной структуры — *милринон*, *амринон*. ЛС повышают сократительную активность миокарда и вызывают расширение сосудов. Предназначены для кратковременной терапии острой застойной сердечной недостаточности (табл. 22).

Таблица 22. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Digitoxinum (A)	Таблетки 0,0001 Свечи 0,00015	По 1/2–1 таблетке 1–2 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 1–2 раза в сутки
Digoxinum (Lanicorum) (A)	Таблетки 0,000125; 0,00015 Ампулы 0,125% раствор, 0,025% раствор – 1 мл и 2 мл	По 1 таблетке 3 раза в сутки В вену медленно 1–2 раза в сутки на изотоническом растворе натрия хлорида
Infusum herbae Adonidis vernalis (Б)	Настой 1:30	По 1 столовой ложке 3 раза в сутки
«Adonis-brom»	Офф. таблетки	По 1 таблетке 3 раза в сутки
Strophanthinum-K (A)	Ампулы 0,05%; 0,025% раствор – 1 мл	В вену по 1–2 мл медленно на изотоническом растворе натрия хлорида
Corglyconum (Б)	Ампулы 0,06% раствор – 1 мл	В вену по 1–2 мл медленно на изотоническом растворе натрия хлорида
T-ra Convallariae	Флаконы 25 мл	По 15–20 капель 2–3 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Каков механизм действия сердечных гликозидов? Какие изменения происходят в миокарде и сосудистой системе под влиянием сердечных гликозидов?

2. Чем отличается фармакокинетика *дигитоксина* и *дигоксина*?

3. Что такое «кишечно-печеночная циркуляция»? Для какого ЛС она характерна?

4. Что такое «кумуляция»? Как ее учитывают при назначении ЛС?

5. Назовите отличие препаратов горицвета и ландыша от препаратов наперстянки.

6. Каковы побочные эффекты сердечных гликозидов, фармакотерапия интоксикации?

Тесты для закрепления материала

1. Отметить сердечные гликозиды, применяемые при острой сердечной недостаточности:

- а) адонизид;
- б) дигитоксин;
- в) строфантин-К;
- г) коргликон.

2. Кумуляция какого ЛС наиболее вероятна?

- а) дигоксин;
- б) строфантин-К;
- в) дигитоксин;
- г) адонизид.

3. Какое действие характерно для сердечных гликозидов?

- а) учащение ритма сердца;
- б) урежение ритма сердца;
- в) снижение автоматизма сердца;
- г) увеличение автоматизма сердца;
- д) увеличение диастолы;
- е) уменьшение диастолы.

4. Выбрать основные признаки токсического действия сердечных гликозидов:

- а) нарушение АВ-проводимости;
- б) сердечные аритмии;
- в) тошнота;
- г) рвота;
- д) бронхоспазм.

5. Отметить ЛС, применяемые при передозировке сердечных гликозидов:

- а) унитиол;
- б) коргликон;
- в) адонизид;
- г) калия хлорид.

6. Отметить кардиотоническое средство негликозидной природы:

- а) коргликон;
- б) дигоксин;
- в) амринон;
- г) изоланид.

7. Отметить препараты наперстянки:

- а) строфантин-К;
- б) дигоксин;
- в) целанид;
- г) коргликон.

8. Наибольшая продолжительность действия у ЛС:

- а) строфантин-К;
- б) коргликон;
- в) дигоксин;
- г) дигитоксин;
- д) адонизид.

Гиполипидемические (антиатеросклеротические) средства

Гиполипидемические (антиатеросклеротические) средства классифицируют следующим образом:

1) статины (*ловастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин*);

2) фибраты (*фенфибрат, ципрофибрат, бензафибрат, гемфиброзил*);

3) секвестранты желчных кислот (*холестирамин, коlestипол*);

4) ЛС разных групп (*кислота никотиновая, эйконол, эссенци-капс, антисклерол*).

Гиполипидемические средства — вещества, снижающие повышенное содержание липидов в крови и тканях. Такие липиды, как холестерин и триглицериды, в плазме крови связаны с транспортными системами, состоящими из белков и липидов (липопротеины), которые в основном синтезируются в печени. Липопротеины в зависимости от размеров и плотности подразделяются на четыре основные группы:

а) хиломикроны (крупные частицы), транспортирующие триглицериды и холестерин из кишечника в печень и к другим органам (образуются в эпителии тонкого кишечника); из-за больших размеров плохо проникают в стенки сосудов;

б) липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), переносящие триглицериды из печени в ткани; состоят они главным образом из эндогенных триглицеридов, имеют небольшие размеры и легко проникают в стенки сосудов;

в) липопротеины низкой плотности (ЛПНП), транспортирующие холестерин из печени на периферию (так же, как и ЛПОНП);

г) липопротеины высокой плотности (ЛПВП), переносящие холестерин обратно – из тканей в печень; ЛПВП принимают избыток холестерина и способны удалять его из стенок артерий.

Таким образом, атеросклероз развивается при повышении в крови уровня липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), они богаты холестерином и триглицеридами, которые вызывают перерождение стенок сосудов с образованием атеросклеротических бляшек и сужение их просвета. Кроме того, факторами, способствующими развитию атеросклероза, являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипотиреоз, наследственность, возраст (35–55 лет), гиподинамия, избыточная масса тела и др.

Лечение атеросклероза и нарушений липидного обмена начинают с назначения диеты, и если она оказывается неэффективной, то дополнительно назначают гиполипидемические ЛС.

Средства, понижающие содержание в крови холестерина или ЛПНП. Статины угнетают синтез холестерина в печени, улучшают свойства эндотелия, снижают уровень ЛПНП и триглицеридов.

Ловастатин (*мевакор, ловаст, медостатин, холетар, липрокс*) является природным ЛС. Он блокирует ГМГКоА редуктазу (фермент, участвующий в биосинтезе холестерина в печени из мевалоновой кислоты) (рис. 35). Его гиполипидемическое действие проявляется быстро и существенно. Назначают внутрь 1 раз в сутки перед сном. Переносится хорошо. Используются также синтетические ЛС – *симвастатин* (*зокор, вазилип, симваст*), *флувастатин* (*лескол*), *аторвастатин* (*торван, липримар, аторис*).

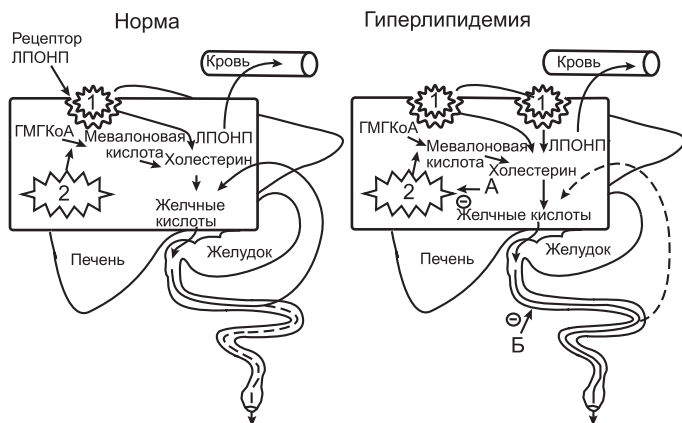


Рис. 35. Схема развития гиперлипидемии и локализация действия ЛС:
1 – ЛПНП; 2 – ГМГКоА – редуктаза; А – статины; Б – холестирамин

Ионообменные смолы (секвестранты, от англ. *sequesterate* – удалять) усиливают катаболизм и выведение из организма желчных кислот и холестерина. Из ЖКТ не всасываются, являясь энтеросорбентами, связывают желчные кислоты и холестерин и выводят их с экскрементами. При этом уменьшается всасывание холестерина из кишечника.

Холестирамин (вазозан), коlestипол – это порошкообразные вещества, которые следует запивать водой. При их применении возможно вздутие живота, диспепсия.

Средства, понижающие содержание в крови триглицеридов и повышающие уровень ЛПВП. Фибраты угнетают синтез триглицеридов и холестерина в печени и увеличивают экскрецию холестерина с желчью, при этом в крови снижается содержание ЛПОНП, триглицеридов и несколько повышается уровень ЛПВП.

Клофибрат (мисклерон) является одним из эффективных гиполипидемических ЛС. Хорошо всасываются из ЖКТ. Эффект проявляется на 2–5-й день после начала приема ЛС, особенно выражен через несколько недель и месяцев. Из побочных эффектов возможны тошнота, понос, кожные высыпания, лейкопения и др.

Более эффективны *фенофибрат, бензафибрат, цирофибрат*. Фибраты являются ЛС выбора при повышенном уровне триглицеридов в плазме крови.

Средства, понижающие в крови содержание холестерина и триглицеридов. *Кислота никотиновая (ниацин)* снижает в плазме крови уровень ЛПОНП и ЛПНП, триглицеридов, холестерина и увеличивает уровень ЛПВП.

ЛС хорошо адсорбируется в ЖКТ, выделяется с мочой в основном в неизменном виде. Ее применение ограничено из-за возникновения побочных эффектов: покраснение лица, головокружение, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, сердцебиение и др. Кислоту никотиновую назначают внутрь во время еды.

Липостабил, эйконол, антисклерол нормализуют содержание липопротеинов и снижают повышенный уровень липидов в крови, обеспечивают иммобилизацию холестерина из стенок артерий и препятствуют прогрессированию атеросклеротических поражений сосудов.

Применяют при атеросклерозе, нарушениях коронарного, мозгового, периферического кровообращения, стенокардии, жировых эмболиях и др.

Ксантинола никотинат (компламин, садамин) расширяет периферические сосуды, улучшает питание тканей, уменьшает вязкость крови, усиливает мозговое кровообращение, снижает уровень холестерина и липопротеинов. Применяют при атеросклерозе коронарных сосудов, сосудов конечностей, гиперхолестеринемии, тромбозах, эмболии, пролежнях и др.

В комплексной терапии атеросклероза и различных видов гиперлипидемий применяют: *линетол*, регулирующий липидный обмен; *пармидин (продектин)*, относящийся к группе ангиопротекторов и уменьшающий отложение липидов в сосудистой стенке; *пробукол*, являющийся антиоксидантом и снижающий уровень холестерина в крови; ЛС, содержащие «эссенциальные» фосфолипиды (*эссенциале, эссенциалес* и др.), оказывающие нормализующее действие на метаболизм липидов и препятствующие отложению холестерина в стенках сосудов.

Средства, улучшающие мозговое кровообращение

К *средствам, улучшающим мозговое кровообращение*, относятся:

- 1) антагонисты кальция (*циннаризин, нимодипин*);
- 2) ноотропы (*пирацетам, аминалон, мексидол, пиритинол, фенибут*);
- 3) ЛС барвинка малого (*винпоцетин, винкаторн*);

- 4) ЛС кислоты никотиновой (*ксантинола никотинат*);
- 5) миолитики (*пентоксифиллин, аминофиллин*);
- 6) ЛС разных групп (*инстенон, эмоксипин, церебролизин*);
- 7) α -адреноблокаторы (*ницерголин*).

Эти ЛС применяются при нарушениях мозгового кровообращения, возникающих при различных заболеваниях, главным образом гипертензии и атеросклерозе, вызывают расширение сосудов мозга и улучшают кровообращение мозга, нормализуют его метаболизм и уменьшают гипоксию нервной ткани.

Их назначают при инсультах, послеинсультных состояниях, черепно-мозговых травмах, энцефалопатиях, атеросклерозе и спазмах сосудов головного мозга, церебральной ишемии, гипоксии, нарушениях памяти, головокружениях и др.

С этой целью применяют ЛС различных фармакологических групп.

Антагонисты кальция. *Циннаризин (циназин, стугерон), нимодипин (нимотоп)* — блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга. Улучшают мозговое кровообращение, усиливают кровоснабжение и питание мозга.

Нежелательные побочные эффекты: сонливость, сухость во рту, диспептические явления, кожные сыпи.

ЛС барвинка малого. *Винпоцетин (кавинтон, бравинтон, винпотон)* расширяет сосуды головного мозга, усиливает кровоток и улучшает снабжение мозга кислородом. Расслабляет гладкую мускулатуру, повышает концентрацию АТФ, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Нежелательные побочные эффекты: снижение АД, тахикардия.

Спазмолитики миотропного действия. *Пентоксифиллин (пентиллин, трентал, флекситал, агапурин)* улучшает периферическое и центральное кровоснабжение, реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов и вязкость крови. Применяется для профилактики и лечения ишемических нарушений периферического, мозгового кровообращения.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические явления, аллергические реакции, при внутривенном введении возможно снижение АД, головокружение.

α_2 -адреноблокаторы. *Ницерголин (сермион)* оказывает как α_2 -адреноблокирующее, так и миотропное спазмолитическое действие на сосуды, повышает их проницаемость для глюкозы.

Вызывает уменьшение сопротивления сосудов мозга, увеличивает кровоток и потребление кислорода мозговой тканью. Улучшает также периферическое кровообращение, нормализует кровоснабжение конечностей.

Нежелательные побочные эффекты: артериальная гипотензия, головокружение, нарушение сна.

Ноотропные средства. Ноотропы обладают нейропротекторным действием, повышают резистентность мозга к воздействию повреждающих факторов. Используются для улучшения мозгового метаболизма (*пирацетам, пикамилон, пиритинол, мексидол* и др.) (см. «Психотропные средства»).

Лекарственные средства кислоты никотиновой. *Ксантинола никотинат (компламин, садамин)* расширяет периферические сосуды, улучшает периферическое, мозговое кровообращение и микроциркуляцию в сосудах сетчатки глаза. Кроме того, подавляет агрегацию тромбоцитов, снижает вязкость крови. Применяют при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей, болезни Рейно, плохо заживающих трофических ранах конечностей, атеросклеротических нарушениях мозгового кровообращения, мигрени.

При применении ксантинола никотината, особенно при приеме натошак и парентеральном введении, возможны нежелательные побочные эффекты: ощущение жара, покраснение кожи верхней части тела, общая слабость, головокружение.

ЛС разных групп. *Инстенон* – комбинированное ЛС, оказывающее разнообразное действие на ЦНС и сердце. Активные компоненты действуют совместно, одномоментно и однопавленно на различные звенья патогенеза ишемического и гипоксического поражения нервной системы, нормализуют функциональное состояние нейронных комплексов коры и подкорково-стволовых структур. Применяют внутрь и парентерально при заболеваниях головного мозга сосудистого характера, постинсультных состояниях, головокружениях, вызванных функциональными расстройствами головного мозга.

При быстром внутривенном введении возможны тахикардия, гиперемия лица.

Церебролизин (церебролизат) – водный раствор гидролизата головного мозга свиньи. Содержит в своем составе низкомолекулярные пептиды и аминокислоты. Оказывает нейропротекторное, ноотропное действие. Применяют при ишемическом

инсульте, энцефалопатиях различного генеза, деменциях, легких формах умственной отсталости у детей.

Противопоказан при беременности, тяжелых нарушениях функции почек.

Эмоксипин обладает антигипоксическим, антиагрегантным, антиоксидантным, ангиопротекторным действием. Применяется при нарушениях мозгового кровообращения, инфаркте миокарда, глаукоме, тромбозах вен.

Нежелательные побочные эффекты: возбуждение или сонливость, аллергические реакции.

Витамин В₆ (пиридоксин), кислота глутаминовая, препараты гинкго билоба (танакан, билобил) стимулируют обмен веществ в головном мозге, снижают его гипоксию, стимулируют снабжение мозга кислородом и глюкозой, улучшают микроциркуляцию и реологические свойства крови (табл. 23).

Таблица 23. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Cholestyraminum (Vasosanum)	Порошок во флаконах 500,0 Гранулы 4,0 в пакете Таблетки 1,5	По 1–2 чайной ложки 2–4 раза в сутки (растворить в воде) По 4,0 во время еды (растворить в воде) По 1 таблетке 3 раза в сутки (жевать)
Етохуринум	Ампулы 1% раствор – 1 мл Ампулы 3% раствор – 5 мл	Внутривенно капельно на физиологическом растворе
Nicergolinum (Sermionum)(Б)	Таблетки 0,005; 0,01; 0,03 Флаконы 0,004 сухого вещества	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки до еды В мышцу (растворить в 4 мл растворителя) В вену капельно на изотоническом растворе натрия хлорида

1	2	3
Vinpocetinum (Cavintonum) (Б)	Таблетки 0,005 Ампулы 0,5% раствор – 2 мл	По 1 таблетке 3 раза в сутки В вену капельно (с 500 мл изотонического раствора натрия хлорида)
Instenonum (Б)	Офиц. драже Ампулы 2 мл офиц. раствора	По 1 драже 2–3 раза в сутки В вену капельно (с 200 мл изотонического раствора натрия хлорида)
Pentoxiphyllinum (Trentalum, Pentilinum, Flexitalum) (Б)	Таблетки (драже) 0,1; 0,2 Ампулы 2% раствор – 5 мл	По 1–2 таблетки (драже) 2–3 раза в сутки В вену (в мышцу)
Xantinoli nicotinas (Complaminum, Sadaminum)(Б)	Таблетки (драже) 0,15; 0,3 Ампулы 15% раствор – 2 мл, 10 мл	По 1–4 таблетки (драже) 3 раза в день после еды В вену (в мышцу)
Cinnarizinum (Cinazinum, Stugeronum)(Б)	Таблетки (капсулы) 0,075; 0,025	По 1–3 таблетки (капсулы) 3 раза в сутки после еды
Lovastatinum (Mevacorum)	Таблетки 0,01; 0,02; 0,04	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки во время еды
Clofibratum (Miscleronum)	Капсулы 0,25; 0,5	По 2–3 капсулы 3 раза в сутки после еды

Контрольные вопросы и задания

1. С чем связано развитие атеросклероза?
2. Что такое липопротеины? Дайте их классификацию.
3. Приведите классификацию средств, применяемых при атеросклерозе.
4. В чем заключается механизм действия статинов?
5. Какими свойствами должны обладать средства, применяемые для улучшения мозгового кровообращения?
6. Дайте классификацию и фармакодинамику средств, улучшающих мозговое кровообращение.
7. Какие ЛС обладают нейропротекторным действием?

Тесты для закрепления материала

1. Мозговой кровоток повышают:

- а) нимодипин;
- б) кислота ацетилсалициловая;
- в) ницерголин;
- г) ловастатин.

2. Что характерно для винпоцетина?

- а) в равной степени расширяет мозговые и периферические сосуды;
- б) расширяет преимущественно сосуды головного мозга;
- в) применяется преимущественно при мигрени;
- г) применяется главным образом для улучшения мозгового кровообращения.

3. Указать ЛС, применяемые при атеросклерозе:

- а) пирацетам;
- б) нитроглицерин;
- в) аторвастатин;
- г) эйконол.

4. К блокаторам кальциевых каналов, улучшающим мозговой кровоток, относятся:

- а) сермион;
- б) циннаризин;
- в) анаприлин;
- г) нимодипин.

5. Механизм гиполипидемического действия статинов заключается:

- а) в уменьшении всасывания холестерина в кишечнике;
- б) угнетении синтеза холестерина в печени;
- в) уменьшении содержания в крови ЛПНП;
- г) повышении устойчивости эндотелия сосудов к повреждению.

Лекарственные средства, влияющие на систему крови

Кровь поддерживает постоянство внутренней среды организма, температуру тела, выполняет защитные функции. Болезни системы крови возникают в результате нарушений процессов кроветворения или свертывания.

Общим источником всех форменных элементов крови являются стволовые клетки костного мозга. Пролиферацию и первичную дифференцировку стволовых клеток в сторону эритропоэза и лейкопоэза регулируют специфические гормоны — факторы роста белковой природы (крупномолекулярные пептиды или гликопептиды, состоящие из 120—175 аминокислотных остатков). В стволовых клетках имеются рецепторы, воспринимающие гормональные сигналы факторов роста, которые стимулируют их дальнейшее деление и созревание в соответствующие клетки крови. Эти гормоны получили название *колониестимулирующие факторы роста*.

Стимулирующее действие на лейкопоэз оказывают также лимфоцитарные регуляторы-цитокины — *интерлейкины*. Основным стимулятором, запускающим дифференцировку и пролиферацию клеток эритропоэза, является гликопептидный гормон почек — *эритропоэтин*.

Средства, влияющие на кроветворение

Средства, стимулирующие эритропоэз

К *стимуляторам эритропоэза* относятся:

1) препараты железа пероральные: а) сульфата железа (*гемофер, ферро-градумет, тардиферон*); б) сульфата железа с аскорбиновой кислотой (*эрифер, ферроплекс, сорбифер-дурулес, ферроплект*); в) глюконата железа (*ферронал, тотема*);

2) комбинированные препараты («*Мальтофер*», «*Фефол*», «*Ранферон-12*», «*Джеферол В*», «*Джей пи тон*»);

3) препараты железа парентеральные (*феррум-лек, ферковен, спейсферрон*);

4) ЛС витаминов (*цианокобаламин, кислота фолиевая*).

Основная функция эритроцитов состоит в переносе кислорода от легких к тканям и органам. В этом участвует гемоглобин, обеспечивающий транспорт кислорода.

Анемии — группа заболеваний, характеризующихся понижением количества гемоглобина или гемоглобина и числа эритроцитов и нарушением транспорта кислорода. Возникает кислородное голодание (гипоксия) в тканях. Анемии сопровождаются повышенной утомляемостью, сонливостью, нарушением внимания, слабостью, ломкостью костей, бледностью кожных покровов, аритмиями и др.

В норме в 1 л крови должно содержаться $3,5-5,5 \cdot 10^{12}$ эритроцитов. Нормальный уровень гемоглобина (Hb) для женщин — 120—140 ммоль/л, для мужчин — 130—160 ммоль/л.

При анемии в крови часто обнаруживаются патологические формы эритроцитов: разнообразной формы и диаметра, незрелые, имеющие ядро. Различают гипохромные (железодефицитные) и гиперхромные (B_{12} , фолиеводефицитные) анемии.

Гипохромные анемии характеризуются наличием в крови большого количества эритроцитов с малым содержанием Hb, что обуславливает падение цветного показателя крови ниже единицы. Они связаны в основном с недостатком железа и кобальта, необходимых для синтеза гемоглобина. Железо поступает в организм с пищей. Основная масса всасывается в двенадцатиперстной кишке. Всасывание железа в кровь является довольно сложным процессом, в котором важную роль играет соляная кислота и специальный транспортный белок *апоферритин*. При недостатке соляной кислоты в желудке нарушается всасывание и усвоение железа (рис. 36).

При железодефицитных анемиях используют препараты железа. Их назначают внутрь и парентерально. В основном лечение проводят препаратами железа для перорального приема. *Per os* всасывается только двухвалентное (закисное) железо; трехвалентное железо всасывается плохо и оказывает раздражающее действие на ЖКТ. Для улучшения всасывания железа ЛС назначают вместе с желудочным соком, разведенной соляной, аскорбиновой кислотами. Таблетки (драже, капсулы), содержащие железо, следует проглатывать, не разжевывая, до или после еды.

ЛС трехвалентного железа выпускаются в виде полимальтозного комплекса *ФерроIII, орофер*.

Нежелательные побочные эффекты: потемнение окраски зубов, диспептические расстройства (тошнота, рвота, колики, запор). При передозировке — кровавый понос, рвота, гемолиз крови. При острых отравлениях препаратами железа применяют *дефероксамин* для ускорения выведения железа из организма.

Парентеральное лечение препаратами железа, как правило, проводится в условиях стационара при тяжелых формах анемии или когда нарушено кишечное всасывание. С этой целью используют *феррум-лек, ферковен, спейсферрон* в ампулах для внутривенного и внутримышечного введения. При попадании в кровь железо связывается с белком трансферрином.

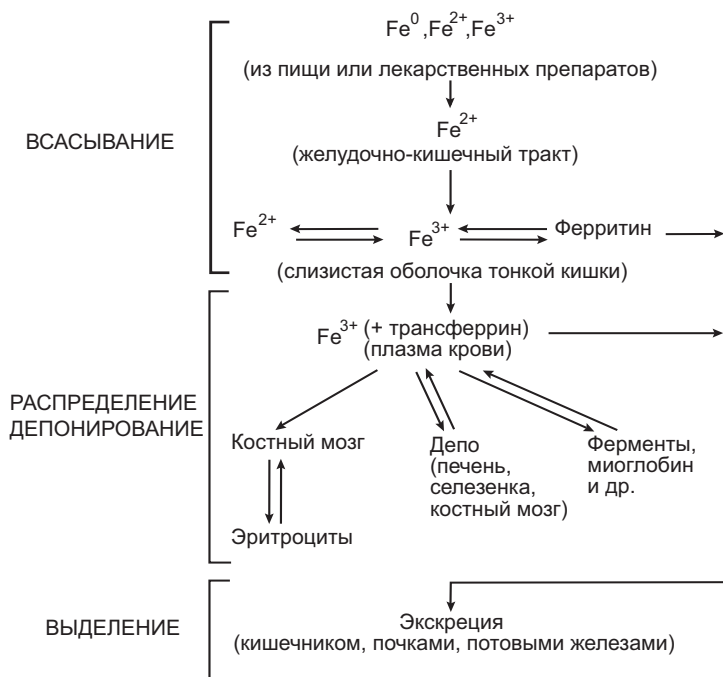


Рис. 36. Всасывание, распределение и выделение железа

При недостатке трансферрина возникает опасность появления в крови свободного железа, которое является капиллярным ядом. Чаще всего трансферрина не хватает при почечной недостаточности, поэтому применение парентеральных препаратов железа при заболеваниях почек противопоказано.

При *гиперхромных анемиях* резко падает количество эритроцитов в крови, а концентрация гемоглобина в каждом эритроците больше, чем в норме. Поэтому эритроциты имеют более интенсивный красный цвет, цветной показатель превышает единицу, регистрируются незрелые эритроциты (мегалобласты и мегалоциты). Для лечения гиперхромных анемий применяют ЛС *витамина B_{12}* и *фолиевую кислоту*. Под их влиянием ускоряется созревание эритроцитов и восстанавливается нормальная картина крови. Используются также комбинированные препараты железа с фолиевой кислотой.

При анемиях различного происхождения (при хронической почечной недостаточности, гипо- и апластической анемиях,

злокачественных заболеваниях костного мозга, у недоношенных новорожденных, при сепсисе и др.) используются рекомбинантные эритропоэтины — *эпоэтин-альфа (эпрекс)*, *эпоэтин-бета (репоэтин)*. Они выпускаются в растворах и порошках для инъекционного введения.

Нежелательные побочные эффекты: повышение АД, судороги, тромбоэмболические осложнения, аллергические реакции.

Средства, стимулирующие лейкопоз

К *стимуляторам лейкопоза* относятся *натрия нуклеинат, лейкоген, пентоксил, метилурацил*.

Пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток в сторону лейкопоза регулируют гормоны белковой природы — *колониестимулирующие факторы роста*. Стимулирующее действие на лейкопоз оказывают также лимфоцитарные регуляторь-цитокины — *интерлейкины*.

Лейкоциты выполняют защитную функцию крови: они осуществляют фагоцитоз (поглощают болезнетворные микробы) и участвуют в продукции антител в лимфоидной ткани. В норме в 1 л крови должно содержаться $4-8 \cdot 10^9$ лейкоцитов. Недостаток лейкоцитов приводит к лейкопениям и снижению устойчивости организма к инфекциям.

Основными причинами лейкопений являются:

- инфекционные болезни;
- радиационное облучение;
- лучевая терапия;
- прием противоопухолевых ЛС, сульфаниламидов, производных пирозолона, фенотиазина, антибиотиков.

В качестве стимуляторов лейкопоза используются ЛС и аналоги нуклеиновой кислоты: *натрия нуклеинат, лейкоген, метилурацил, пентоксил*. Назначают в таблетках 3–4 раза в сутки. Применяют при лейкопении, агранулоцитозе, химиотерапии злокачественных новообразований. ЛС усиливают не только лейкопоз, но и процессы регенерации органов и тканей, способствуют восстановлению поврежденных тканей, заживлению ран и т.д.

Противопоказаны данные ЛС при лейкозах, лимфогранулематозе, злокачественных заболеваниях органов кроветворения (табл. 24).

Таблица 24. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Hemoferum	Драже 0,325	По 1 драже 1 раз в сутки
Ferro-Gradumeten	Таблетки 0,525	По 1 таблетке утром натощак
Tardyferonum	Драже 0,257	По 1 драже утром и вечером
«Ferroplex»	Офиц. драже	По 1–2 драже 3 раза в сутки
Ferramidum	Таблетки 0,1	По 1 таблетке 3 раза в сутки
«Ferrum-Lek»	Ампулы 2 мл	В мышцу по 2 мл через сутки
	Ампулы 5 мл	В вену 5 мл (медленно)
«Fercovenum»	Ампулы 5 мл	В вену 5 мл (медленно)
Acidum folicum	Таблетки 0,001; 0,005	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Цианокобаламинум	Ампулы 0,003%; 0,01%; 0,02%; 0,05%; 0,1% раствор — 1 мл	По 1 мл в мышцу (в вену, под кожу)
Methyluracilum	Таблетки 0,5	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки
Leucogenum	Таблетки 0,02	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Какие ЛС используются при гипохромной анемии?
2. В чем заключаются особенности применения препаратов двухвалентного железа? Какие продукты питания рекомендуется употреблять в пищу при лечении препаратами железа для его лучшего усвоения?
3. Назовите нежелательные побочные эффекты препаратов железа и признаки передозировки ими.
4. Какая помощь оказывается при передозировке препаратов железа?
5. Назовите ЛС, эффективные при анемии гиперхромного типа.
6. Какие средства стимулируют лейкопоэз?

Тесты для закрепления материала

1. При гипохромных анемиях применяют:

- а) феррум-лек;
- б) лейкоген;
- в) тотема;
- г) цианокобаламин.

2. Указать препараты железа, назначаемые внутрь:

- а) гемофер;
- б) тардиферон;
- в) спейсферрон;
- г) метилурацил.

3. Цианокобаламин вводят:

- а) энтерально;
- б) парентерально.

4. Метилурацил применяют:

- а) при гиперхромной анемии;
- б) гипохромной анемии;
- в) лейкопении;
- г) трофических язв.

5. Указать средство, применяемое при передозировке препаратов железа:

- а) ферроплекс;
- б) цианокобаламин;
- в) дефероксамин;
- г) лейкоген.

Средства, влияющие на систему свертывания крови и фибринолиз

В организме функционируют тесно связанные между собой системы – система свертывания крови и система фибринолиза. Они находятся в динамическом равновесии.

Свертывание крови – это сложный ферментативный процесс, в котором участвует множество факторов свертывания, находящихся в плазме крови, тромбоцитах и тканях: фибриноген (I фактор), протромбин (II фактор), тромбопластин (III фактор), кальций (IV фактор) и др.

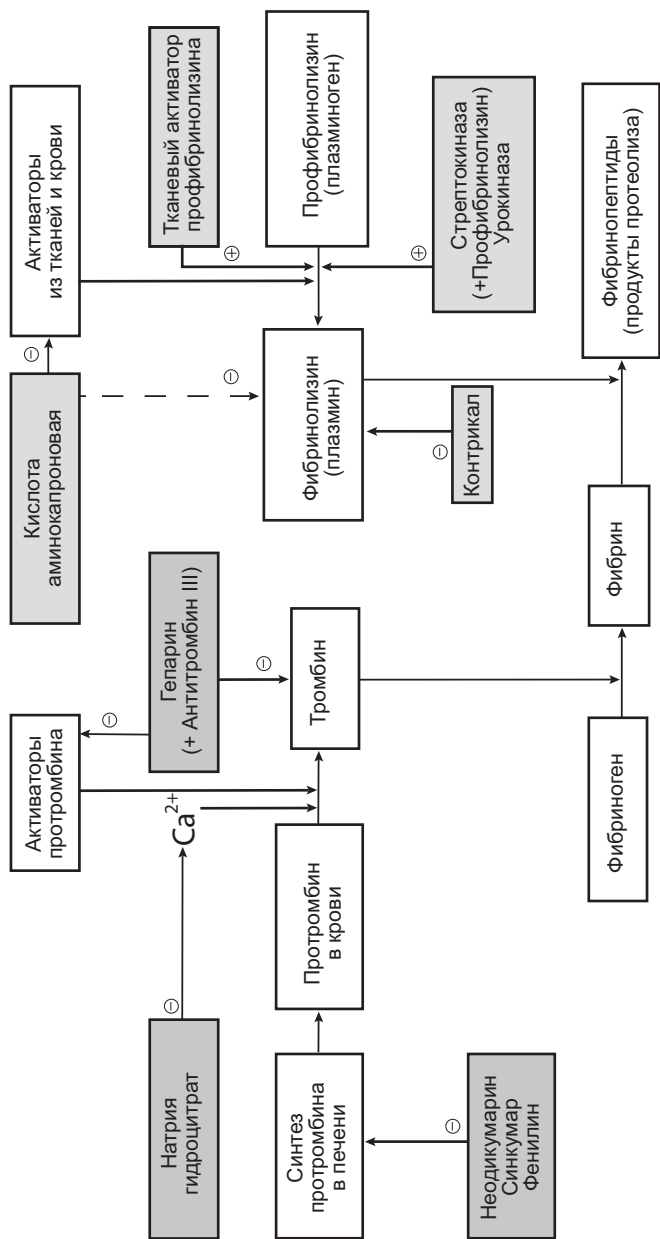


Рис. 37. Локализация действия средств, влияющих на свертывание крови

В процессе свертывания крови различают три фазы. В первой фазе в момент кровотечения образуется активный *тканевый тромбопластин*. Во второй фазе из протромбина при участии тромбопластина и ионов кальция образуется *тромбин*. Для образования протромбина необходимо наличие витамина К. В третьей фазе под влиянием тромбина растворимый белок крови фибриноген превращается в *фибрин* (стадия образования сгустка).

Наряду с системой свертывания крови имеется противосвертывающая система. Основными ее факторами являются *гепарин* и *фибринолизин*. Благодаря наличию в организме фибринолитической системы возможен переход фибрина в растворимое состояние и растворение сгустка. Этот процесс носит название *фибринолиза* (*тромболиза*) (рис. 37).

Средства, тормозящие свертывание крови

Антитромботические средства подразделяются:

1) на антиагреганты (*кислота ацетилсалициловая, тиклопидин, клопидогрель, дипиридамол*);

2) антикоагулянты: а) прямые (*гепарин, надропарин, далтепарин, эноксапарин, натрия цитрат*); б) непрямые (*неодикумарин, фениндион, аценокумарол, варфарин*);

3) тромболитики (*стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа, альтеплаза*).

ЛС этой группы препятствуют образованию тромба или способствуют его растворению.

Для предупреждения тромбообразования используют антиагреганты, антикоагулянты, а для растворения имеющихся тромбов — тромболитические средства.

Антиагрегантные средства. Агрегация (склеивание) тромбоцитов является начальным процессом образования тромба. Она регулируется системой тромбоксан — простаглицлин. Оба соединения являются продуктами превращения в организме арахидоновой кислоты.

Естественным веществом, стимулирующим агрегацию, является *тромбоксан A₂*, образующийся в тромбоцитах. Наряду с тромбоксаном к числу стимуляторов агрегации тромбоцитов

относятся также коллаген сосудистой стенки, тромбин, АДФ, серотонин, простагландин E_2 , катехоламины.

В эндотелии кровеносных сосудов образуется *простациклин*, препятствующий агрегации тромбоцитов. В больших концентрациях он угнетает прилипание тромбоцитов к эндотелию сосудов. Помимо простациклина, агрегацию тромбоцитов понижают простагландины E_1 , оксид азота (NO), гепарин, цАМФ, аденозин и др.

ЛС, уменьшающие агрегацию тромбоцитов, являются средствами предупреждения и лечения тромбозов. Применяют их для профилактики тромбообразования при ишемических сердечно-сосудистых заболеваниях, поражениях сосудов головного мозга и нижних конечностей, тромбозах вен.

Механизм их антиагрегантного действия заключается:

- в угнетении активности тромбоксановой системы (*кислота ацетилсалициловая*);
- блокаде пуриновых рецепторов тромбоцитов и устранении стимулирующего действия на них АДФ (*тиклопидин, клопидогрель*);
- смешанном действии (*дипиридамол*).

Кислота ацетилсалициловая проявляет антиагрегантное действие в небольших дозах (75–325 мг/сут). Угнетает фермент циклооксигеназу в тромбоцитах и препятствует синтезу тромбоксана A_2 . Выпускаются специальные кардиологические средства аспирина: *кардиомагнил, аспирин-кардио, терапин, полокард* (рис. 38).

Тиклопидин (*тиклид, тагрел*), *клопидогрель* (*плавикс, клопидогрель*) угнетают агрегацию тромбоцитов, эритроцитов. Превосходят по антитромботической активности кислоту ацетилсалициловую. Назначаются 1 раз в сутки для профилактики инфарктов, инсультов, тромбозов артерий. Возможны боль в животе, запор или диарея, кожные высыпания.

Дипиридамол (*курантил*) тормозит агрегацию тромбоцитов, блокируя фосфодиэстеразу, способствует накоплению в тромбоцитах цАМФ (оказывающего антиагрегантное действие), а также стимулирует высвобождение эндотелием сосудов простациклина, усиливает микроциркуляцию, коронарное кровообращение.



Рис. 38. Антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты

Антикоагулянты прямого действия. Эти вещества быстро действуют, что обусловлено инактивацией факторов свертывания крови.

Гепарин является естественным противосвертывающим фактором. Он оказывает противосвертывающее действие как в организме, так и вне его (в пробирке), имеет относительную молекулярную массу 16 000. Его получают из легких крупного рогатого скота. Для медицинских целей выпускается в виде натриевой или кальциевой соли.

Противосвертывающее действие гепарина заключается в блокаде биосинтеза тромбина и тромбопластина, он тормозит переход протромбина в тромбин, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Гепарин эффективен лишь при парентеральном введении. Его применяют внутривенно, внутримышечно или подкожно. Гепарин действует быстро, но относительно кратковременно. При введении в вену угнетение свертывания крови наступает почти сразу и продолжается 4–5 ч. В связи с этим необходимо вводить ЛС через каждые 4–5 ч. При внутримышечном введении эффект продолжается 6–8 ч, а при подкожном — 8–12 ч.

Применяют гепарин для профилактики и терапии тромбозов, в остром периоде инфаркта миокарда, для предупреждения свертывания крови при ее переливании, для консервирования донорской крови.

Нежелательные побочные эффекты этих ЛС связаны с изменением свертываемости крови и повышением проницаемости капилляров: кровотечение, гематурия, кровоизлияния в мышцы, возможны аллергические реакции, выпадение волос, дисфункция печени, «синдром отмены».

Антагонистом антикоагулянтов непрямого действия является витамин К (*викасол*).

Противосвертывающие вещества противопоказаны при гематуриях, гемофилии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, патологии печени, почек, беременности.

Фибринолитические (тромболитические) средства. Они являются активаторами пламиногена, способны растворять уже образовавшиеся тромбы. Используют при инфаркте миокарда, острых тромбозах и тромбозах сосудов, артерий, часто вместе с гепарином. Более активны при свежих тромбах.

Фибринолизин (плазмин) является протеолитическим ферментом, образующимся при активации содержащегося в крови пламиногена (профибринолизина). Является физиологическим компонентом естественной противосвертывающей системы и способен растворять нити фибрина.

В последнее время в качестве ЛС не применяется из-за нежелательных побочных эффектов.

Стрептокиназа (стрептаза, кабикиназа, целиаза, авелизин) — фермент, продуцируемый гемолитическим стрептококком. Активирует систему фибринолиза, способствует образованию профибринолизина. Вводят внутривенно капельно. Стрептокиназа более эффективна, чем фибринолизин.

Нежелательные побочные эффекты: головная боль, озноб, аллергические реакции, боль по ходу вены.

Стрептодеказа — ЛС пролонгированного действия, повышает фибринолитическую активность крови в течение 48–72 ч. Механизм действия сходен со стрептокиназой. Повторное введение допустимо не ранее чем через 3 месяца.

Урокиназу получают из культур клеток почек человека. Является прямым активатором пламиногена, стимулирует разрушение фибрина. Назначают в вену, местно.

Альтеплаза (актилизе) — тканевый активатор пламиногена (ТАП). Является гликопротеином, который стимулирует превращение пламиногена в плазмин и способствует растворению сгустка. Применяют для тромболитической терапии в первые 12 ч после начала инфаркта миокарда.

Нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции, головная боль, кровотечения, геморрагии.

Средства, стимулирующие процессы свертывания крови

Гемостатические, или антигеморрагические, средства подразделяются:

- 1) на проагреганты (*карбазохром, этамзилат*);
- 2) прокоагулянты: а) местные (*тромбин, гемостатическая губка, статизоль, тахокомб*); б) общие (*кальция хлорид, кальция глюконат, фитоменадион, викасол*);
- 3) антифибринолитические средства (*кислота аминокaproновая, кислота аминотетилбензойная, апротинин*).

Гемостатики (от греч. *haima* — кровь, *stasis* — остановка) — средства, способствующие остановке кровотечения. Названный эффект может быть достигнут двумя путями: активацией процесса свертывания (прокоагулянты; проагреганты) или ингибированием процесса фибринолиза (антифибринолитические).

Проагрегантные средства. *Карбазохром (адроксон)* — синтетическое ЛС, уменьшает проницаемость стенок капилляров, улучшает микроциркуляцию. Эффективен при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях.

Капилляроукрепляющим и ангиопротекторным действием обладает *этамзилат (дицинон)*. Этамзилат стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга. Нормализует проницаемость сосудистой стенки.

Нежелательные побочные эффекты: изжога, гиперемия лица, головокружение, снижение АД.

Прокоагулянты прямого (местного) действия. Их используют местно для остановки кровотечения. Это ЛС естественных факторов свертывающей системы.

Тромбин — естественный компонент системы свертывания крови, превращающей фибриноген в фибрин. Обладает быстрым и мощным ферментативным действием. Для применения в медицинской практике получают из плазмы крови доноров. Применяют только местно для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов. Раствор тромбина готовят *ex tempore* на изотоническом растворе хлорида натрия. Им пропитывают стерильный марлевый тампон или гемостатическую губку, которые накладывают на кровоточащую рану. Введение в вену и в мышцу не допускается.

Для местной остановки кровотечения применяют *гемостатические губки, кровоостанавливающие пластыри, гемостатические повязки, аэрозоль «Статизоль», пластины «Тахокомб»*.

Фибриноген — естественная составная часть крови. В организме под влиянием тромбина он превращается в фибрин и образуется тромб. ЛС получают из плазмы крови человека. Применяют при кровотечениях, связанных с пониженным содержанием фибриногена в крови в травматологической, хирургической, гинекологической практике, при гемофилии. Вводят раствор фибриногена в вену через систему с фильтром капельно. Противопоказан при тромбозах различной этиологии, повышенной свертываемости крови, инфаркте миокарда.

Прокоагулянты общего действия. ЛС повышают синтез естественных факторов свертывания крови. Назначаются для остановки внутренних кровотечений.

Менадион (викасол) — синтетический аналог витамина К₃, который принимает участие в синтезе протромбина в печени. Применяют внутрь и внутримышечно. Показаниями являются гипотромбинемия и кровоточивость при различных состояниях, передозировка антикоагулянтов непрямого действия. С этой целью используют также синтетический аналог витамина К₁ — *фитоменадион*.

Кальций — обязательный участник процесса свертывания крови. Он активирует фермент тромбопластин и способствует образованию тромба. Под влиянием ионов кальция повышает агрегация тромбоцитов.

Соли кальция (*кальция хлорид* и *кальция глюконат*) применяют при легочных, желудочных, носовых, маточных кровотечениях, связанных с пониженным содержанием ионов кальция в крови. Вводят в вену. Можно применять внутрь, местно.

При кровотечениях различного происхождения используют растительные кровоостанавливающие средства, содержащие витамин К: *лист крапивы, трава пастушьей сумки, трава тысячелистника, трава перца водяного, цветки арники, кора калины* и др.

Антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза). Эти ЛС применяют для остановки кровотечения при повышенном фибринолизе. Их разделяют на две группы: 1) синтетические ингибиторы; 2) ингибиторы животного происхождения.

Кислота аминокапроновая — синтетическое ЛС, тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин, а также угнетает действие фибринолизина. Назначают при различных состояниях с повышенной фибринолитической активностью

крови (после операций на легких, предстательной, поджелудочной и щитовидной железах, при заболеваниях печени, острых панкреатитах, массивных переливаниях крови, легочном кровотечении при туберкулезе, передозировке фибринолитических средств и др.). Применяют внутрь и внутривенно.

Нежелательные побочные эффекты: возможны головкружение, тошнота, понос, сонливость, изжога.

На основе аминокaproновой кислоты создан рассасывающийся кровоостанавливающий препарат *поликапран*. Эффективен при капиллярных и паренхиматозных кровотечениях.

Аналогичным механизмом действия и свойствами обладает *аминометилбензойная кислота* (*амбен, памба*). По сравнению с аминокaproновой кислотой более активна. Назначается внутрь, внутривенно и внутримышечно.

Апротинин (*контрикал, гордокс*) – антиферментное ЛС, получаемое из поджелудочных желез, легких убойного скота. Ингибирует активность фибринолизина и других ферментов. Вводят с лечебной целью внутривенно капельно. Применяют в комплексной терапии ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, панкреатитах.

Нежелательные побочные эффекты: возможны аллергические реакции (табл. 25).

Таблица 25. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Heparinum	Флаконы, ампулы по 1 мл, 2 мл, 5 мл (в 1 мл – 5000 ЕД, 25 000 ЕД)	В вену (в мышцу, под кожу)
Heparoidum Liotonum-1000 Ung. Heparini (Б)	Мазь по 25,0; 30,0; 50,0; 100,0	На пораженные участки кожи 1–3 раза в сутки
Nadroparinum (Fraxiparinum)	Шприц-тюбики по 0,2 мл, 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл и 1 мл (в 1 мл – 25 000 ЕД)	Под кожу по 0,3 мл 1 раз в сутки

1	2	3
Neodicumarinum (A)	Таблетки 0,05; 0,1	По 1–2 таблетки в сутки
Phenindionum (Phenylinum) (A)	Таблетки 0,03	По 1–2 таблетки в сутки
Streptokinasum	Флаконы (ампулы) 25 0000 ЕД, 75 0000 ЕД, 1 000 000 ЕД сухого вещества	Перед применением растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида В вену капельно
Streptodecasum	Флаконы 1 000 000 и 1 500 000 ЕД	В вену капельно на изотоническом растворе натрия хлорида
Ticlopidinum (Tagrenum, Ticlidum)	Таблетки 0,25	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки во время или после еды
Thrombinum	Флаконы, содержащие 12 ЕД	Перед применением порошок растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида Применяют только местно!
Fibrinogenum	Флаконы 1,0 и 2,0 сухого вещества	Растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида В вену капельно
Menadionum (Vikasolum)	Таблетки 0,015 Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки По 1 мл в мышцу
Phytomenadionum	Капсулы 0,01 (10% масляный раствор) Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1 капсуле 3–4 раза в сутки после еды По 1 мл в мышцу
Calcii chloridum	Порошок Ампулы 10% раствор – 5 мл и 10 мл	Только в вену по 5–10 мл (медленно)
Calcii gluconas	Таблетки 0,5 Ампулы 10% раствор – 10 мл	По 2–3 таблетки 2–3 раза в сутки По 10 мл в вену (медленно), в мышцу
Carbazochromum (Adroxonum) (Б)	Ампулы 0,025% раствор – 1 мл	Под кожу (в мышцу) по 1 мл местно
Acidum aminocapronicum	Порошок Гранулы 1,5 и 60,0 Флаконы 5% раствор – 100 мл	По 2,0–3,0 3–5 раз в сутки (растворяя в сладкой воде) В вену капельно

1	2	3
Acidum aminomethylbenzoicum (Ambeonum, Pamba)	Таблетки 0,1; 0,25 Ампулы 1% раствор – 5 мл	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки В вену (мышцу)
Aprotininum (Contrycalum, Gordox)	Флаконы (ампулы) 100 000 ЕД, 200 000 ЕД	В вену капельно, растворить в растворе натрия хлорида

Плазмозамещающие растворы

Плазмозамещающие растворы бывают:

1) гемодинамические (*полиглюкин, рондекс, неорондекс, декстраван, рефортан*);

2) дезинтоксикационные (*реополиглюкин, гемодез, реоглюман, неогемодез, микродез*);

3) солевые растворы (*0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера – Локка, дисоль, трисоль, ацесоль, квинтасоль*);

4) парентерального питания (*глюкоза, аминокстерил, Вамин 14, полиамин, инфезол, аминовен, метионин, липовенос, липофундин*).

Назначают плазмозамещающие растворы при больших кровопотерях, шоках различного происхождения, интоксикациях и других изменениях гемодинамики.

По функциональным свойствам и назначению их делят на гемодинамические и дезинтоксикационные.

Гемодинамические средства используют для лечения и профилактики шока, при острой кровопотере, сепсисе и др. Применяются растворы декстрана, крахмала, поливинилпирролидона, желатина с большой молекулярной массой (60000): *полиглюкин, рондекс, неорондекс, декстраван, рефортан*. Длительно циркулируя в крови, они восстанавливают АД, а затем постепенно выводятся из организма.

Противопоказаны при травмах черепа, повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг, заболеваниях почек, сердечной недостаточности.

Дезинтоксикационные средства используют для связывания и быстрого выведения из организма токсических веществ, так как они увеличивают диурез. К ним относятся растворы декстрана с молекулярной массой (30 000–40 000): *реополиглюкин, гемодез, реоглюман, неогемодез, микродез*.

Противопоказаны при бронхиальной астме, заболеваниях почек, кровоизлиянии в мозг, сердечной недостаточности.

Солевые растворы применяют при патологических состояниях (рвота, понос, ожоги, отравление и др.), которые приводят к обезвоживанию организма и нарушению кислотно-щелочного равновесия. Для коррекции нарушений электролитного баланса применяют: *изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера – Локка*, полиионные растворы «Дисоль», «Трисоль», «Ацесоль», «Квинтасоль» и др.

Противопоказаны при кровоизлияниях в мозг, острых нефритах, склонности к аллергическим реакциям.

Средства для парентерального питания применяют при заболеваниях, сопровождающихся белковой недостаточностью (нарушение энтерального питания, упорная рвота, понос, непроходимость ЖКТ, операции на глотке, пищеводе и желудке, истощение организма и др.). ЛС для парентерального питания являются источниками азота. Получают их из плазмы крови крупного рогатого скота, свиней, человека – *аминостерил; аминоклазмаль, вавин 14, полиамин, инфезол, аминовен*, а также ЛС аминокислот – *кислота глутаминовая, метионин* и др. Аминокислоты в организме участвуют в синтезе белков, ферментов, гормонов, а также способствуют обезвреживанию токсических веществ.

Противопоказаны при острых нарушениях гемодинамики, нарушениях сердечной деятельности, кровоизлиянии в мозг, острой печеночной и почечной недостаточности.

Выпускаются вышеуказанные ЛС во флаконах по 100 мл, 200 мл, 400 мл, 500 мл. Средства для парентерального питания вводят в вену капельно.

Дефицит жирных кислот восполняется с помощью жировых эмульсий – *липовенос, липофундин*.

Наиболее ценным энергетическим веществом является *глюкоза*, которая используется в виде 20–40% растворов.

Контрольные вопросы и задания

1. Объясните фармакодинамику антикоагулянтов прямого и непрямого действия, укажите показания к их применению.
2. Назовите ЛС, используемые для предупреждения и рассасывания тромбов.
3. Что используется при передозировке антикоагулянтов непрямого действия?
4. Каков основной механизм действия *гепарина*? Что такое низкомолекулярные гепарины?

5. С какой целью применяется *гепарин*?
6. Что используется при передозировке *гепарина*?
7. Какие ЛС оказывают фибринолитическое действие? Перечислите показания к их применению.
8. В каких случаях применяют *кислоту аминапроповую*?
9. Какие ЛС применяются для остановки капиллярных кровотечений?
10. Какие плазмозамещающие жидкости назначают при острых интоксикациях?

Тесты для закрепления материала

1. *Кислота ацетилсалициловая:*

- а) обладает антиагрегантной активностью;
- б) обладает фибринолитической активностью;
- в) угнетает синтез тромбосана.

2. *Указать антикоагулянты непрямого действия:*

- а) гепарин;
- б) синкумар;
- в) варфарин;
- г) викасол;
- д) дицинон.

3. *С какой целью в медицинской практике применяют антиагреганты?*

- а) только для растворения свежих тромбов;
- б) только для предупреждения образования тромбов.

4. *Что характерно для гепарина?*

- а) эффективен при приеме внутрь;
- б) эффективен при парентеральном введении;
- в) нарушает свертывание крови *in vivo* и *in vitro*;
- г) нарушает активность протромбина.

5. *Что характерно для антикоагулянтов непрямого действия?*

- а) вводятся внутрь;
- б) вводятся парентерально;
- в) действие развивается сразу и длится 6–8 ч;
- г) действие развивается медленно и длится 2–4 дня;
- д) кумулируют.

6. Средства, повышающие свертывание крови:

- а) витамин К;
- б) кислота аминокaproновая;
- в) тромбин;
- г) фраксипарин;
- д) фибриноген.

7. Механизм противосвертывающего действия антикоагулянтов непрямого действия:

- а) угнетает синтез протромбина в печени;
- б) нарушает переход протромбина в тромбин;
- в) ингибирует тромбин.

8. С какой целью применяют фибринолитические средства?

- а) только для предупреждения тромбообразования;
- б) только для растворения свежих тромбов.

Лекарственные средства, влияющие на органы пищеварения

Система пищеварения находится под постоянным влиянием факторов внешней среды (в первую очередь характера питания, условий труда и быта). Нарушения секреторной и моторной функций пищеварительного тракта возникает при многих заболеваниях и патологических состояниях. Для регулирования и нормализации деятельности органов системы пищеварения используют различные ЛС.

Средства, влияющие на аппетит

Средства, влияющие на аппетит, подразделяются:

1) на повышающие аппетит (*трава полыни, трава тысячелистника, корневище аира, корень одуванчика*);

2) снижающие аппетит (*фенилпропаноламин, сибутрамин*).

Аппетит регулируется сложной нейрогуморальной системой. Ведущая роль принадлежит пищевому центру, расположенному в гипоталамусе. В нем различают два отдела: голода и насыщения. Взаимоотношение между этими центрами таково, что при возбуждении одного центра тормозится активность другого.

Средства, повышающие аппетит. Снижение аппетита является симптомом ряда заболеваний и может привести к истощению. Для регулирования аппетита используются *горечи*. Они действуют рефлекторно, раздражают вкусовые рецепторы языка и слизистой оболочки полости рта, что ведет к возбуждению пищевого центра, а затем к усилению секреции желудочных и других пищеварительных желез.

К горечам относятся средства растительного происхождения: *трава полыни горькой и настойка полыни, трава тысячелистника, трава золототысячника, листья вахты трехлистной, корень одуванчика* и др. Назначают горечи для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения, гипоацидном (от греч. *hupo* – ниже, лат. *acidus* – кислый) гастрите. Их принимают за 15–20 мин до еды.

Повышают аппетит также инсулин, нейролептики, анаболические стероиды.

Средства, снижающие аппетит. Анорексигенные средства (от греч. *an* – отрицание, *orexis* – аппетит) ускоряют возникновение чувства насыщения, действуя на пищевой центр, стимулируя центр насыщения, что приводит к угнетению центра голода. Это позволяет снизить количество и калорийность принимаемой пищи, т.е. облегчает соблюдение диеты.

Анорексигенные средства применяются в основном при лечении алиментарного ожирения, которое приводит к нарушению обмена веществ, заболеваниям сердечно-сосудистой системы и др.

К ним относятся *фенилпропаноламин (тримекс), сибутрамин*. Их назначают по 1–2 таблетки (капсулы) во время еды утром и в обед.

Нежелательные побочные эффекты: повышение АД, головная боль, ощущение сухости во рту, диспептические явления, нарушение сна, раздражительность. Противопоказаны эти ЛС при глаукоме, гипертензии, депрессиях, психических нарушениях, беременности.

Средства, влияющие на функции желудка

Различают секреторную и моторную (двигательную) функции желудка, которые регулируются вегетативной нервной системой. Парасимпатические нервные волокна оказывают возбуждающее воздействие, а симпатические – угнетающее влияние на секрецию и моторику пищеварительного канала.

Слизистая желудка секретирует несколько ферментов, главным из которых является пепсиноген. Для его превращения в активный фермент — пепсин — необходима резко кислая среда, как и для его протеолитического действия (оптимальная активность пепсина проявляется при pH 1,4–2,0; при pH 4,0 и выше пепсин «не работает»). Для этого обкладочные клетки желез желудка секретируют соляную кислоту одновременно с секрецией главными клетками пепсиногена.

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, а также ряда гормонов ЖКТ и других эндогенных веществ. Parietalные клетки желудка содержат М-холинорецепторы и гастриновые рецепторы. Ацетилхолин и гастрин стимулируют секрецию соляной кислоты преимущественно непрямым путем, увеличивая высвобождение гистамина. Гистамин активизирует H₂-гистаминовые рецепторы париетальных клеток и усиливает секрецию соляной кислоты.

Имеется ряд веществ, образующихся в организме, которые угнетают секрецию желез желудка. К ним относятся секретин, холецистокинин, простагландины и др.

Средства, применяемые при пониженной секреции желез желудка

При *пониженной секреции желез желудка* применяются:

1) ЛС заместительной терапии (*сок желудочный натуральный, кислота хлористоводородная разведенная*), пепсин, ацидин-пепсин, абомин, цитропепсин);

2) ЛС стимулирующей терапии (*сок подорожника, плантаглюцид, трава полыни, трава тысячелистника, лист вахты*).

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, а также ряда гормонов ЖКТ и других эндогенных веществ. Повышение тонуса блуждающего нерва, а также высвобождение гастрин и гистамина усиливают секреторную активность желудка.

Основные ферменты желудочного сока — пепсин, химозин, липазы. Пепсин и химозин — протеолитические ферменты, которые расщепляют белки до полипептидов и аминокислот. Липазы желудочного сока расщепляют жиры до глицерина и жирных кислот.

При недостаточности желез желудка применяют вещества, стимулирующие секрецию, или средства заместительной терапии.

Средства заместительной терапии. При недостаточности продукции соляной кислоты используют ЛС, содержащие энзимы желудочного сока и соляную кислоту, которые восполняют их недостаток в желудке.

Сок желудочный натуральный получают путем мнимого кормления собак.

Сок желудочный искусственный получают путем настаивания высушенных желудков свиней на разведенной хлористоводородной кислоте. ЛС содержат все ферменты и кислоту. Применяют внутрь при гипо- и анацидных гастритах, ахилии, диспепсии. Назначают во время или после еды по 1–2 столовые ложки взрослым, по 1–2 чайные ложки детям.

Пепсин получают из слизистой оболочки желудка свиней. Применяют обычно в сочетании с разведенным 1–3% раствором соляной кислоты при расстройствах пищеварения. Принимают до или во время еды по 1–2 столовые ложки.

При недостаточности секреции соляной кислоты используется *кислота хлористоводородная разведенная* по 20–40 капель с водой до еды или во время еды (через соломинку).

Ацидин-пепсин (бетацид) – таблетки, содержащие 1 часть пепсина и 4 части ацидина (*бетаина гидрохлорида*), который в желудке отделяет свободную соляную кислоту. Принимают по 1–2 таблетки в растворенном виде во время или после еды.

Абомин получают из слизистой оболочки желудка телят, содержит сумму протеолитических ферментов. Назначают по 1 таблетке во время еды.

Цитропепсин содержит пепсин в сочетании с лимонной кислотой.

Средства стимулирующей терапии. Для усиления секреторной деятельности желез желудка используются препараты подорожника: *сок подорожника* и *гранулы плантаглоцид*. Они содержат сумму полисахаридов подорожника большого и блошного. Стимулируют секрецию при наличии в слизистой желудка функционально способных клеток, оказывают спазмолитическое и противовоспалительное действие. Назначают при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с пониженной кислотностью.

Сокогонным действием обладают горечи, углекислые минеральные воды, фруктовые кислые соки.

Для диагностики функционального состояния желудка применяют *гистамин*. Он стимулирует H_2 -гистаминовые рецепторы желудка, что приводит к значительной секреции желудочного сока при сохраненной секреторной активности. При передозировке могут развиваться шок, коллапс.

Средства, применяемые при повышенной секреции желез желудка

При повышенной секреции желез желудка используются:

- 1) М-холиноблокаторы (*пирензепин*);
- 2) H₂-блокаторы (*циметидин, ранитидин, фамотидин*);
- 4) антациды (*натрия гидрокарбонат, альмагель, маалокс, гастал, альфогель, алмол, ренни, фосфалюгель, алюмаг*);
- 3) ингибиторы H⁺K⁺АТФазы (*омепразол, лансопразол, рабепразол*);
- 5) гастропротекторы (*висмута субнитрат, де-нол, сукральфат, мизопростол, викаир, викалин*).

Ряд заболеваний системы пищеварения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты и др.) сопровождаются повышенной секрецией желудочного сока. Для лечения этих заболеваний используются ЛС, нейтрализующие соляную кислоту, снижающие продукцию желудочного сока и соляной кислоты, защищающие слизистую оболочку от механического и химического повреждения и др.

Антацидные средства. *Антациды* (от греч. *anti* – против, лат. *acidus* – кислый) представляют собой основания, которые вступают в химическую реакцию с соляной кислотой желудочного сока, нейтрализуют ее, т.е. оказывают противокислотное действие, уменьшают пептическую активность желудочного сока, нормализуют моторную функцию желудка, устраняют изжогу, ослабляют боль, обладают адсорбирующим и обволакивающим действием. Их применяют при различных видах диспепсий, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, изжоге и др.

В качестве антацидных средств используют соли, оксиды, гидроксиды металлов (магния, алюминия, кальция).

В основу классификации антацидов положена их способность к всасыванию. Всасывающиеся антациды могут оказывать системные эффекты, невсасывающиеся – действуют преимущественно в ЖКТ. Следует отметить, что такое подразделение антацидов относительно условно и основано на степени всасывания, поэтому некоторые препараты (например, кальция карбонат и магния оксид) разные авторы включают в разные фармакологические группы.

Хорошо всасывающимся в ЖКТ антацидом безусловно является *натрия гидрокарбонат* (*натрия бикарбонат, питьевая сода*). Обычно к группе всасывающихся антацидов относят и

кальция карбонат осажденный, который абсорбируется примерно на 10%, в связи с чем при его применении существует достаточно большой риск развития системных эффектов.

Наиболее привлекательным свойством натрия гидрокарбоната является быстрое наступление эффекта, но продолжительность действия препарата очень короткая. В течение 15–20 мин он приводит к увеличению внутрижелудочного pH до 7 и выше, что вызывает развитие *синдрома отдачи* с вторичным повышением секреции соляной кислоты. Усилению секреции кислоты способствует и выделение в процессе реакции нейтрализации углекислого газа, растягивающего стенки желудка и вызывающего болевой синдром. У больных с глубоким язвенным дефектом растяжение стенок желудка чревато перфорацией. Углекислый газ вызывает также отрыжку и метеоризм.

Системное действие натрия гидрокарбоната может сопровождаться развитием алкалоза, клиническими признаками которого являются слабость, головная боль, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, спазмы мышц и судороги. Риск алкалоза особенно высок у пациентов с нарушением функции почек. На фоне алкалоза может развиваться гипокалиемия. Помимо этого, гидрокарбонат натрия приводит к ощелачиванию мочи и способствует образованию фосфатных камней.

Кальция карбонат взаимодействует с соляной кислотой медленнее, чем натрия гидрокарбонат. В результате взаимодействия выделяется также углекислый газ. Кроме того, ионы кальция оказывают прямое стимулирующее действие на секрецию гастрин-клетками слизистой оболочки желудка и в результате стимулируют вторичную секрецию соляной кислоты еще в большей степени, чем натрия гидрокарбонат. При длительном приеме всасыванию подвергается примерно 10% принятого кальция гидрокарбоната, что может привести к развитию гиперкальциемии, особенно у больных с нарушенной функцией почек. При длительном применении кальция карбоната возможно развитие запоров и образование камней в почках. Гиперкальциемия также угнетает продукцию паратгормона, вызывая задержку выведения фосфора и накопление фосфата кальция, что ведет, в свою очередь, к кальцификации тканей и развитию нефрокальциноза. При применении кальция карбоната может развиваться алкалоз.

Группа невсасывающихся антацидов включает прежде всего препараты алюминия и магния. Основной механизм действия невсасывающихся антацидов связан с адсорбцией соля-

ной кислоты, поэтому их эффект развивается медленнее, чем у всасывающихся препаратов, но продолжается дольше — 2,5–3 ч. Они превосходят всасывающиеся антацидные средства и по буферной (нейтрализующей) емкости. Невсасывающиеся антациды обладают дополнительными благоприятными свойствами: они могут адсорбировать пепсин, способствуя уменьшению протеолитической активности желудочного сока, обладают обволакивающим, цитопротективным действием, связанным с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов.

К не всасы́вающимся антацидам относятся ЛС, содержащие соединения алюминия и магния: суспензии «Альмагель», «Алмол», «Маалокс», «Анацид» и др.; таблетки «Гастал», «Алюмаг» (в составе — магния и алюминия гидроксиды); гели, содержащие алюминия фосфат, — «Альфогель», «Гефал», «Фосфалюгель» и др. Их применяют по 1–2 дозировочные ложки или по 1–2 таблетки через час после еды и перед сном. Системного алкалоза при их использовании не возникает, но при длительном применении возможны нежелательные побочные эффекты: остеопороз, энцефалопатия, анемия, нарушение памяти. Они усиливаются при нарушении выделительной функции печени. Особенно опасны в этом плане алюминийсодержащие антациды.

Из адсорбирующих и обволакивающих антацидных средств используются ЛС, содержащие висмута нитрат основной: «Викаир», «Викалин», «Бисмофальк». ЛС назначают через 1 ч после еды и на ночь. Они оказывают защитное, противовоспалительное действие.

Средства, тормозящие нейрогенную и гормональную секрецию желудочных желез, применяют при так называемых кислотно-пептических заболеваниях.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина препятствуют действию гистамина на париетальные клетки, понижая их секреторную активность. Они подавляют секрецию, ускоряют заживление язв, устраняют дневные и ночные боли, оказывают кровоостанавливающее действие (рис. 39). Применяют H_2 -гистаминоблокаторы при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, пептическом эзофагите, гастрите и др.

Циметидин (гистодил, тагамет) является ЛС 1-го поколения этой группы. Назначают 3–4 раза в сутки или 2 раза в сутки (утром и вечером).

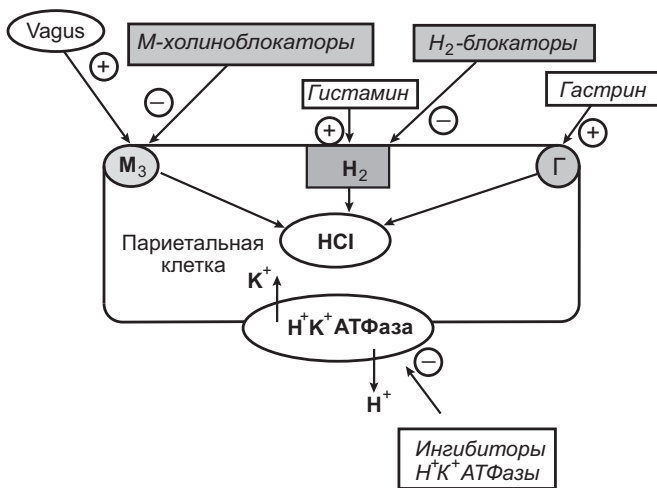


Рис. 39. Механизм действия средств, снижающих секрецию хлористоводородной кислоты желудочного сока:
 M_3 – М-холинорецепторы; Н – гистаминные рецепторы; Г – гастриновые рецепторы; «+» – стимулирующее действие; «-» – блокирующее действие

Нежелательные побочные эффекты: головная боль, чувство усталости, сонливость, кожная сыпь. Обладает антиандрогенной активностью, в связи с чем может вызвать у мужчин нарушение половой функции и гинекомастию (увеличение грудных желез). Угнетает микросомальные ферменты печени и поэтому может потенцировать действие ряда ЛС, метаболизирующихся в печени. При длительном применении может вызвать лейкопению. Отменять его необходимо постепенно. Противопоказан при беременности, лактации, детям в возрасте до 14 лет, выраженных нарушениях функции почек и печени. В настоящее время практически не применяется.

Ранитидин (*гистак, зантак, ранисан, зантин*) – представитель 2-го поколения блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. Он оказывает более выраженное тормозящее действие на секрецию соляной кислоты и почти не вызывает побочных эффектов. Редко отмечаются головная боль, утомляемость, понос или запор. Назначают 1–2 раза в сутки.

Фамотидин (*квamatел, фамоцид, ульфамид, фамо*) активнее ранитидина и действует более продолжительно, является ЛС 3-го поколения. Назначают его на ночь. Практически не вызывает побочных эффектов, антиандрогенное действие у него отсутствует, на микросомальные ферменты не влияет.

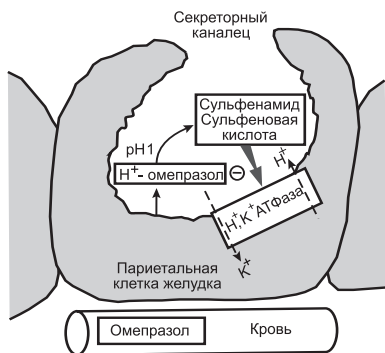


Рис. 40. Ингибирующее действие метаболитов омепразола на протонный насос ($H^+K^+ATPазу$) париетальных клеток желудка

поступление в кровь ионов K^+ (рис. 40). Ингибиторы H^+K^+ATP -Фазы необратимо блокируют протонный насос париетальных клеток слизистой, тем самым угнетая выделение соляной кислоты через секреторную мембрану.

Поскольку связь необратимая, восстановление активности фермента происходит медленно за счет синтеза новых его порций в течение 4–5 дней — отсюда стабильный и длительный эффект блокады помпы. Эти средства применяют при тяжело протекающих пептических язвах.

К этой группе ЛС относятся *омепразол* (*омез, лосек, зероцид, омегаст, ометаб, омепрол*), *лансопразол* (*лансокап, ланцерол*), *рабепразол* (*париет*). Они проявляют выраженный антисекреторный эффект, приводят к снижению секреции соляной кислоты независимо от природы раздражителя. Обладают высокой эффективностью при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Являются пролекарством (кроме рабепразола). Метаболиты активно связываются с ферментом. Назначают внутрь 1 раз в сутки утром или вечером.

Нежелательные побочные эффекты: возможны тошнота, головокружение, аллергические реакции.

М-холиноблокаторы. Их применяют иногда для лечения язвенной болезни желудка при повышенном тоне блуждающего нерва. При курсовом лечении препараты этой группы проявляют многочисленные побочные эффекты (тахикардия, сухость во рту, нарушение зрения, затруднение мочеиспускания, запоры). Поэтому неселективные М-холиноблокаторы, такие, как атропин, в настоящее время не используются.

Блокаторы «протонного насоса» ($H^+K^+ATPазы$).

Общий конечный путь стимуляции секреции (гистамином, гастрином, ацетилхолином и другими факторами) реализуется на уровне внешней мембраны париетальных клеток с помощью энергозависимого механизма (помпы) обмена ионов калия на ионы водорода. Для этого в мембране есть специфическая H^+K^+ATP фаза, обеспечивающая не только продукцию соляной кислоты, но и

Пирензепин (гастроzepин, гастрил) является селективным блокаторм M_1 -холинорецепторов клеток желудка. ЛС более выражено угнетает секрецию соляной кислоты и пепсина, улучшает кровообращение в слизистой оболочке. Нежелательные побочные эффекты проявляются в меньшей степени.

Гастроцитопротекторы. Это средства, защищающие слизистую оболочку желудка от химических, механических и других повреждений. В основном такие ЛС предназначены для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов.

Традиционно для защиты слизистой используют обволакивающие, вяжущие, адсорбирующие средства, создающие механическую защиту. Аналогичным действием обладают некоторые ЛС висмута и алюминия.

Висмута субцитрат (де-нол, вентрисол) представляет собой коллоидную суспензию. В кислой среде желудка он образует на поверхности язв и эрозий защитную пленку, которая способствует их рубцеванию и предохраняет от воздействия желудочного сока. Де-нол увеличивает синтез простагландинов и бикарбонатов, стимулирует образование слизи. Нежелательные побочные эффекты ЛС практически не вызывает. Каловые массы во время приема ЛС висмута приобретают темный (черный) цвет, появляется металлический привкус во рту.

Сукральфат (сукрас, вентер, алсукрал) — ЛС местного действия. Представляет собой вязкий гель, состоящий из сахарозы и гидроксида алюминия. В кислой среде происходит его полимеризация и образуется клейкое вещество, которое покрывает язвенную поверхность. Назначают до еды и перед сном.

Нежелательные побочные эффекты: возможны запоры, тошнота, сухость во рту.

В слизистой оболочке желудка синтезируются простагландины E_2 , которые повышают устойчивость клеток слизистой к повреждающим факторам, улучшают кровообращение в слизистой оболочке, повышают продукцию слизи, угнетают секрецию соляной кислоты, т.е. являются гастропротекторами.

Мизопростол (цитотек, сайтотек) — синтетическое ЛС простагландина E_1 . Применяется в качестве противоязвенного средства главным образом для профилактики гастротоксичности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Его назначают также и самостоятельно для лечения язвенной болезни желудка.

Нежелательные побочные эффекты: возможны диарея, маточные кровотечения. Противопоказан при беременности.

Средства, применяемые при язвенной болезни желудка

Язвенная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание, в основе которого лежит воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ухудшение кровоснабжения и образование язв в периоды обострений. В развитии и прогрессировании язвенной болезни важную роль играют многие факторы. Основными являются: нарушение микроциркуляции, снижение продукции защитных факторов в полости желудка (слизи, простагландинов), гиперсекреция желудка, длительный (более 2 месяцев) прием НПВС, наличие хеликобактерной инфекции, курение и др.

Для комплексного лечения язвенной болезни желудка используются различные группы ЛС.

ЛС, угнетающие секрецию соляной кислоты желудочного сока (антисекреторные). К ним относятся: а) блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов; б) ингибиторы «протонового насоса» в виде комбинированной и монотерапии; в) М-холиноблокаторы (для монотерапии не используются).

Средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка. К ним относятся: а) гастроцитопротекторы (*де-нол, сукральфат, простагландины*), применяемые при различных формах язвенной болезни; б) антациды (используемые в качестве вспомогательных средств).

ЛС для лечения пилорического хеликобактериоза (эрадикации *Helicobacter pylori*). Чаще всего используют тройную терапию: *омепразол* или *лансопразол, амоксициллин, кларитромицин* или *омепразол, кларитромицин, метронидазол*. Иногда вместо метронидазола применяют *фуразолидон* и другие притивомикробные средства. Выпускаются комбинированные ЛС для эрадикации *Helicobacter pylori*: «*Пилобакт*», «*Пепти-пак*» (см. «Антибиотики: пенициллины, макролиды»).

Средства, стимулирующие процессы регенерации и белкового обмена. К ним относятся: а) *солкосерил*, улучшающий усвоение кислорода тканями, приводящий к ускорению процессов регенерации; б) *масло шиповника* и *облепиховое масло*, содержащие каротин. Они улучшают кровоток в стенке желудка; в) *гастрофарм*, содержащий высушенные тела бактерий), *витамины U, C, E*, влияющие на тканевые процессы в слизистой оболочке; г) *анаболические стероиды (нандролон* и др.), улучшающие синтез белка и регенерацию; д) *биен*, содержащий арахидоновую кислоту и витамин F), обладающий репаративными и цитопротективными свойствами (табл. 26).

Таблица 26. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Tra Absinthii	Флаконы 25 мл	По 15–20 капель 3 раза в сутки за 15–20 мин до еды
Phenylpropanolaminum (Trimex)	Таблетки 0,075	По 1 таблетке 1 раз в сутки после еды
Pepsinum	Порошок	По 0,2–0,5 (в форме порошка или раствора с соляной кислотой) 2–3 раза в сутки перед или во время еды
Acidinum-pepsinum (Betacidum)	Офиц. таблетки	По 1–2 таблетки (в 1/2 стакане воды) 3–4 раза в сутки во время еды
Abominum	Таблетки 0,2	По 1 таблетке 3 раза в сутки во время еды
Succus gastricus naturalis	Флаконы 100 мл	По 1–2 столовые ложки 2–3 в сутки во время еды
«Almagelum»	Флаконы 140 мл, 170 мл суспензии	По 1–2 чайные ложки 4–5 раз в сутки перед едой
«Maaloxum»	Флаконы 170 мл, 200 мл суспензии	По 1–2 чайные ложки 4 раза в сутки через 1–2 ч после еды
«Gastalum»	Пакеты 5 мл, 10 мл, 15 мл суспензии Офиц. таблетки	Содержимое пакета 4–6 раз в сутки (между приемами пищи) По 1–2 таблетки 4 раза в сутки через 1 ч после еды (до полного рассасывания во рту)
Ranitidinum (Zantacum, Ulcodinum)	Таблетки 0,15; 0,3 Ампулы 2,5% раствор – 2 мл	По 0,15 препарата 2 раза в сутки или по 0,3 перед сном В мышцу (в вену) по 2–4 мл 3–4 раза в сутки
Famotidinum (Quamatelum, Ulfamidum)	Таблетки 0,02; 0,04 Флаконы 0,02 сухого вещества	По 1–2 таблетки на ночь В вену капельно 2 раза в сутки на 5% растворе глюкозы
Omeprazolom (Omez) (Б)	Капсулы 0,01; 0,02	По 1 капсуле 1–2 раза в сутки
Pirenzepinum (Gastrozepinum)	Таблетки 0,025; 0,05 Ампулы 0,5% раствор – 2 мл	По 2 таблетки утром и вечером В мышцу (в вену капельно) по 2 мл 2 раза в сутки
Bismuti subcitras (De-Nolum, Ventrisolum)	Таблетки 0,12	По 2 таблетки 3 раза в сутки до еды и перед сном
Sucralfatum (Venter)	Таблетки 0,5; 1,0	По 1–2 таблетки 2–4 раза в сутки до еды и перед сном

Контрольные вопросы и задания

1. В чем заключается механизм действия горечей?
2. Что такое «анорексигенные средства»? Каков их принцип действия?
3. Какие средства используются при недостаточности желез желудка?
4. Как действуют ЛС подорожника?
5. Назовите фармакологические группы ЛС, проявляющие антисекреторную активность. Укажите их показания к применению.
6. Что такое «протоновый насос»? Каково его значение?
7. Укажите особенности действия и применения антацидных средств, их классификацию.
8. Какие рекомендации вы дадите при применении *альмагеля*?
9. опишите гастроцитопротекторное действие ЛС *висмута*.
10. С помощью каких ЛС проводится противомикробная терапия при язвенной болезни желудка?
11. Какие ЛС вызывают «синдром отмены»?
12. Что такое мизопропрост?

Тесты для закрепления материала

1. Что характерно для действия горечей?

- а) повышают аппетит в результате прямого действия на центр голода;
- б) стимулируют центр голода рефлекторно;
- в) усиливают секрецию желудочного сока в ответ на поступление пищи.

2. Какие вещества понижают секрецию желез желудка?

- а) антацидные средства;
- б) ингибиторы H^+K^+ATP Фазы;
- в) М-холиноблокаторы;
- г) ЛС простагландинов;
- д) блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов.

3. Что характерно для омепразола?

- а) выраженно снижает секрецию желез желудка;
- б) избирательно действует на париетальные клетки желудка;
- в) блокирует гистаминовые рецепторы;
- г) ингибирует протоновый насос;
- д) назначается внутрь;
- е) применяется при гипоацидном гастрите.

4. Принцип действия антацидных средств:

- а) нейтрализуют соляную кислоту в просвете желудка;
- б) уменьшают секрецию хлористоводородной кислоты;
- в) блокируют гистаминовые рецепторы.

5. Какие ЛС оказывают гастропротекторное действие?

- а) гистамин;
- б) де-нол;
- в) сукральфат;
- г) плантаглюцид;
- д) абомин.

6. Указать ЛС, применяемые при язвенной болезни желудка:

- а) пепсин;
- б) лансопразол;
- в) кларитромицин;
- г) плантаглюцид;
- д) де-нол.

7. Указать ЛС, применяемые при гипоацидном гастрите:

- а) ранитидин;
- б) омез;
- в) сок подорожника;
- г) ацидин-пепсин.

8. Какое антацидное средство может оказывать резорбтивное действие?

- а) алюминия гидроксид;
- б) натрия гидрокарбонат;
- в) алюминия фосфат.

Средства, применяемые при нарушении секреторной функции поджелудочной железы

При **панкреатитах** применяются:

1) ферментные ЛС: а) панкреатин в чистом виде (*панкреатин, креон, панкреал, мезим-форте, панкреазим*); б) панкреатин + желчь + гемицеллюлоза (*«Дигестал», «Фестал», «Ферестал», «Панзинорм-форте», «Сетсал», «Энзистал»*);

2) антиферментные ЛС (*апротинин, овомин*).

Заболевания поджелудочной железы (панкреатиты) связаны с нарушением образования панкреатического сока и его оттока, а также с изменением активности ферментов (липазы, амилазы, мальтозы, трипсина и др.).

При **хроническом панкреатите** снижается секреция сока, нарушается пищеварение из-за дефицита ферментов. В этом случае используют средства заместительной терапии (ферментные ЛС), способствующие пищеварению. Они делятся на две группы:

1) содержащие панкреатин в чистом виде (*панкреатин, креон, панкреал, мезим-форте, панкреазим*). Их выпускают в таблетках с кишечнорастворимыми оболочками. Принимают таблетки целиком во время или после еды;

2) содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи и гемицеллюлозой (*«Дигестал», «Фестал», «Ферестал», «Панзинорм-форте», «Сетсал», «Энзистал»*). Они стимулируют секрецию, а желчные кислоты усиливают моторику кишечника и желчного пузыря.

При **остром панкреатите** возникает воспаление ткани поджелудочной железы и нарушается отток секрета. Желчь, проникая в панкреатический проток, активизирует протеолитические ферменты поджелудочного сока и происходит «самопереваривание» (аутолиз) железы. Возникает некроз, что сопровождается сильной болью и геморагиями.

Лекарственная помощь в данном случае должна быть направлена на инактивацию протеолитических ферментов и подавление секреции поджелудочной железы. Для инактивации ферментов используют группу антиферментных ЛС, которые получают из различных тканей животных — *апротинин (контрикал, гордокс), овомин*. Они образуют с ферментами комплексы. Вводят их в вену капельно. Основными побочными эффектами являются аллергические реакции.

Для **подавления секреции** чаще всего используют М-холиноблокаторы (*атропин* и др.), Н₂-блокаторы гистаминовых рецепторов (*ранитидин* и др.). Для купирования боли вводят анальгетики (*промедол, баралгин, анальгин* и др.), спазмолитики миотропного действия (*папаверин, но-шпа*).

Средства, влияющие на процессы желчеобразования и желчевыделения

Препараты этой группы подразделяются:

1) на холеретики: а) истинные (*аллохол, холензим, лиобил, кислота дегидрохолевая*); б) синтетические (*оксафенамид, гимекромон*);

2) холекинетики (*фламин, холосас, танацехол, хофитол, фебихол, берберина бисульфат, лив-52, олиметин, холагогум*);

3) холеспазмолитики (*холагол, магния сульфат*);

4) гепатопротекторы (*силибинин, силимарин, адemetионин, орнитина, аспартат, лейцин, тавамин, урсосан, эссенциале*).

Желчь, образующаяся в печени, играет важную роль в процессах пищеварения и всасывания жиров из кишечника. Желчь содержит желчные кислоты, которые эмульгируют в кишечнике жиры и способствуют их всасыванию так же, как и жирорастворимые витамины. Недостаток желчи может быть связан с нарушением ее образования в клетках печени или с затруднением выхода в двенадцатиперстную кишку из желчных протоков. Часто при заболеваниях печени и желчного пузыря возникает необходимость в назначении желчегонных средств. Они делятся на две группы: холеретики и холикинетики.

Среди ЛС, стимулирующих образование желчи гепатоцитами, выделяют истинные и синтетические.

Истинные холеретики содержат желчь и желчные кислоты.

Кислота дегидрохолевая стимулирует синтез первичных желчных кислот в печени и повышает секрецию желчи. Увеличивает диурез, обладает слабительным действием. Применяют при холангитах, хронических гепатитах, холециститах. Противопоказана при остром гепатите, закупорке желчных путей.

Из ЛС, содержащих желчь, применяются следующие: таблетки *лиобил*, «*Аллохол*», «*Холензим*». Применяют после еды при хронических холециститах, холангитах, гепатитах, запорах.

Синтетическими холеретиками являются *оксафенамид, гимекромон (одестон)*. ЛС усиливают образование и выделение желчи, снимают спазм гладких мышц желчевыводящих путей, снижают уровень холестерина в крови, обладают противовоспалительным действием. Применяют по тем же показаниям.

К **желчегонным растительным средствам** относятся цветки бессмертника песчаного и таблетки *фламин*, плоды шиповника и сироп *холосас*, корень барбариса и таблетки *берберина бисульфата*, цветки пижмы и таблетки *танацехол*, трава артишока и препарат *хофитол*, трава чистотела, корень одуванчика, кукурузные рыльца и др., а также комбинированные ЛС «*Олиметин*», «*Лив-52*», «*Холагогум*» и др. Они обладают желчегонным действием за счет усиления перистальтики желчевыводящих путей, а также проявляют мочегонный, спазмолитический, противовоспалительный эффекты.

К средствам, способствующим выведению желчи за счет снижения тонуса желчевыводящих путей (*холеспазмолитикам*), относятся М-холиноблокаторы, ЛС «*Холагол*», спазмолитики миотропного действия — *магния сульфат* (его вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку).

Гепатопротекторы. Это ЛС, оказывающие защитное действие на печень, улучшающие ее функции. Они предохраняют печень от вредных воздействий, улучшают в ней обмен белка и фосфолипидов, усиливают обезвреживающую функцию печени. Применяют гепатопротекторы при острых и хронических гепатитах, циррозе и дистрофии печени различного генеза.

Силибинин, силимарин (карсил, силибор, легалон, лепротек, силиверин) получены из расторопши пятнистой. Содержат сумму флавоноидов из семян расторопши. Обладают антиоксидантными свойствами, ускоряют регенерацию клеток печени. Нежелательных побочных эффектов не вызывают. Аналогичным действием обладают комбинированные растительные ЛС «*Гепатофальк*», «*Бонджигар*».

Адеметионин (гептрал) оказывает гепатопротективное, антиоксидантное и антидепрессивное действие. Является донором метильных групп, стимулирует синтез белка.

На синтез белка влияют средства, содержащие аминокислоты: *лейцин*, «*Тавамин*», *метионин*, *орнитина аспартат (гепатил, гепа-мерц, гептор)*.

Эссенциале-форте, эссенциале-Н, эссенцикапс, эссенсил — ЛС, содержащие эссенциальные фосфолипиды, которые являются основными элементами в структуре клеточной мембраны гепатоцитов печени. Таким образом они восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени.

Кислота урсодезоксихолевая (урсосан, холудексан) — гепатопротекторное, желчегонное, иммуномодулирующее средство. Стабилизирует мембрану гепатоцитов. Снижает синтез холестерина в печени и его всасывание в кишечнике.

Нежелательные побочные эффекты: возможны диарея, аллергические реакции.

Средства, регулирующие моторную функцию желудочно-кишечного тракта

Слабительные средства

Слабительные средства вызывают ускорение продвижения содержимого кишечника и способствуют наступлению дефе-

кации. Их применяют при запорах, геморрое, отравлениях, атонии кишечника.

Слабительные средства классифицируют следующим образом:

1) осмотические (проносные) (*натрия сульфат, магния сульфат*);

2) вызывающие химическое раздражение: а) растительные (*раммил, мусинум, сенадексин, пурсеннид, глаксенна, сенаде, регулак, кафиол, масло касторовое*); б) синтетические (*фенолфталин, изафенин, натрия пикосульфат, бисакодил*);

3) увеличивающие объем кишечника (*морская капуста, ламинарид, лактулоза*);

4) способствующие размягчению каловых масс (*глицерол, масло вазелиновое, макрогол*).

По механизму действия выделяется несколько групп слабительных средств.

Осмотические (проносные) — солевые слабительные *натрия сульфат* и *магния сульфат*. Они действуют на протяжении всего кишечника, увеличивают объем кишечного содержимого, оказывают осмотический эффект из-за плохой всасываемости ионов в желудочно-кишечном тракте и вызывают задержку жидкости в просвете кишечника. Это способствует раздражению рецепторов и стимулирует перистальтику. ЛС применяют внутрь в большом количестве (15–20 г на прием) в виде гипертонических растворов объемом 200–500 мл. Послабляющее действие наступает через 4–6 ч. Применяют при острых отравлениях.

Вызывающие химическое раздражение слизистой оболочки кишечника — средства растительного происхождения и синтетические. Из растительных ЛС широко используются растения, содержащие антрагликозиды: кора крушины, плоды жостера слабительного, листья и плоды сенны, из которых получают: таблетки «*Раммил*», «*Мусинум*», «*Сенадексин*», «*Пурсеннид*», «*Глаксенна*», «*Сенаде*» и другие, фруктовые кубики «*Регулак*», «*Кафиол*» и ряд др. комбинированных ЛС. Эти средства усиливают моторику кишечника за счет антрахинонов, которые раздражают хеморецепторы слизистой оболочки толстого кишечника. Эффект наступает через 6–8 ч. Применяют при запорах, геморрое. Противопоказаны при беременности.

Масло касторовое получают из семян клещевины. Оказывает слабительное действие на протяжении всего кишечника. Расщепляется в двенадцатиперстной кишке до глицерина и рициноловой кислоты, которая является сильным и специфич-

ческим раздражителем рецепторов кишечника. Задерживается всасывание воды и электролитов, а глицерин размягчает каловые массы. Эффект наступает через 2–6 ч. Применяют при острых запорах. Противопоказано использование касторового масла при отравлении жирорастворимыми соединениями: фосфором, бензолом и др. Рефлекторно усиливает сокращения матки, поэтому противопоказано при беременности.

Синтетические ЛС: *фенолфталеин (пурген), изафенин, бисакодил (дульколак), натрия пикосульфат (гутталакс, пиколак).* Оказывают слабительное действие, раздражая чувствительные нервные окончания кишечной стенки. Применяют при хронических запорах. При длительном применении слабительных средств развивается привыкание.

Увеличивающие объем кишечного содержимого — морская капуста (ламинария), гранулы ламинарид, лактулоза (дюфалак). Слабительное действие связано со способностью этих ЛС сильно набухать и, увеличиваясь в объеме, вызывать раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника. Применяют при хронических атонических запорах.

Способствующие размягчению каловых масс — глицерол, масло вазелиновое, масло миндальное и другие растительные жирные масла, макрогол (форлак, фортранс). Они способствуют дефекации, вызывая размягчение каловых масс, и смазывают стенки кишечника, что облегчает эвакуацию кала. Длительное применение этих веществ может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов А и D и нарушению пищеварения.

По силе действия слабительные ЛС можно разделить на три группы:

1) послабляющие — способствуют акту дефекации, но не влияют на характер кала и частоту стула (*вазелиновое масло, миндальное масло, кафиол, препараты морской капусты*);

2) слабительные — способны разжижать стул, делать его жидким или кашицеобразным и частым (*изафенин, касторовое масло, препараты сенны, крушины*);

3) проносные — вызывают понос с бурной перистальтикой и жидким стулом (*натрия сульфат, магния сульфат*).

Нежелательные побочные эффекты: тахикардии, гипокалиемии, остеопороз, гиповитамины при длительном применении. Они связаны с избыточным выведением и нарушением обмена ряда веществ.

Антидиарейные средства

К **антидиарейным средствам** относят *лоперамид, бифидумбактерин, бификол, лактобактерин, линекс*.

Понос (диарея) является симптомом многочисленных заболеваний. Для симптоматического лечения диареи используют различные средства, уменьшающие перистальтику кишечника, повышающие тонус сфинктеров.

Лоперамид (имодиум, лопедиум) связывается с опиатными рецепторами кишечной стенки и тормозит высвобождение ацетилхолина и простагландинов, понижает моторику кишечника. Через гематоэнцефалический барьер не проникает.

Нежелательные побочные эффекты (наблюдаются лишь при длительном применении): головная боль, сухость во рту, аллергические реакции.

Для лечения диареи используют пробиотики (высушенные микробные массы) — *бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, биофлор, бактисубтил, линекс* и др. ЛС регулируют равновесие кишечной микрофлоры и способствуют восстановлению функций ЖКТ.

При упорных поносах достаточно эффективны ЛС растительного происхождения, содержащие дубильные вещества: *трава зверобоя, ольховые «шишки», плоды черемухи* и др. Используются также адсорбирующие средства (*уголь активированный*) и др.

Рвотные и противорвотные средства

К **рвотным средствам** относятся *апоморфин, корень ипекакуаны, трава термопсиса*.

Противорвотными препаратами являются *хлорпромазин, метоклопрамид, домперидон, мотилак*.

Причинами появления тошноты и рвоты могут быть вестибулярные нарушения, мигрень, беременность, применение ряда ЛС и др. Рвотный рефлекс появляется при стимуляции рвотного центра, который расположен в продолговатом мозге. Активность рвотного центра регулируется хеморецепторной триггерной (пусковой) зоной. В триггерной зоне высокая плотность дофаминовых (D_2) и серотониновых ($5-HT_3$) рецепторов, поэтому агонисты дофаминовых рецепторов обладают рвотным действием, антагонисты, напротив, купируют рвоту (рис. 41).

Апоморфина гидрохлорид стимулирует дофаминовые рецепторы пусковой зоны рвотного центра. Является антагонистом нейролептиков.

Препараты *термопсиса*, *ипекакуаны*, *сульфата меди* возбуждают рвотный центр рефлекторно через рецепторы желудка.

Рвотные средства применяются ограниченно, иногда при отравлениях и в лечении алкоголизма. Противопоказаны эти препараты при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниях легких с возможным легочным кровотечением, тяжелых заболеваниях сердца.

Значительно шире применяются противорвотные ЛС. Их используют при длительной неукротимой рвоте различного происхождения, когда теряется большое количество жидкости, электролитов и происходит обезвоживание организма.

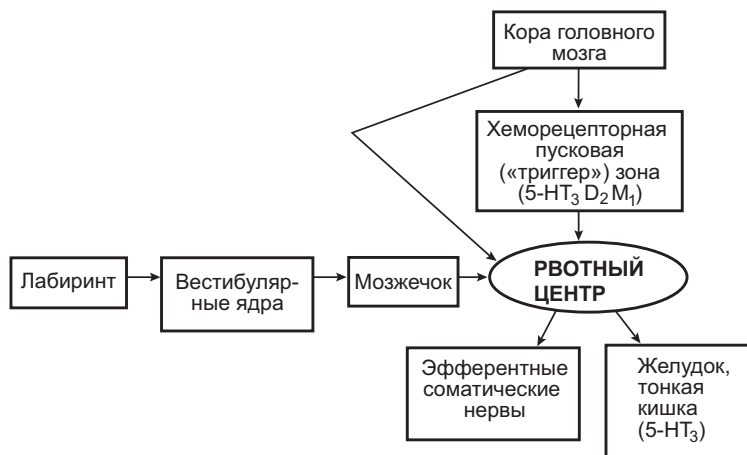


Рис. 41. Некоторые медиаторные системы, принимающие участие в регуляции активности рвотного центра

При морской и воздушной болезни рвота связана с чрезмерным возбуждением вестибулярного аппарата, откуда импульсы поступают к рвотному центру. В этом случае эффективны М-холиноблокаторы центрального действия, содержащие скополамин или скополаминоподобные средства: *локомотив*, *авиамарин*. Их назначают за 30–60 мин до начала пути.

Кроме того, используют антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов, проникающие через ГЭБ (*димедрол*, *дипразин*), которые обладают седативным и холиноблокирующим действием.

Выраженную противорвотную активность имеют нейролептики, производные фенотиазина — *аминазин*, *этаперазин*, *трифтазин* и др. Они эффективны при рвоте нейрогенного характера, связанной с триггерной зоной. При морской болезни они не используются.

Эффективным противорвотным средством является *метоклопрамид* (*церукал*, *реглан*). Его центральное действие связано с угнетением дофаминовых рецепторов пусковой зоны рвотного центра. Метоклопрамид является также прокинетиком. Под его влиянием повышается тонус и перистальтика желудка, кишечника, ускоряется их опорожнение. ЛС применяют при рвоте, связанной с раздражением слизистой оболочки ЖКТ, дискинезиях желчных путей, нарушении моторики пищеварительного канала.

Нежелательные побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, сонливость, шум в ушах.

Подобные нежелательные побочные эффекты отсутствуют у селективных ЛС, таких, как *домперидон* (*мотилиум*, *мотилак*), *мозаприд* (*мозакс*). Они не проникают через гематоэнцефалический барьер, не вызывают явления паркинсонизма.

Домперидон селективно блокирует периферические дофаминовые рецепторы (D_2) и нормализует перистальтику на всем протяжении ЖКТ.

Мозаприд является агонистом 5-HT_3 -рецепторов, обладает прокинетическим и противорвотным действием.

Нежелательные побочные эффекты: диарея, сухость во рту, боль в животе.

При рвоте, обусловленной цитостатической и радиотерапией, эффективны *ондасетрон* (*латран*), *трописетрон* (*навобан*), *гранисетрон* (*китрил*). Это селективные ингибиторы периферических и центральных серотониновых 5-HT_3 -рецепторов. Кроме того, их применяют для устранения послеоперационной рвоты и тошноты.

Нежелательные побочные эффекты: головная боль, кожная сыпь, гипотензия (табл. 27).

Таблица 27. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
«Festalum»	Офиц. таблетки (драже)	По 1 таблетке (драже) 3–4 раза в сутки во время еды (не разжевывая)
Pancreatinum	Таблетки 0,5	По 1–2 таблетки 3–6 раз в сутки до еды
Aprotininum (Contrycalum)	Флаконы (ампулы) по 10 000 ЕД; 20 000 ЕД	В вену капельно
«Allocholum»	Офиц. таблетки	По 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки после еды
Acidum ursodeso- cholicum (Ursosan)	Капсулы (таблетки) 0,1; 0,15; 0,25	По 2–5 капсул (таблеток) перед сном (не разже- вывать)
Tanacecholum	Таблетки 0,05	По 2 таблетки 3–4 раза в сутки после еды
Cholagolum	Флаконы 10 мл	По 5–10 капель 3 раза в сутки на сахаре до еды
Silibininum (Carsi- lum, Legalonium)	Таблетки (драже, капсу- лы) 0,035; 0,07; 0,14 Флаконы 100 мл и 200 мл	По 1–2 таблетки (драже, капсулы) 2–3 раза в сутки после еды По 3–4 мерные ложки 3 раза в сутки после еды
Essenciale	Офиц. капсулы Ампулы 5 мл и 10 мл	По 2 капсулы 2–3 раза в сутки во время еды В вену капельно по 10– 20 мл на растворе глюкозы
Magnesii sulfas	Порошок	По 20–30 г натощак (за- пить 1–2 стаканами воды)
Rhamnilum	Таблетки 0,05	По 2–4 таблетки на ночь
«Senadexinum»	Офиц. таблетки	По 1–2 таблетки на ночь
Oleum Ricini	Капсулы 1,0 Флаконы 30 мл	По 15–30 капсул на прием По 1–2 столовые ложки на прием

1	2	3
Bisacodylum	Таблетки (драже) 0,005 Свечи 0,01	По 1–2 таблетки (драже) на ночь По 1–2 свече в прямую кишку на ночь
Loperamidum (Imodium)	Капсулы (таблетки) 0,002 Флаконы 0,2% раствор – 10 мл, 15 мл, 20 мл	По 1 капсуле до 6 раз в сутки По 30 капель до 6 раз в сутки
Metoclopramidum (Cerucalum)	Таблетки (капсулы) 0,005; 0,01 Свечи 0,01; 0,02 Ампулы 0,1% раствор – 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл	По 1 таблетке (капсуле) 3–4 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 2 раза в сутки В мышцу (в вену) по 2 мл 1–3 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Какова фармакодинамика средств, используемых для лечения острого и хронического панкреатита?
2. Что такое холеретики и холекинетики? Каково их назначение при заболеваниях печени, желчевыводящих путей?
3. В чем особенности *мезима* и *фестала*?
4. Каковы показания к применению гепатопротекторов и особенности их действия?
5. Дайте классификацию и фармакодинамику слабительным средствам.
6. Опишите противорвотное действие ЛС разных фармакологических групп, их назначение.
7. Раскройте механизм противодиарейного действия *лоперамида*, пробиотиков, перечислите их лекарственные формы.
8. Что характерно для *ондасетрона*?
9. Каковы особенности приема *магния сульфата* в качестве желчегонного и слабительного средств?

Тесты для закрепления материала

1. Какие противорвотные средства применяются при укачивании?

- а) скополамин;
- б) этаперазин;

- в) метоклопрамид;
- г) ондасетрон;
- д) локомотив.

2. Желчегонные средства, способствующие образованию желчи:

- а) холосас;
- б) атропин;
- в) холензим;
- г) карсил;
- д) аллохол.

3. Что характерно для адеметионина?

- а) обладает гепатопротекторной активностью;
- б) обладает гастропротекторной активностью;
- в) обладает желчегонной активностью;
- г) способствует синтезу белка.

4. Отметить противорвотные средства:

- а) атропин;
- б) этаперазин;
- в) церукал;
- г) холосас.

5. Прокинетическое действие оказывают:

- а) но-шпа;
- б) мотилиум;
- в) атропин;
- г) холагол;
- д) метоклопрамид.

6. С какой целью применяют панкреатин?

- а) для стимуляции секреции поджелудочной железы;
- б) в качестве средства заместительной терапии при хроническом панкреатите;
- в) для лечения острого панкреатита.

7. Какие слабительные средства оказывают влияние на толстый кишечник?

- а) магния сульфат;
- б) препараты ревеня;

- в) сенадексин;
- г) масло касторовое.

8. Какие вещества применяют при атонии кишечника?

- а) М-холиноблокаторы;
- б) М-холиномиметики;
- в) спазмолитики миотропного действия.

Лекарственные средства, влияющие на миометрий (маточные средства)

Миометрий – мышечный слой стенки матки, обеспечивающий ее ритмические и тонические сокращения. Деятельность миометрия регулируется нервной и гуморальной системами организма.

Маточные средства подразделяются:

- 1) на токомиметические (*окситоцин, питуитрин, гифотоцин, динопрост, динопростон, масло касторовое*);
- 2) утеротонические (*эрготамин, эргометрин, эрготал, котарнина хлорид, пастушья сумка, крапива*);
- 3) токолитические (*сальбутамол, партусистен, гинипрал, прогестерон, дротаверин, магния сульфат*).

Средства, усиливающие ритмические сокращения миометрия (токомиметические средства)

Токомиметические средства стимулируют сократительную активность мускулатуры матки и применяются для стимуляции родов при слабой родовой деятельности.

Гормональные лекарственные средства. *Окситоцин* – гормон задней доли гипофиза, вызывает сильные сокращения матки (особенно беременной). ЛС повышает проницаемость мембран клеток миометрия для ионов калия, тем самым снижая потенциал действия и повышая возбудимость. Вводят в вену капельно или в мышцу. Используют для стимуляции родов при полном раскрытии шейки матки, остановки маточных после-

родовых кровотечений, субинволюции матки после родов. При быстром введении больших доз (до 5 ЕД) возможны осложнения: гипоксия плода и разрыв матки вследствие сильных и продолжительных сокращений миометрия.

Питуитрин — препарат гормонов задней доли гипофиза, содержащий окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон). Вазопрессин способен повышать АД. Применяется аналогично окситоцину.

Гифотоцин в отличие от питуитрина содержит меньше вазопрессина (см. «Гормональные лекарственные средства»).

Родостимулирующие ЛС противопоказаны при несоответствии размеров таза и плода, наличии рубцов на матке, неправильном положении плода.

Лекарственные средства простагландинов. ЛС простагландинов оказывают непосредственное стимулирующее влияние на миометрий и вызывают ритмичные сокращения беременной матки наряду с расширением шейки матки. Повышение сократительной способности матки происходит в любые сроки беременности, что позволяет использовать их для прерывания беременности по медицинским показаниям в поздние сроки (с 13-й по 25-ю неделю), а также для стимуляции родов.

Используют препараты простагландина F — *динопрост* (*энзапрост*, *простин*) и простагландина E — *динопростон* (*простин E*). Их вводят в вену, матку или во влагалище. Выпускают растворы для инъекций, таблетки, вагинальный гель.

Нежелательные побочные эффекты: аритмия, гипертензия, аллергические реакции, кровотечения, головная боль, недержание мочи, диспептические явления и др.

Противопоказаны при бронхиальной астме, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек и печени.

Для стимуляции родов используют также *касторовое масло* (внутрь по 40–50 г).

Средства, усиливающие тонические сокращения миометрия (утеротонические средства)

Эти ЛС повышают тонус миометрия, вызывают спазм, при котором происходит сжатие сосудов и остановка маточных

кровотечений. Их применяют при атонии матки, кровотечениях, для субинволюции матки в послеродовом периоде.

ЛС растительного происхождения – алкалоиды спорыньи («маточных рожков»): *эрготамин гидротартрат*, *эргометрин малеат*, *эрготал* (смесь фосфатов алкалоидов спорыньи). Кровоостанавливающее действие этих средств связано главным образом со сжатием стенок сосудов при сокращении мускулатуры матки. Назначают внутрь, в вену.

Противопоказаны при беременности и во время родов.

Для остановки маточных кровотечений используют также растительные ЛС, содержащие витамин К: трава и жидкий экстракт пастушьей сумки, трава и жидкий экстракт водяного перца, кора и жидкий экстракт калины, листья и жидкий экстракт крапивы и др. Эти средства повышают тонус матки.

Синтетическое ЛС – *котарнина хлорид (стиптицин)* – оказывает тонизирующее влияние на мускулатуру внутренних органов, особенно матки. Применяют при кровотечениях внутрь и парентерально.

Средства, расслабляющие мускулатуру матки (токолитические средства)

Токолитические средства уменьшают сократительную способность миометрия, снижают его тонус и применяются при невынашивании беременности, угрозе выкидыша.

С этой целью используют различные ЛС нейротропного и миотропного действия.

Партусистен (фенотерол), *сальбутамол (вентолин)*, *гинипрал (гексапреналин)* – β -адреномиметики. Назначают внутрь, парентерально, ректально. Могут вызвать тахикардию, гипергликемию.

При угрозе выкидыша и преждевременных родов назначают также ЛС гестагенных гормонов (*оксипрогестерона капронат*, *аллиэстренол* и др.) (см. «Гормональные лекарственные средства»), спазмолитики миотропного действия (*магния сульфат* парентерально), *но-шпу*, *папаверин*, *дибазол* и др., антагонисты кальция (*верапамил* и др.), а также вспомогательные средства (седативные ЛС, *витамины С и Е*) (табл. 28).

Таблица 28. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Dinoprostum (Enzaprost) (Б)	Ампулы 0,05% и 0,1% раствор – 1мл	В вену капельно с 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Ergotamini hydro-tartras (А)	Драже 0,001 Ампулы 0,05% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 1–3 раза в сутки Под кожу (в мышцу, вену) медленно
Ergotalum (Б)	Таблетки 0,001 Ампулы 0,05% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 1–3 раза в сутки Под кожу (в мышцу) по 0,5–1 мл
Cotarnini chloridum (Stypticinum) (Б)	Таблетки 0,05	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки
Extr. Bursae pastoris fluidum	Флаконы 25 мл	По 20–25 капель 2–3 раза в сутки
Partusistenum (Fenoterolum) (Б)	Таблетки 0,005	По 1 таблетке 3 раза в сутки
Magnesii sulfas	Ампулы 25% раствор – 5 мл и 10 мл	В мышцу (в вену) медленно

Контрольные вопросы и задания

1. Какие средства применяют для стимуляции родовой деятельности?
2. Чем *питуитрин* отличается от *окситоцина*?
3. В каких случаях показано применение веществ, повышающих тонус миометрия?
4. Какие ЛС могут использоваться для остановки маточных кровотечений?
5. С какой целью применяются ЛС простагландинов?
6. Объясните фармакологию токолитиков и назовите ЛС.

Тесты для закрепления материала

1. Матка более чувствительна к окситоцину:

- а) в ранние сроки беременности;
- б) в период перед родами;

- в) во время родов;
- г) в раннем послеродовом периоде.

2. Динопрост и динопростон:

- а) являются гормонами задней доли гипофиза;
- б) являются ЛС простагландинов;
- в) усиливают сократительную активность матки независимо от срока беременности;
- г) способствуют секреции молока у кормящих матерей.

3. ЛС алкалоидов спорыньи применяют:

- а) для вызывания и стимуляции родов;
- б) для остановки маточных кровотечений;
- в) для ускорения инволюции матки в послеродовый период.

4. Указать токолитические средства:

- а) фенотерол;
- б) окситоцин;
- в) эрготал;
- г) партусистен.

5. Что характерно для окситоцина?

- а) оказывает токолитическое действие;
- б) повышает амплитуду и частоту сокращений миометрия;
- в) в большой дозе повышает тонус миометрия;
- г) эффективен при приеме внутрь.

Глава 8. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

В обмене веществ организма участвует ряд эндогенных и экзогенных факторов (гормоны, ферменты, витамины и др.), при недостатке которых возникают различные патологические состояния.

Гормональные лекарственные средства

Гормоны — это биологически активные вещества, регулирующие процессы обмена веществ в организме, функциональное состояние систем и органов. Гормоны выделяются непо-

средственно в кровь эндокринными железами или железами внутренней секреции, к числу которых относятся: гипофиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, надпочечники, поджелудочная, половые железы и др.

Железам внутренней секреции принадлежит первостепенная роль в процессах дифференциации клеток и тканей, воспроизводстве, росте, созревании организма и его старении.

ЛС, содержащие гормоны или их синтетические заменители, используют как средства заместительной терапии при гипофункции эндокринных желез. При избыточной функции (гиперфункции) эндокринной железы применяют антагонисты гормонов. Ряд гормональных ЛС используют в качестве симптоматических и патогенетических средств для лечения заболеваний, не связанных с недостатком гормонов. Их получают из тканей животных или синтетическим путем.

Лекарственные средства гормонов гипофиза

Гипофиз состоит из трех долей: передней, средней и задней. Вырабатывает ряд пептидных гормонов.

Препараты гормонов гипофиза подразделяются:

1) на гормональные средства передней доли гипофиза (*соматотропин, генотропин, гонадотропин хорионический, гонадотропин менопаузальный, кортикотропин*);

2) гормональные средства задней доли гипофиза (*окситоцин, дезаминокситоцин, питуитрин, гифотоцин, десмопрессин*).

Передняя доля гипофиза выделяет:

- соматотропный гормон (гормон роста);
- тиреотропный гормон, регулирующий функции щитовидной железы;
- гонадотропные гормоны, регулирующие деятельность половых желез (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий и лактотропный);
- адренотропный гормон, регулирующий функцию коры надпочечников.

Соматотропный гормон (СТГ) стимулирует рост организма, что имеет важное значение в детском и подростковом возрасте. При недостаточной продукции этого гормона рост и физическое развитие ребенка задерживается и он остается на всю жизнь человеком карликового роста. При избыточной продукции гормона роста у детей отмечается чрезмерный рост, достигающий 240–250 см (гигантизм). У взрослых, когда рост тела

уже прекращается, наступает увеличение отдельных частей тела: кистей, стоп, носа, языка и др. Такое заболевание называется *акромегалией*.

Тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует продукцию гормонов щитовидной железы.

Гонадотропный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) стимулирует у женщин созревание фолликулов в яичниках, синтез эстрогенов, а у мужчин — созревание сперматозоидов (сперматогенез).

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) стимулирует у женщин дальнейший рост фолликулов, секрецию эстрогенов, овуляцию, образование желтого тела, у мужчин — синтез и секрецию тестостерона.

Лактотропный гормон (пролактин, ЛТГ) стимулирует дальнейшее развитие желтого тела, синтез и секрецию прогестерона, развитие и секрецию молочных желез.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) стимулирует продукцию гормонов коры надпочечников — глюкокортикоидов.

Соматотропин оказывает анаболическое действие, положительно влияет на минеральный обмен. В настоящее время чаще применяют его синтетический аналог — *генотропин*. Назначают при гипофизарной карликовости.

Нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции (сыпь, зуд). Противопоказан при злокачественных новообразованиях.

Первым ЛС, проявляющим свойства ФСГ, был *гонадотропин хорионический*. В настоящее время используют его аналоги, полученные методом генной инженерии: *прегнил, профаза*. Применяют при пониженной функции половых желез у мужчин и женщин, бесплодии, нарушениях менструального цикла, связанных с гипофизарной недостаточностью.

Нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции.

Гонадотропин менопаузный и его аналоги — *хумегон, пергонал* — назначают при привычном невынашивании беременности, угрозе выкидыша, позднем половом развитии, бесплодии.

Противопоказаны при воспалительных заболеваниях и опухолях половой сферы.

Кортикотропин применяют при недостаточной продукции АКТГ, для стимуляции синтеза гормонов коры надпочечников, профилактики «синдрома отмены» глюкокортикоидов, предупреждения атрофии коры надпочечников, а также для подавления воспалительных или аллергических процессов.

Нежелательные побочные эффекты: отеки, повышение АД, нарушения функций ЖКТ, гипергликемия, бессонница и др.

Бромокриптин (парлодел) стимулирует гипофизарные дофаминовые рецепторы и тормозит секрецию пролактина (ЛТГ). Применяют при нарушении менструального цикла, для подавления послеродовой лактации по показаниям, при доброкачественных заболеваниях молочной железы, паркинсонизме.

Задняя доля гипофиза самостоятельно не вырабатывает гормонов, а является депо для двух гормонов гипоталамуса — *окситоцина* и *вазопрессина*. Окситоцин оказывает избирательное действие на миометрий, вызывая его ритмические сокращения. Особенно чувствителен миометрий к окситоцину в последнем триместре беременности и в течение первых дней после родов. Этот гормон усиливает лактацию.

Вазопрессин — антидиуретический гормон (АДГ), значительно усиливает обратное всасывание воды, вызывает задержку в организме ионов натрия, калия, хлора, сужает сосуды, повышает АД, усиливает сокращение гладких мышц кишечника, мочевого пузыря. При гипофункции (недостаточной выработке АДГ) резко возрастает диурез (до 10–20 л/сут), больные испытывают сильную жажду. Такое заболевание называется *несахарный диабет*. При избыточной продукции АДГ усиливается реабсорбция воды и возникает гипертензия.

Окситоцин — синтетический аналог пептидного гормона задней доли гипофиза. Применяют для вызывания и стимулирования родовой деятельности, при гипотонических маточных кровотечениях. Существенного влияния на АД не оказывает. Вводят внутримышечно или внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы.

Дезаминокситоцин — синтетическое производное окситоцина. Он устойчив к ферментам, разрушающим окситоцин. Применяют в таблетках по 50 ЕД для рассасывания в полости рта с той же целью, что и окситоцин.

Питуитрин получают из задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней. Содержит окситоцин и вазопрессин, поэтому способствует повышению АД. Применяют при слабости родовой деятельности, для инволюции матки в послеродовом и послеабортном периоде, профилактики и остановки гипотонических маточных кровотечений, а также при несахарном диабете и энурезе (ночном недержании мочи).

Гифотоцин (питуитрин М) — экстракт задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней. В основном содержит окситоцин. Применяют аналогично питуитрину.

Десмопрессин (адиуретин, минирин, пресинекс) — синтетический аналог вазопрессина. Применяют при несахарном диабете и энурезе перорально и интраназально.

Нежелательные побочные эффекты: задержка жидкости, спастические боли в животе, головная боль, тошнота, рвота.

Лекарственные средства гормонов щитовидной железы

Препараты гормонов щитовидной железы подразделяются:

1) на тиреоидные средства (*тиреоидин, левотироксин, тиреотом, тиреокомб*);

2) антитиреоидные средства (*мерказолил, пропилтиоурацил*).

Щитовидная железа продуцирует два типа гормонов: йодсодержащие — *тироксин (Т₃)* и *трийодтиронин (Т₄)* и не содержащие йода — *тиреокальцитонин* или *кальцитонин*. Поглощение иодидов железой, синтез гормонов и их высвобождение в кровь регулируются *тиреотропным гормоном (ТТГ)* передней доли гипофиза. Тироксин и трийодтиронин регулируют основной обмен (белковый, углеводный, липидный, энергетический), усиливают процессы тканевого дыхания. Тироксин можно считать прогормоном, так как в клетках он в основном превращается в трийодтиронин, который взаимодействует со специфическими рецепторами.

Кальцитонин регулирует обмен кальция и фосфора, стимулирует поступление кальция в костную ткань.

При гипофункции щитовидной железы и недостаточности йодсодержащих гормонов в детском возрасте развивается кретинизм, сопровождающийся умственной и физической отсталостью, у взрослых — микседема, проявляющаяся в замедлении обменных процессов, отеках, ожирении, умственном замедлении психических процессов.

При гиперфункции щитовидной железы в кровь поступает много тиреоидных гормонов, усиливаются обменные процессы и развивается тиреотоксикоз. Он сопровождается похудением из-за активации обмена веществ, пучеглазием, увеличением размеров щитовидной железы, нарушением сна, раздражительностью.

Тиреоидные лекарственные средства. Для лечения недостаточности щитовидной железы назначают заместительную терапию гормональными ЛС.

Тиреоидин является порошком высушенной щитовидной железы убойного скота. Содержит два гормона: тироксин и трийодтиронин. Терапевтическое действие развивается медленно. Дозы должны подбираться индивидуально с учетом характера заболевания, степени тяжести, возраста и общего состояния больного. Назначают внутрь при микседеме, кретинизме, ожирении с явлениями гипофункции щитовидной железы.

Левотироксин (L-тироксин, эутирокс) — синтетический левовращающий изомер тироксина. Применяют при гипотиреозах, гиперплазии щитовидной железы, для профилактики рецидивов после оперативного лечения узловых образований щитовидной железы, кретинизме. Назначают утром натощак.

Нежелательные побочные эффекты: при передозировке появляются тахикардия, тремор, бессонница, диарея.

Выпускаются комбинированные ЛС, содержащие левотироксин и калия йодид — «*Йодтирокс*»; левотироксин и лиотиронин (трийодтиронин) — «*Тиреотом*», «*Новотирал*»; левотироксин, лиотиронин и калия йодид — «*ТиреокOMB*».

Противопоказаны при тиреотоксикозе, сахарном диабете, истощении, коронарной недостаточности.

При гипотиреоидизме, связанном с недостаточностью йода в пище (при так называемом *простом* или *эндемическом зобе*), лечение сводится к добавлению в пищу йодидов. *Антиструмин* содержит по 0,001 г калия йодида. Применяют для профилактики эндемического зоба по 1 таблетке 1 раз в неделю; при диффузных формах зоба — по 1–2 таблетки в день 2–3 раза в неделю. С той же целью применяется *йодомарин*, *йодбаланс*, *калия йодид*.

Антитиреоидные лекарственные средства. Для консервативного лечения гипертиреоза используют ЛС, обладающие анти-тиреоидным действием (тиреостатики).

Мерказолил (метизол, тирозол) — синтетическое средство, угнетает синтез тироксина, ускоряет выведение йодидов. Применяют при гиперфункции щитовидной железы (базедова болезнь, узловой зоб), тиреотоксикозах, при подготовке к тиреоидэктомии.

Нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции в виде сыпи, нарушения вкуса, угнетения кроветворения (лейкопения). Возможен «струмогенный» («зобогенный») эффект из-за повышения продукции тиреотропного гормона передней доли гипофиза.

Аналогичным действием обладает *пропилтиоурацил (пропицил)*.

При неэффективности консервативного лечения тиреотоксикоза применяются радиоактивный йод или хирургическое вмешательство с удалением части щитовидной железы.

Лекарственные средства гормонов паращитовидных желез

Паращитовидные железы продуцируют *паратгормон* (*паратиреоидин*). Он регулирует обмен кальция и фосфора, является антагонистом тиреокальцитонина: повышает содержание кальция в крови, мобилизуя его из костей и усиливая всасывание из кишечника, вызывает декальцификацию костей (рис. 42).

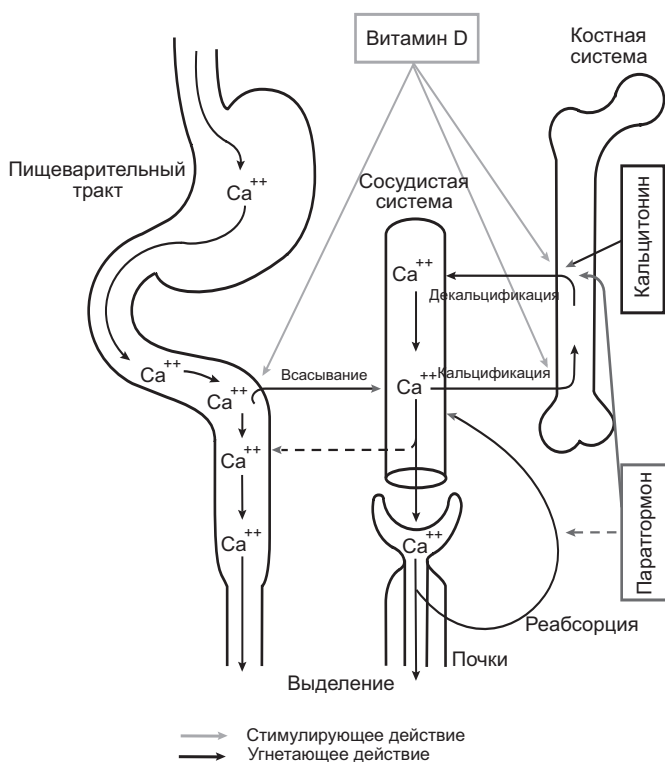


Рис. 42. Основная направленность действия веществ, регулирующих обмен кальция

При недостатке в организме паратиреоидина (например, после удаления паращитовидных желез) уровень кальция в крови резко падает. Это сопровождается повышением возбудимости ЦНС, появлением тетанических судорог и спазмов гладкомышечных органов.

Избыточная продукция паратгормона (например, при опухоли паращитовидной железы) приводит к освобождению кальция из костной ткани, которая разрыхляется и теряет прочность (остеопороз).

При гипофункции желез назначают *паратиреоидин*. Он представляет собой вытяжку из паращитовидных желез убойного скота, обладает свойствами естественного гормона. Применяют при гипокальциемии для предупреждения тетании и спазмофилии у детей. Противопоказан при гиперкальциемии.

Аналогично применяется *дигидротахистерол (тахистин)*.

При гиперфункции паращитовидных желез назначают *кальцитонин (кальцитрин)*. Получают его из щитовидных желез свиней. ЛС *миакальцик* является кальцитонином лосося. Применяют при остеопорозе, для ускорения формирования и созревания костной мозоли, при парадонтозе. Противопоказаны при гипокальциемии.

Для укрепления костной ткани применяют также *витамин D* и *хондропротекторы* (получают из костной и хрящевой ткани животных) (см. «Биогенные стимуляторы»).

Гормональные лекарственные средства поджелудочной железы и пероральные противодиабетические средства

Препараты этой группы классифицируют следующим образом:

1) инсулины: а) короткого действия (*инсулин, шетин, моноинсулин, суинсулин, инутрал, хоморан*); б) среднего действия (*монотард, Б-инсулин, актрафан, инсулонг, инсулин-ленте, генсулин*); в) длительного действия (*ультралонг, ультраленте, суперленте, лантус*);

2) синтетические гипогликемические средства: а) производные сульфонилмочевины (*карбутамид, толбутамид, глибенкламид, глипизид, гликвидон, гликлазид, глимепирид*); б) бигуаниды (*метформин*); в) другого строения (*репаглинид, розиглитазон*).

Поджелудочная железа является железой внешней и внутренней секреции. β -клетки островков Лангерганса продуциру-

Количество сахара в крови в норме должно составлять 3,5–5,5 ммоль/л.

Различают сахарный диабет I типа и II типа. Сахарный диабет I типа характеризуется абсолютным дефицитом инсулина. При сахарном диабете II типа наблюдается снижение секреции инсулина и снижается чувствительность к нему тканей.

Для лечения сахарного диабета I типа ранее использовали ЛС инсулина, которые получали из поджелудочных желез крупного рогатого скота и свиней. Из ЛС инсулина животного происхождения предпочтителен инсулин, получаемый из поджелудочных желез свиней, так как он отличается от человеческого только одной аминокислотой.

В настоящее время преимущественно используют инсулин, получаемый методом генной инженерии, который полностью соответствует аминокислотному составу инсулина человека. Современные технологии позволяют получать высокоочищенные инсулины, которые реже вызывают осложнения. Выпускают их во флаконах по 5 мл, 10 мл, в 1 мл содержится 40, 80, 100 ЕД (за единицу действия принимается интернациональная единица с активностью 0,04082 мг кристаллического инсулина). Вводят с помощью специальных шприцев или шприц-ручек, которые заправляются картриджами с инсулином. Это создает большее удобство для больных и повышает качество их жизни.

По своим фармакологическим свойствам и длительности действия препараты инсулина подразделяют на три группы:

▶ короткого действия (нейтральные растворимые инсулины). Могут вводиться под кожу (в мышцу, вену), начало их действия при подкожном введении – 20–30 мин, продолжительность – 6–8 ч. Назначают за 15–20 мин до еды. Их используют в стационаре для быстрого изменения состояния (например, при гипергликемической коме). К инсулинам короткого действия относятся: *актрапид НМ, хоморан, инсуларан, инутрал, моноинсулин, суинсулин* и др.;

▶ средней продолжительности действия. Являются суспензиями, получают путем добавления к нейтральному растворенному инсулину избытка цинка, белка протамина и др. Вводятся под кожу (реже – в мышцу), внутривенное введение не допускается. Длительность действия – 12–24 ч. К ним относятся инсулины: *протафан НМ, берлинсулин, илетин, монотард, ленте, инсулонг, генсулин* и др. Вызывают аллергические реакции;

► длительного действия. Являются суспензиями цинка-инсулина кристаллического. Длительность действия — 24–36 ч. В экстренных случаях их не применяют. К инсулинам длительного действия относятся: *ультраленте, ультрастард, суперленте, лантус* и др.

ЛС инсулина применяют также в небольших дозах при общем истощении, анорексии, фурункулезе, тиреотоксикозе, чрезмерной рвоте беременных, заболеваниях желудка, печени и др.

Нежелательные побочные эффекты: при передозировке инсулина или недостаточном поступлении углеводов с пищей развивается гипогликемия, сопровождающаяся чувством голода, слабостью, потливостью, онемением губ, языка, головокружением, сердцебиением. При прогрессировании гипогликемии может развиваться гипогликемическая кома с потерей сознания, судорогами, вплоть до остановки сердца.

При гипогликемическом состоянии больному необходимо выпить сладкий чай или съесть несколько кусочков сахара, печенья. При гипогликемической коме — в вену ввести 40% раствор глюкозы, в тяжелых случаях — 0,1% раствор адреналина, преднизолон (80–90 мг) или глюкагон.

Часто (особенно при применении инсулинов животного происхождения) возникают аллергические реакции местного и общего характера (отек, покраснение кожи, сыпь, зуд, повышение температуры). В этих случаях необходимо сменить вид инсулина.

Противопоказаниями к применению инсулина являются: гипогликемия, цирроз печени, острый гепатит, панкреатит, пороки сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нефриты.

Для лечения сахарного диабета II типа используются сахароснижающие средства для перорального приема. Их назначают при сахарном диабете легкой и средней тяжести больным в возрасте старше 35 лет.

По химическому строению и механизму гипогликемического действия они делятся на несколько групп.

Производные сульфонилмочевины. Стимулируют β -клетки поджелудочной железы и усиливают выброс эндогенного инсулина. При длительном применении развивается резистентность тканей (привыкание), что связано с утратой чувствительности β -клеток к ЛС данной группы и их истощением, особенно у ЛС I-го поколения.

1-е поколение. Толбутамид (бутамид) применяют 2–3 раза в сутки. Сахароснижающее действие толбутамида наиболее отчетливо в первые 5–7 ч после приема и продолжается до 12 ч.

Карбутамид (букарбан) оказывает несколько более выраженное гипогликемическое действие, чем бутамид, но он более токсичен, чаще вызывает кожно-аллергические явления и нарушение кроветворения.

В настоящее время не применяются.

2-е поколение. Глибенкламид (*манинил, глюкокар, гилемал*) по активности значительно превосходит ЛС 1-го поколения, обладает максимальным аффинитетом к рецепторам на β -клетках. Эффект наступает при значительно меньших дозах. Обладает наиболее выраженными кумулятивными свойствами, быстрой всасываемостью, хорошей переносимостью, малой токсичностью. Применяют 1–2 раза в сутки до еды. Дозы устанавливают индивидуально.

Глимепирид (амарил) не вызывает истощения β -клеток поджелудочной железы. Применяют 1 раз в сутки. Прием пищи не оказывает значительного влияния на всасывание. Кумуляцией не обладает.

К ЛС 2-го поколения относятся также *глипизид (минидиаб, антидиаб), гликвидон (глюренорм, реклид), гликлазид (диабетон)*.

Нежелательные побочные эффекты: гипогликемия, тошнота, рвота, боль в животе, лейкопения.

Бигуаниды. Угнетают образование глюкозы, усиливают утилизацию ее тканями, оказывают антигипергликемическое действие. Они также стимулируют распад и снижают содержание жиров, понижают аппетит, уменьшают всасывание глюкозы из ЖКТ, вызывают значительное снижение массы тела у больных сахарным диабетом, страдающих ожирением.

Метформин (сиофор, глюкофаж, глюкомет) хорошо всасывается из кишечника. Усиливает утилизацию глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани, тормозит всасывание глюкозы и жиров из кишечника. Наибольший гипогликемический эффект наступает через 4–5 ч, продолжительность действия – 12–14 ч. Принимают ЛС до еды, через 2 ч после еды или во время еды. При его применении исключен риск развития гипогликемии, так как препарат не стимулирует секрецию инсулина.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, металлический привкус.

Часто назначают совместно с инсулинами, производными сульфонилмочевины. Выпускается комбинированное ЛС — «Глюкоред».

К новым группам пероральных гипогликемических средств относятся производные бензойной кислоты (глиниды) — *репаглинид* (*новонорм*) и тиазолидиндионы — *розиглитазон* (*роглит*). Репаглинид стимулирует секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Розиглитазон снижает резистентность тканей к инсулину (табл. 29).

Таблица 29. Формы выпуска и способы применения ЛС

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Somatotropinum (Genotropinum)	Флаконы по 2, 4, 8, 10, 12, 16 ЕД (МЕ) сухого вещества	Перед введением растворить в 2 мл 0,25% раствора новокаина В мышцу (под кожу) 2–3 раза в неделю
Gonadotropinum chorionicum (Pregnylum, Profasa) (Б)	Флаконы 500, 1000, 1500, 2000, 5000 ЕД (МЕ) сухого вещества	Растворить порошок в растворителе В мышцу (под кожу)
Corticotropinum (Б)	Флаконы 10, 20, 30 и 40 ЕД сухого вещества	Растворить порошок в растворителе В мышцу В вену капельно
Gonadotropinum menopausum (Humegonum, Pergonalum) (Б)	Флаконы (ампулы) 75, 150 МЕ	Растворить порошок в растворителе В мышцу (под кожу)
Bromocriptinum (Parlodelum) (Б)	Таблетки 0,0025; 0,005; 0,01	По 1/2–1 таблетке 2–3 раза в сутки во время или после еды
Oxytocinum (Б)	Ампулы по 1 мл (в 1 мл 5 ЕД)	В мышцу В вену капельно на 5% растворе глюкозы
Pituitrinum (Б)	Ампулы по 1 мл (в 1 мл 5 ЕД)	В мышцу В вену капельно на 5% растворе глюкозы

1	2	3
Levothyroxinum (L-Thyroxinum, Euthyroxum) (Б)	Таблетки 0,000025; 0,00005; 0,0001; 0,00015	По 1–2 таблетки в сутки
Thyreoidinum (Б)	Таблетки 0,05; 0,1; 0,2	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки после еды
«Thyeotom» (Б)	Офици. таблетки	По 1–2 таблетки в сутки натощак
Thiamazolium (Mercazolium) (Б)	Таблетки 0,005	По 1–2 таблетки 1–4 раза в сутки после еды
Antistruminum	Офици. таблетки	По 1 таблетке в неделю
Parathyreoidinum	Ампулы по 1 мл	Под кожу (в мышцу)
Insulin Astrapid НМ	Флаконы по 10 мл (1 мл – 100 ЕД)	Под кожу (в мышцу) 3 раза в сутки
Insulin Monotard	Флаконы по 1 мл (1 мл – 100 ЕД)	Под кожу 1–2 раза в сутки
Insulin Ultratard	Флаконы по 1 мл (1 мл – 100 ЕД)	Под кожу 1–2 раза в сутки
Carbutamidum (Bucarbonum) (Б)	Таблетки 0,5	По 1 таблетке 1–3 раза в сутки за 1 ч до еды
Glibenclamidum (Maninilium) (Б)	Таблетки 0,00175; 0,0025; 0,005	По 1/2–1 таблетке 1–2 раза в сутки натощак или через 2 ч после еды
Metforminum (Sioforum) (Б)	Таблетки 0,25; 0,5; 0,85; 1,0	Внутри утром натощак

Контрольные вопросы и задания

1. Назовите основное применение *соматотропина*, опишите его влияние на обмен веществ.
2. Назовите показания к применению ЛС задней доли гипофиза.
3. Почему *питуитрин* противопоказан при артериальной гипертензии?
4. Каковы фармакологические свойства и применение тиреоидных и антитиреоидных ЛС?
5. Опишите действие *паратиреоидина* и его аналогов на обмен кальция и фосфора, их применение.

6. Объясните фармакодинамику ЛС инсулина (действие на углеводный обмен, применение, принципы дозировки, классификация, способы введения).

7. Дайте классификацию ЛС инсулина.

8. В каких случаях применяют синтетические гипогликемические средства? Дайте их классификацию, опишите механизм действия.

9. Какую помощь необходимо оказать при гипогликемической коме?

Тесты для закрепления материала

1. Соматотропин:

- а) гормон роста;
- б) обладает катаболическим действием;
- в) обладает анаболическим действием;
- г) применяется при акромегалии;
- д) применяется при карликовом росте.

2. Указать основные эффекты вазопрессина:

- а) увеличение диуреза;
- б) уменьшение диуреза;
- в) сужение кровеносных сосудов;
- г) расширение кровеносных сосудов.

3. Назвать гормоны щитовидной железы:

- а) окситоцин;
- б) инсулин;
- в) тироксин;
- г) гидрокортизон;
- д) кальцитонин.

4. При гипертиреозе применяют:

- а) мерказолил;
- б) тиреоидин;
- в) трийодтиронин;
- г) пропицил.

5. Окситоцин:

- а) гормон задней доли гипофиза;
- б) увеличивает тонус миометрия;
- в) применяется для стимуляции родов;
- г) снижает тонус миометрия.

6. Противодиабетические средства, применяемые внутрь:

- а) актрапид;
- б) глибенкламид;
- в) метформин;
- г) инсулин;
- д) монотард.

7. Механизм гипогликемического действия инсулина:

- а) увеличение захвата глюкозы тканями;
- б) усиление утилизации глюкозы в клетках;
- в) угнетение гликонеогенеза;
- г) уменьшение образования гликогена.

8. Нежелательные побочные эффекты инсулина:

- а) снижение аппетита;
- б) возможность гипогликемии;
- в) аллергические реакции.

Гормональные лекарственные средства коры надпочечников

Препараты *коры надпочечников* подразделяются:

1) на глюкокортикоиды: а) короткого действия (*кортизон, гидрокортизон*); б) среднего действия (*преднизолон, метилпреднизолон*); в) длительного действия (*дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон*);

2) минералокортикоиды (*ДОКСА, флудрокортизон*).

Кора надпочечников продуцирует более сорока гормонов, которые называются *кортикостероидами*. Они делятся на три группы:

▶ глюкокортикоиды, регулирующие в основном углеводный и белковый обмены (*кортизон, гидрокортизон*);

▶ минералокортикоиды, регулирующие в основном водно-солевой обмен (*альдостерон, дезоксикортикостерон*);

▶ кортикостероиды с андрогенной и эстрогенной активностью (*половые гормоны*).

При гипофункции коры надпочечников развивается болезнь Аддисона, которая характеризуется мышечной слабостью, уменьшением массы тела, гиперпигментацией («бронзовая болезнь»), нарушением белкового, углеводного и водно-солевого обменов.

При гиперфункции наступает преждевременное половое созревание или проявляются функции противоположного пола (феминизация и маскулинизация). Стимулятором надпочечников является адренокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ).

Глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды обладают широким спектром действия. Активно влияют на углеводный и белковый обмены, несколько меньше на липидный и водно-солевой. Со стороны *углеводного обмена* это проявляется повышением уровня глюкозы в крови (иногда и в моче). Глюкокортикоиды активируют гликонеогенез (образование глюкозы из белков и жиров), снижают утилизацию глюкозы тканями, способствуют накоплению глюкозы в печени. Они задерживают синтез белков и ускоряют их распад (катаболический эффект).

Влияние на *водно-солевой обмен* проявляется в задержке ионов натрия и воды и выведении ионов калия. Глюкокортикоиды снижают всасывание ионов кальция, вызывают деминерализацию костей и остеопороз, у детей нарушается формирование тканей, рост.

Влияя на *липидный обмен*, вызывают перераспределение жира: в одних тканях происходит усиление процессов липолиза (конечности), при этом возрастает количество свободных жирных кислот в плазме крови, а в других тканях происходит усиление процессов липогенеза (верхняя часть туловища, лицо — «лунообразное лицо», шея — «горб буйвола»). В крови возникает гиперхолестеринемия.

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное, антиоксидантное действия. Противовоспалительное действие обусловлено угнетением активности фосфолипазы A_2 и стабилизацией мембран клеток, снижением образования простагландинов и лейкотриенов. Противоаллергический эффект связан со стабилизацией тучных клеток и препятствием их дегрануляции. Кроме того, противоаллергический и антидепрессивный эффекты являются следствием уменьшения миграции Т- и В-лимфоцитов и нарушения их взаимодействия (см. «Лекарственные средства, влияющие на иммунные процессы»).

Основными показаниями к применению глюкокортикоидов являются ревматизм, коллагенозы, ревматоидный артрит, полиартрит, бронхиальная астма, кожные аллергические заболевания (нейродермиты, экзема, дерматит и др.), острый лейкоз, системная красная волчанка, профилактика и лечение

шоков различного происхождения. На основании иммунодепрессивного действия глюкокортикоиды используются при трансплантации органов и тканей для подавления реакции отторжения, а также при различных аутоиммунных заболеваниях.

Из природных глюкокортикоидов практическое применение нашли *кортизон* и *гидрокортизон*. Выпускают *кортизона ацетат*, который применяют внутрь и внутримышечно. В вену кортизона ацетат вводить нельзя, так как он практически не растворим в воде. Он влияет на углеводный и белковый обмен, слабее — на водно-солевой обмен. Действие после однократного приема внутрь продолжается 6–8 ч, после введения в мышцу — 8–12 ч.

Гидрокортизон по действию на организм близок к кортизону, но несколько более активен. Внутрь применяют редко. Используется главным образом для изготовления гидрокортизоновой мази, входит в состав аэрозолей.

Гидрокортизона ацетат практически нерастворим в воде. Применяют наружно в виде мази при аллергических заболеваниях кожи, в виде суспензии вводят в мышцу, в полость суставов, оказывая при этом сильное противовоспалительное действие без общих побочных эффектов.

В глазной практике при конъюнктивитах, блефаритах, кератитах и других заболеваниях применяют 0,5% глазную мазь.

Гидрокортизона сукцинат выпускают в виде натриевой соли для инъекций. Применяют при острой недостаточности надпочечников, бронхоастматическом статусе, для профилактики и лечения шоков и других острых состояниях.

Гидрокортизона бутират (*латикорт* и *локоид*) выпускают в виде мази, крема и лосьона. Применяют при экземе, дерматитах, псориазе.

Получен ряд синтетических аналогов природных глюкокортикоидов. Эти соединения более активны, действуют в меньших дозах, слабее влияют на минеральный обмен.

Преднизолон в 3–5 раз активнее кортизона ацетата. В несколько меньшей степени, чем гидрокортизон, задерживает в организме ионы натрия. В связи с этим нежелательные побочные эффекты при его назначении наблюдаются реже, чем у гидрокортизона и кортизона. Эффективен при приеме внутрь в таблетках. Для местного применения выпускают 0,5% *преднизолоновую мазь*, в глазной практике — 0,3% *мазь*.

Метилпреднизолон (*метипред*, *медрол*) — аналог преднизолона, практически не обладает минералокортикоидной актив-

ностью, лучше переносится. Оказывает более продолжительный фармакологический эффект. Назначают внутрь, в острых случаях — в мышцу или в вену, при необходимости — в полость суставов, под конъюнктиву.

Дексаметазон и *триамцинолон* — фторсодержащие производные преднизолона.

Дексаметазон оказывает сильное противовоспалительное действие. В 7 раз активнее преднизолона и в 35 раз активнее кортизона. ЛС хорошо переносится, в терапевтических дозах мало влияет на минеральный обмен и не вызывает задержки натрия и воды в организме. Выпускают в таблетках, инъекциях, глазных каплях.

Триамцинолон (*полькортолон*) по химическому строению и действию близок к дексаметазону.

По длительности действия глюкокортикоиды бывают:

- ▶ короткого действия (5–12 ч) — *гидрокортизон*, *кортизон*;
- ▶ средней продолжительности действия (12–30 ч) — *преднизолон*, *метилпреднизолон*;
- ▶ длительного действия (36–72 ч) — *триамцинолон*, *бетаметазон*, *дексаметазон*.

Глюкокортикоиды широко используются при различных кожных заболеваниях. Для этой цели выпускаются различные мази, кремы, пасты: *триамцинолон* (*фторокорт*), *флуоцинолон* (*синалар*, *синаflan*, *флуцинар*), *бетаметазон* (*целестон*), комбинированные «*Тридерм*», «*Оксикорт*», «*Лоринден-А*», «*Лоринден-С*» и др. Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью, плохо всасываются с кожи и практически не оказывают резорбтивного действия. В лор-практике и офтальмологии используются глазные и ушные капли «*Софрадекс*», «*Гаразон*».

К препаратам глюкокортикоидов, которые плохо всасываются через покровные ткани, относится также *беклометазона дипропионат*. Применяют в виде ингаляций главным образом при бронхиальной астме. Выпускается в виде аэрозолей «*Бекотид*», «*Беклокорт*», «*Бекломет*», «*Альдецин*», «*Беклоджет*» и др. Используют также аэрозоли «*Будесонид*» (*пультмикорт*), «*Флунисолид*» (*ингакорт*), «*Флутиказон*» (*фликсотид*). Их назначают для базисной терапии бронхиальной астмы, часто в сочетании с бронходилататорами.

Глюкокортикоиды являются во многих случаях весьма ценными, но далеко небезопасными ЛС. Длительное их применение часто сопровождается нежелательными, нередко тяжелыми

ми побочными эффектами: кортикоидной зависимостью, ожирением, гипокалиемией, мышечной слабостью, гипертензией, отеками, гипергликемией, остеопорозом и патологическими переломами костей, нервно-психическими нарушениями (бессонница, эйфория), истончением кожи, задержкой роста у детей, катарактой, стероидным диабетом, снижением иммунитета и сопротивляемости к инфекциям, угнетением коллагенобразующих процессов, появлением стероидных пептических язв, тератогенным эффектом и др.

Применение глюкокортикоидов должно проводиться только при наличии четких показаний и под тщательным контролем врача. При длительном применении гормонов дозы их должны снижаться постепенно, внезапное прекращение опасно, может развиваться острая надпочечниковая недостаточность. Целесообразно в конце лечения назначить *кортикотропин* (для профилактики «синдрома отмены»). С учетом циркадного ритма секреции эндогенных кортикостероидов при непрерывной терапии максимальную дозу ЛС глюкокортикоидов необходимо принимать утром (или 2/3 суточной дозы утром около 8 ч после еды и 1/3 — днем).

При кратковременной терапии глюкокортикоиды в максимальных дозах вводятся однократно или в течение нескольких дней. «Синдром отмены» при этом не успевает развиваться. Они используются при шоке, системных аллергических реакциях, астматическом статусе и ряде других неотложных состояний.

Для снижения нежелательных побочных эффектов иногда используют прерывистые схемы лечения. Пульс-терапия — быстрое (в течение 30–60 мин) внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов (около 1 г) 1 раз в день на протяжении 3 суток. С этой целью чаще всего используют *метилпреднизолон*.

Для уменьшения побочных явлений во время лечения требуется назначение диеты, богатой полноценными белками, калием, кальцием, витаминами, с ограничением поваренной соли. Рекомендуются прием иммуностимуляторов.

Противопоказаны глюкокортикоиды при тяжелых формах гипертонической болезни, недостаточности кровообращения, психозах, язвенной болезни желудка, остеопорозе, сахарном диабете, беременности.

Минералокортикоиды. Эти препараты регулируют водно-солевой обмен, способствуют задержке в организме натрия, хлоридов и воды и ускоряют выведение калия. Увеличивают гидрофильность тканей, повышают АД, а также тонус и работоспособность скелетных мышц.

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

С лечебной целью используют *дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА)*. Применяют в таблетках под язык, в виде масляного раствора в ампулах. Показан при недостаточности коры надпочечников, болезни Аддисона, миастении, атонии кишечника.

Флудрокортизон (кортинефф) обладает аналогичным действием. Выпускают в таблетках, глазных мазях.

Нежелательные побочные эффекты связаны с чрезмерной задержкой в организме ионов натрия и воды: появляются отеки, повышается давление. Противопоказаны при гипертензии, сердечной недостаточности, атеросклерозе, стенокардии, циррозе печени, нефрите и нефрозе.

Лекарственные средства половых гормонов

Препараты *половых гормонов* подразделяются:

1) на ЛС женских половых гормонов: а) эстрогены (*эстрон, эстрадиола пропионат, этинилэстрадиол, синэстрол*); б) прогестины (*прогестерон, оксипрогестерона капронат, аллилэстренол, норэтистерон, дидрогестерон*);

2) ЛС мужских половых гормонов (*тестостерона пропионат, метилтестостерон, тестэнат, омнадрен-250, сустанон-250*);

3) ЛС анаболических стероидов (*метандиенон, нандролон*).

Лекарственные средства женских половых гормонов

Половые гормоны определяют половую дифференцировку в эмбриональном периоде, характер вторичных половых признаков (форму тела, распределение жировой ткани, характер волосяного покрова, голос, психику), функциональную активность репродуктивной системы, формирование специфических поведенческих реакций, водно-солевой обмен.

Женские половые гормоны делят на эстрогенные и гестагенные (прогестины). Эстрогенные гормоны (*эстрон, эстрадиол*) образуются в фолликулах яичников. Они стимулируют развитие половых органов и вторичных половых признаков, участвуют в регуляции менструального цикла, способствуют подготовке слизистой оболочки матки к имплантации яйцеклетки (создание условий для оплодотворения), вызывают

пролиферацию эндометрия, участвуют в обмене веществ, поддерживают нормальную структуру кожи и кровеносных сосудов, подавляют резорбцию (рассасывание) костей, повышают свертываемость крови, снижают уровень холестерина.

Эстрогенные ЛС применяют при нарушении менструального цикла, аменорее (отсутствии менструаций в период половой зрелости), бесплодии, климаксе, перенесенной беременности, остеопорозе, а также при раке молочной железы (у женщин старше 60 лет), мужчинам назначают при раке предстательной железы.

В качестве ЛС используют природные эстрогены и их аналоги — *эстрон (фолликулин)* и *эстрадиол*, а также синтетические вещества, обладающие эстрогенной активностью, — *синэстрол*, *этинилэстрадиол*.

Эстрон (фолликулин) является естественным фолликулярным гормоном. Для медицинских целей получают из мочи беременных женщин или беременных животных. При введении в организм оказывает специфическое действие, свойственное эстрогенным ЛС: вызывает пролиферацию эндометрия, стимулирует развитие матки и вторичных женских половых признаков при их недоразвитии, смягчает и устраняет общие расстройства, возникшие в организме женщин на почве недостаточной функции половых желез в климактерическом периоде или после гинекологических операций. Назначают в виде масляных растворов в мышцу ежедневно или через сутки.

Эстрадиола дипропионат активнее эстрогена и действует значительно продолжительнее, его назначают 1 раз в 3–5 дней в масляных растворах.

Этинилэстрадиол (микрофоллин) — полусинтетическое ЛС. Это наиболее активный эстроген, эффект которого сохраняется при приеме внутрь в таблетках. Используется в комбинированных контрацептивах.

Синэстрол (гексэстрол) является синтетическим соединением. По эстрогенной активности аналогичен эстрогену. Назначают в масляных растворах и в таблетках. Показания к применению такие же, как и у других эстрогенов.

При длительном применении эстрогенов могут возникать маточные кровотечения, иногда наблюдаются отеки. При применении больших доз — токсическое повреждение печени. При введении эстрогенов внутрь — тошнота, рвота, понос. У муж-

чин эстрогены вызывают феминизацию, снижают либидо, потенцию.

У женщин в возрасте до 60 лет эстрогены противопоказаны при опухолях половых органов, молочных желез, беременности. Их не рекомендуют вводить при эндометрите, склонности к маточным кровотечениям. Следует с осторожностью назначать эстрогены при заболеваниях печени, почек.

Гестагенный гормон (прогестерон) образуется в желтом теле, плаценте, надпочечниках. Он вызывает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует развитию секреторной системы молочных желез и стимулирует лактацию. Прогестерон угнетает сократительную активность матки (способствует развитию плаценты), овуляцию и синтез гонадотропинов.

Прогестины назначают при аменорее, хроническом воспалении яичников, дисфункциональных маточных кровотечениях, бесплодии, невынашивании беременности, при климаксе и после хирургического удаления яичников.

Прогестерон для медицинского применения получают синтетическим путем, который по активности соответствует естественному гормону. Вводят в виде масляных растворов в мышцу и под кожу ежедневно.

Оксипрогестерона капронат (гидроксипрогестерон, ментен) является синтетическим аналогом гормона прогестерона. Он более стоек в организме, чем прогестерон, действует медленнее и оказывает пролонгированный эффект. После однократной внутримышечной инъекции масляного раствора действие его продолжается от 7 до 14 дней. По биологическим свойствам оксипрогестерона капронат сходен с прогестероном.

Аллилэстренол (туринал), норэтистерон (норколут), дидрогестерон (дюфастон) – пероральные синтетические прогестины, хорошо всасываются при приеме внутрь. Применяют при привычных и угрожающих абортах, при угрозе преждевременных родов, дисфункциональных маточных кровотечениях и других заболеваниях, связанных с недостаточностью желтого тела.

Отрицательное действие прогестинов проявляется набуханием молочных желез, повышением АД, отеками, увеличением массы тела, головной болью.

Противопоказаны при нарушениях функции печени, раке молочной железы и половых органов, склонности к тромбозам.

Комбинированные оральные контрацептивы

Гестагены угнетают продукцию лютеинизирующего, а эстрогены — фолликулостимулирующего гормонов передней доли гипофиза, которые необходимы для роста и созревания фолликула и процесса овуляции. На этом основании предложено использовать некоторые гестагенные вещества в качестве противозачаточных средств. Для усиления эффекта их обычно комбинируют с небольшой дозой эстрогенного вещества. Противозачаточные средства препятствуют овуляции, вызывают изменения в миометрии таким образом, что имплантация яйцеклетки затрудняется, повышают вязкость шеечной слизи и снижают подвижность сперматозоидов.

Контрацептивы делятся на моно-, двух- и трехфазные.

Монофазные ЛС содержат в каждой таблетке одинаковое количество эстрогена и гестагена. Их принимают внутрь ежедневно в течение 21 дня, начиная с 5-го дня менструального цикла, затем делают 7-дневный перерыв: «*Регулон*», «*Бисекурин*», «*Марвелон*», «*Нон-овлон*», «*Овидон*», «*Силест*», «*Логест*», «*Жанин*», «*Диане-35*», «*Ярина*», «*Линдинет*» и др. Назначают также для лечения дисменореи, эндометриоза и других гинекологических заболеваний.

Двух- и трехфазные ЛС выпускаются в виде набора таблеток разного цвета. Их назначают с 1-го дня менструального цикла с 7-дневным перерывом: «*Тризистон*», «*Триквилар*», «*Три-регол*», «*Антеовин*», «*Дивина*» и др. ЛС имитируют нормальный гормональный цикл и рекомендуются женщинам до 18 и после 35 лет.

Выпускаются также моногормональные контрацептивы («мини-пили»), которые назначаются с 1-го дня цикла по 1 таблетке в день в одно и то же время без перерыва. Они содержат только прогестины (*овулен*, *фемулен*, *микрлюют*, *континуин* и др.). Рекомендуются курящим, кормящим женщинам, а также больным сахарным диабетом.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические расстройства, увеличение массы тела, повышение АД, тромбозэмболические осложнения, снижение либидо, маточные кровотечения, нервно-вегетативные расстройства, нагрубание молочных желез.

Противопоказаны при беременности, лактации, опухолях, склонности к тромбозэмболии, заболеваниях печени, неврозах, психозах, гипертензии.

Лекарственные средства мужских половых гормонов

Андрогены вырабатываются в семенниках. Основным гормоном является тестостерон. Его продукция регулируется лютеинизирующим гормоном передней доли гипофиза. Под влиянием тестостерона развиваются половые органы и вторичные половые признаки, контролируется сперматогенез. Андрогены обладают анаболическим действием, т.е. усиливают синтез белка в печени, почках и особенно в мышцах.

ЛС с андрогенной активностью применяют при недостаточном половом развитии, импотенции, гипофункции половых желез, климактерических нарушениях, остеопорозе, а также женщинам – при раке молочной железы, яичников (у женщин до 60 лет).

Тестостерона пропионат получают синтетическим путем. Обладает выраженной андрогенной и анаболической активностью. Вводят масляные растворы в мышцу 1 раз в 2 дня. При введении внутрь не эффективен, так как быстро разрушается в печени.

Метилтестостерон по действию и строению аналогичен тестостерону, но в несколько раз уступает последнему по активности. Преимуществом его является эффективность при приеме внутрь. Применяют в виде сублингвальных таблеток.

«*Сустанон-250*», «*Омнадрен-250*» – андрогенные ЛС, содержащие эфиры тестостерона, которые обладают различной скоростью всасывания и выведения, что обеспечивает быстрое развитие эффекта и продолжительность действия до 4 недель после однократного введения масляного раствора.

Нежелательные побочные эффекты: повышение половой возбудимости, головокружения, отеки, диспептические явления, у женщин – маскулинизация.

Противопоказаны при раке предстательной железы, нарушении функции печени, почек, сердечной недостаточности, пожилом возрасте мужчин.

Анаболические стероиды

Это синтетические ЛС, производные мужских половых гормонов, которые лишены андрогенной активности и в большей

степени обладают анаболической активностью (от греч. *anabole* — подъем). Они усиливают синтез нуклеиновых кислот и белка в тканях, миокарде, увеличивают массу тела, активизируют процессы тканевого дыхания, способствуют накоплению энергии, задерживают выведение азота, калия, серы и фосфора, способствуют фиксации кальция в костях. Клинически их действие проявляется в повышении аппетита, увеличении массы тела, ускорении кальцинации костей, улучшении общего состояния.

Применяют анаболические стероиды при кахексии (истощении), астении, инфекционных заболеваниях, сопровождающихся потерей белка, остеопорозе, ожогах, гипофизарной карликовости, после лучевой терапии, инфаркте миокарда, язвенной болезни желудка, переломах костей и др.

Метандиенон (*метандростенолон*, *неробол*) обладает выраженной анаболической активностью, а по андрогенному действию уступает в 100 раз тестостерона пропионату. Применяют его ежедневно внутрь в таблетках.

Нандролон (*феноболин*, *ретаболил*) является активным, длительно действующим анаболическим стероидом. После однократной инъекции эффект сохраняется 7–14 дней. Оказывает слабый андрогенный эффект. Малотоксичен.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические расстройства, увеличение печени, отеки, акне, мышечные судороги, у женщин возможно нарушение менструального цикла, огрубение голоса и другие явления, связанные с андрогенным действием, у мужчин — импотенция.

Противопоказаны анаболические стероиды при раке предстательной железы, простатите, заболеваниях печени, беременности, лактации.

К нестероидным анаболическим средствам относится *калия оротат*. Оротовая кислота является предшественником пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, поэтому влияет на синтез белковых молекул. Применяют его при нарушениях белкового обмена: дистрофии миокарда, аритмиях сердца, заболеваниях печени, физических нагрузках и др. ЛС обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможны аллергические дерматозы, диспептические явления (табл. 30).

Таблица 30. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Cortisoni acetas (Б)	Таблетки 0,025; 0,05 Флаконы 2,5% суспензия по 10 мл	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки В мышцу по 1–2 мл
Hydrocortisonum (Б)	Ампулы (флаконы) 2,5% суспензия по 2 мл и 5 мл Глазная мазь 0,5% –3,0 Мазь (крем) 1% и 5% по 10,0 и 20,0	В мышцу по 1–2 мл В полость сустава 1 мл За веко 1–3 раза в сутки На пораженную поверх- ность 1–3 раза в сутки
Prednisolonum (Б)	Таблетки 0,001; 0,005 Мазь 0,5% – 10,0 и 20,0	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки На пораженную поверх- ность 1–3 раза
Methylprednisolonum (Medrolum, Metypred) (Б)	Таблетки 0,004 Ампулы (флаконы) по 0,02; 0,04 сухого вещества	По 1–2 таблетки 3 раза в сутки Содержимое растворить в изотоническом раст- воре натрия хлорида, вво- дить в вену капельно
Dexamethasonum (Dexona) (Б)	Таблетки 0,0005; 0,004 Флаконы 0,1% суспензия по 5 мл, 10 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки По 1–2 капли в полость конъюнктивы 4–5 раз в сутки
Triamcinolonum (Polcortolonum) (Б)	Таблетки 0,004 Ампулы (флаконы) 1%, 4% и 8% суспензия – 1 мл	По 1 таблетке 1–4 раза в сутки В мышцу по 1–2 мл 1 раз в 2–4 недели
Beclometasonum (Beclocort, Aldecin, Becotid, Beclomet) (Б)	Аэрозоль для ингаляций по 10 мл по 120 и 200 доз	Ингаляционно 1–2 дозы 3–4 раза в сутки
Dexohycorticosteroni asetas (Б)	Таблетки 0,005 Ампулы 2,5% суспен- зия – 1 мл	Под язык по 1 таблетке 1 раз в сутки В мышцу по 1–2 мл через сутки

1	2	3
Oestronum (Folliculinum)	Ампулы 0,05%; 0,1% масляный раствор – 1 мл	В мышцу по 1–2 мл еже- дневно или через сутки
Oestradioli dipro- pionas (Б)	Ампулы 0,1% масляный раствор – 1 мл	В мышцу по 1 мл 1 раз в 3–5 суток
Synaestrolum (Б)	Таблетки 0,001 Ампулы 0,1% масляный раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки В мышцу по 1–2 мл еже- дневно
Progesteronum (Б)	Ампулы 1%; 2,5% масляный раствор – 1 мл	В мышцу по 1 мл ежеднєв- но или через день
Oxyprogesteroni capronas (Б)	Ампулы 12,5% масляный раствор – 1 мл	В мышцу по 1–2 мл 1 раз в неделю
Allilestrenolum (Turinalum) (Б)	Таблетки 0,005	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки
Testosteronum (Б)	Ампулы 1%; 2,5% масля- ный раствор – 1 мл	В мышцу по 1 мл ежеднєв- но или через сутки
Methyltestostero- num (Б)	Таблетки 0,005; 0,01	Под язык по 1–4 таблетки в сутки
Metandienonum (Methandrostenol- onum) (Б)	Таблетки 0,001; 0,005	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки
Nandrolonum (Phenobolinum, Retabolilum) (Б)	Ампулы 1%; 2,5%; 5% масляный раствор – 1 мл	В мышцу по 1–2 мл 1 раз в 7–10 дней

Контрольные вопросы и задания

1. Объясните гормональные и негормональные свойства глюкокортикоидов, механизм противовоспалительного и противоаллергического действия.

2. Назовите глюкокортикоиды для местного применения.

3. Перечислите показания к применению глюкокортикоидов, их нежелательные побочные эффекты. Какие рекомендации необходимо давать при назначении ЛС коры надпочечников для профилактики побочных эффектов?

4. Дайте классификацию, опишите действие и применение ЛС эстрогенов и прогестинов.

5. Опишите фармакологические свойства и применение андрогенных ЛС.

6. Дайте общую характеристику, классификацию комбинированных оральных контрацептивов, опишите их применение, нежелательные побочные эффекты.

7. Объясните фармакодинамику анаболических стероидов. Назовите ЛС, показания к применению.

Тесты для закрепления материала

1. Как влияют глюкокортикоиды на обмен веществ в организме?

- а) повышают содержание глюкозы в крови;
- б) снижают содержание глюкозы в крови;
- в) стимулируют процессы распада белка в мышцах;
- г) угнетают процессы распада белка в мышцах;
- д) способствуют выведению ионов калия из организма.

2. Назвать основные эффекты глюкокортикоидов, используемые в медицинской практике:

- а) противовоспалительный;
- б) противоаллергический;
- в) катаболический;
- г) иммунодепрессивный.

3. Перечислить основные показания к применению глюкокортикоидов:

- а) болезнь Аддисона;
- б) сахарный диабет;
- в) аллергические заболевания;
- г) аутоиммунные заболевания;
- д) остеопороз.

4. Выбрать эффекты ЛС эстрогенов:

- а) стимулируют развитие вторичных половых признаков;
- б) вызывают гиперплазию эндометрия;
- в) применяют при недостаточности функции яичников;
- г) вызывают остеопороз.

5. Выбрать эффекты ЛС гестагенов:

- а) стимулируют овуляцию;
- б) предупреждают овуляцию;
- в) применяют для сохранения беременности;
- г) входят в состав противозачаточных средств.

6. Указать эстрогенные ЛС:

- а) эстрадиол;
- б) прогестерон;
- в) синэстрол;
- г) тестостерон;
- д) преднизолон;
- е) микрофоллин.

7. Указать анаболические стероиды:

- а) феноболин;
- б) прогестерон;
- в) преднизолон;
- г) ретаболил;
- д) тестостерон.

Витамины

Витамины – вещества разнообразного химического строения, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма. Слово «витамин» происходит от лат. *vita* – жизнь и *amin* – соединение азота, т.е. жизненный амин. Благодаря огромной активности даже в малых дозах витамины регулируют биологические процессы во всех тканях и клетках. Они входят в состав коферментов, участвующих в обмене веществ, усвоении белков, жиров, углеводов, ферментативных реакциях, нормализующих пищеварение, функции сердечно-сосудистой системы, нервные реакции, процессы роста, развития, образование гормонов.

Витамины повышают трудоспособность, сопротивляемость организма к инфекциям, различным заболеваниям. Каждый витамин выполняет свою конкретную функцию.

Большинство витаминов в организме не синтезируется и должны постоянно поступать с пищей. В коже при воздействии ультрафиолетовых лучей синтезируется лишь витамин

D₃, а также микрофлорой кишечника — витамин К, витамин В₁₂, фолиевая кислота.

Витамины требуются организму человека в очень небольших количествах, которые зависят от возраста, условий жизни и питания, погодных особенностей местности, наличия заболеваний. Повышается потребность в витаминах во время беременности, при физической и умственной нагрузках, стрессовых ситуациях, применении антибиотиков и в других случаях.

Иногда при полноценном питании организм может испытывать недостаток в витаминах из-за нарушения их усвоения. При недостатке в организме отдельных витаминов развиваются патологические процессы, называемые *гиповитаминозами* или *авитаминозами*.

В медицинской практике витамины используются в основном как средства заместительной терапии при гипо- и авитаминозах в дозах, близких к суточной потребности, для профилактики. Используется также неспецифическое действие витаминов, когда они устраняют не только витаминную недостаточность, но и сами оказывают влияние на физиологические и патологические процессы в организме. Тогда их вводят в организм в больших дозах.

По физико-химическим свойствам витамины классифицируют на водорастворимые и жирорастворимые. Индивидуальные витамины и их лекарственные препараты имеют буквенное и биологическое название.

В медицинской практике используют в качестве ЛС химически чистые витамины, полученные синтетическим путем, экстракты из растений и животных тканей, содержащих витамины.

Жирорастворимые витамины. *Витамин А (ретинол, аксерофтол)* выполняет различные функции в организме:

- повышает сопротивляемость к инфекциям;
- укрепляет стенки кровеносных сосудов и слизистую оболочку пищеварительной и дыхательной систем;
- регулирует рост у детей;
- входит в состав пигмента сетчатки глаза, благодаря чему мы видим при тусклом освещении;
- влияет на некоторые стороны иммунных реакций организма;
- играет защитную роль в развитии новообразований, замедляя рост больных клеток.

Недостаток витамина А приводит к сухости кожи («гусиная кожа»), слизистых оболочек, конъюнктивы и роговицы глаза,

нарушению зрения, особенно ночью (гемералопия), роста, функций ЖКТ и мочеполовой системы, снижению сопротивляемости к инфекциям.

Витамин А организм человека получает из продуктов животного происхождения: желтков яиц, молока, сметаны, масла, печени, рыбьего жира и др. Причем усваивается данный витамин лишь в присутствии жиров. В продуктах растительного происхождения он находится в форме своего провитамина — каротина (оранжевый пигмент). Существуют α -, β - и γ -изомеры каротина. Наиболее активным является β -каротин. В организме он расщепляется с образованием двух молекул витамина А. Продукты, богатые каротином, — морковь, салат, шпинат, перец, помидоры, абрикосы, дыня, рябина и др.

Выпускается в виде *ретинола ацетата* и *ретинола пальмитата*.

Применяют при гемералопии, инфекционных и кожных заболеваниях, обморожениях, ожогах, язвенной болезни желудка, бронхолегочных заболеваниях, патологии печени, почек, задержке развития зубов и др.

При передозировке могут быть рвота, потливость, повышение внутричерепного давления, повышение температуры тела.

Витамин D (кальциферол) существует в нескольких разновидностях (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 и D_5). Практическое значение имеют *витамин D₂ (эргокальциферол)* и *витамин D₃ (холекальциферол)*. Витамин D вырабатывается в коже человека под действием ультрафиолетовых лучей. Он регулирует обмен кальция и фосфора, стимулирует всасывание этих веществ из кишечника и задерживает выведение через почки, содействует отложению их в растущих костях. Дети, не получающие с пищей достаточного количества витамина D, заболевают рахитом (происходит деформация костей, нарушается структура зубов, возникает гипотония мышц, отстает общее развитие ребенка). У взрослых при гиповитаминозе может возникать остеомаляция и остеопороз.

Витамин D содержится в печени и жировой ткани рыб, икре, дрожжах, яичном желтке, сливочном масле.

В медицинской практике применяют ЛС витамина D_2 и витамина D_3 для лечения и профилактики рахита, ускорения срастания переломов костей, при остеомаляции, остеопорозе, туберкулезе костей.

Для профилактики рахита недоношенным детям и детям, находящимся на искусственном вскармливании, эргокальци-

ферол назначают со 2-й недели жизни, а доношенным новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, его назначают через 2–3 месяца после рождения. Беременным женщинам витамин D рекомендуется принимать для предупреждения остеопороза.

При передозировке возникает гипервитаминоз D, который проявляется в деминерализации костей, минерализации мягких тканей, кальцификации сосудов, отложении кальция в почках, сердце, легких, кишечнике. При этом нарушаются функции соответствующих органов, наблюдается судорожный синдром, головная боль. Лечение гипервитаминоза D заключается в отмене витамина D и назначении глюкокортикоидов (ускоряют распад витамина D), препаратов магния и калия (антагонисты витамина D), мочегонных средств, *витамина А*.

Витамин Е (токоферол) регулирует процессы размножения (способствует образованию гонадотропинов, регулирует сперматогенез и развитие оплодотворенного яйца), обмен белков, жиров, углеводов, улучшает усвоение витамина А, участвует в регуляции окислительных процессов. Является сильным естественным антиоксидантом, предохраняющим вещества клеточных мембран от окисления. Геронтологи утверждают, что витамин Е является «эликсиром молодости».

Витамин Е находится практически во всех пищевых продуктах. Особенно много его в растительных маслах (облепиховом, подсолнечном, кукурузном, хлопковом, соевом), листьях салата, зеленых бобах, зеленом горошке, овсе, шиповнике и др.

При гиповитаминозе Е возникают дегенеративные изменения в различных органах и тканях (сердце, печени, половых железах, скелетных мышцах), нарушаются менструальный цикл, нормальное течение беременности, у эмбрионов возникают кровоизлияния, наступает их внутриутробная гибель, развиваются гемолиз, тромбообразование, повышается проницаемость капилляров. Возможны изменения со стороны щитовидной железы, нервной системы.

В медицинской практике применяют *токоферола ацетат*, который получают из растительных масел и синтетическим путем. Назначают его недоношенным детям, при гипотрофии, самопроизвольных абортах, некоторых видах бесплодия, мышечных дистрофиях, стенокардии, гемолитических анемиях, климаксе, лучевой болезни и др.

Витамин К (филлохинон – К₁ и менахинон – К₂) регулирует свертываемость крови, участвует в образовании протромбина в

печени, повышает прочность стенок капилляров, влияет на обмен веществ, синтез ряда ферментов. Витамин К широко распространен в природе. Содержится в овощах, шпинате, хвое, капусте, облепихе, листьях крапивы, кукурузных рыльцах, бобовых и других растениях. Из продуктов животного происхождения источником витамина К служит печень. Витамин К синтезируется также микроорганизмами толстого кишечника.

Всасывание витамина К нарушается при резком уменьшении поступления в кишечник желчи, что наблюдается при желчнокаменной болезни, гепатите и других болезнях печени.

При дефиците витамина К в организме понижается свертываемость крови, обнаруживается склонность к кровотечениям, развивается геморрагический диатез.

С лечебной целью применяется ЛС витамина К₁ — *фитоменадион* и синтетический аналог витамина К₃ — *викасол (менадион)*. Вводят их при кровоточивости и геморрагических диатезах, связанных с гипопротромбинемией, при передозировке антикоагулянтов непрямого действия (*неодикумарин, фениндион*), различных кровотечениях, гепатитах, циррозе печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, для лечения обморожений, ожогов, пролежней.

Витамин F представляет собой сумму ненасыщенных жирных кислот. Имеет важное значение для липидного обмена, стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей.

Входит в состав ЛС *линетол*, применяемого внутрь для лечения и профилактики атеросклероза, наружно — при ожогах, лучевых поражениях кожи и др.

Масло шиповника, облепиховое масло также содержат витамин F. Они применяются наружно при ожогах, трофических ранах, пролежнях, внутрь для лечения язвенной болезни желудка.

Водорастворимые витамины. *Витамин В₁ (тиамин)* нормализует усвоение углеводов, белковый, жировой, минеральный обмен, функции нервной системы, перистальтику желудка и секрецию желудочного сока, кровообращение, улучшает защитные функции организма, способствует его росту.

Витамин В₁ содержат продукты животного и растительного происхождения: зерна злаков, хлеб грубого помола, отруби, шелуха риса, арахис, картофель, томаты, капуста, морковь, нежирное свиное мясо, почки, печень, желтки яиц. В организме тиамин превращается в тиамин-дифосфат (кокарбоксилазу), который является кофактором ферментов, регулирующих углеводный обмен.

При гиповитаминозе V_1 больше всего страдает нервная система: развиваются полиневриты, появляются раздражительность, бессонница, быстрая утомляемость, нарушается чувствительность кожи на нижних и верхних конечностях. При отсутствии витамина V_1 в пище развивается тяжелое заболевание бери-бери: усиливаются колющие боли в области сердца, появляются прогрессирующие боли и слабость в мышцах ног, затем рук, изменяется походка (становится вначале шаткой, а затем атрофируются мышцы и наступает паралич ног и рук). Нарушаются также функции сердечно-сосудистой системы, наблюдаются диспептические явления.

Для медицинских целей применяют синтетические ЛС *тиамина бромид*, *тиамина хлорид*. Их назначают при заболеваниях нервной системы, полиневритах, болезнях сердца, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пневмонии, поражениях кожи нервного происхождения, переутомлении, нервном истощении. При введении в организм тиамин могут наблюдаться аллергические реакции, которые чаще возникают при совместном применении витаминов V_1 , V_2 и V_{12} в одном шприце.

Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из тиамин. Обладает регулирующим действием на обменные процессы, особенно углеводный. Улучшает трофику нервной ткани, способствует нормализации функции сердечно-сосудистой системы. Применяется при недостаточности кровообращения, ИБС, периферических невритах, печеночной и почечной недостаточности и др. Возможны аллергические реакции.

Витамин V_2 (рибофлавин) входит в состав флавиновых ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, обменные процессы углеводного ряда, нормализует зрение, процессы роста, синтез гемоглобина.

Содержится в дрожжах, семенах пшеницы, кукурузы, фасоли, зеленом горошке, лесных и грецких орехах, яичном белке, мясе, рыбе, печени, яйцах и др.

При пониженном содержании или отсутствии в пище витамин V_2 угнетается тканевое дыхание, отмечаются общая слабость, головные боли, ухудшается аппетит, понижается работоспособность, нарушаются функции ЦНС, появляются судороги. Слизистая полости рта и губ воспаляется, в углах рта образуются мокнущие болезненные трещины («заеды»).

Наблюдаются покраснение, жжение слизистой глаз, слезотечение, нарушение сумеречного зрения, появляется светобоязнь, конъюнктивит, блефарит.

Рибофлавин применяют при гемералопии, конъюнктивитах, катаракте и других заболеваниях глаз в виде глазных капель, для лечения заболеваний сердца, органов пищеварения, инфекционных заболеваний, анемиях, в акушерской практике и др.

Рибофлавин выделяется из организма почками и окрашивает мочу в светло-желтый цвет.

Витамин В₃ (витамин РР, никотиновая кислота) входит в состав ферментов, участвующих в клеточном дыхании, обмене белков, окислительно-восстановительных реакциях, улучшает углеводный, липидный обмены, снижает уровень холестерина в крови, нормализует функции печени, сердца, ЖКТ (усиливает секрецию желудка, перистальтику кишечника), регулирует высшую нервную деятельность человека.

Витамин РР содержится в муке, картофеле, дрожжах, рыбе, моркови, смородине и др. Активность его проявляется в сочетании с витаминами С, В₁ и В₂.

Недостаточность витамина В₃ у человека приводит к развитию пеллагры, характерными признаками которой являются диарея, деменция (нарушение психики и памяти) и дерматит (воспалительные процессы кожи, ротовой полости).

Применяют никотиновую кислоту и никотинамид как специфическое средство для профилактики и лечения пеллагры. Кроме того, ее назначают при желудочно-кишечных заболеваниях (гастриты, колиты), заболеваниях печени (гепатит, цирроз), язвотазживающих ранах, язвах, атеросклерозе. Никотиновая кислота и комбинированные ЛС «*НикOVERин*», «*Никошпан*», а также *ксантинола никотинат* применяются при спазмах сосудов конечностей, почек, головного мозга.

Никотиновая кислота в сочетании с препаратами календулы лекарственной может использоваться для лечения злокачественных образований в пищеварительном канале.

После приема никотиновой кислоты возможно головокружение, расширение поверхностных сосудов, особенно лица и верхней половины туловища, чувство прилива крови к голове, сыпь, падение АД при быстром введении в вену. Длительное применение витамина РР приводит к нарушению жирового обмена и ожирению печени. *Никотинамид* в меньшей степени проявляет сосудорасширяющее действие и побочных эффектов не вызывает.

Витамин В₅ (пантотеновая кислота) входит в состав ферментов, участвующих в углеводном и липидном обменах, синтезе ацетилхолина, кортикостероидов.

Она широко распространена в природе. Наиболее богатыми пищевыми источниками пантотеновой кислоты являются печень, почки, яичный желток, икра рыб, горох, дрожжи. В организме человека витамин В₅ вырабатывается в значительных количествах кишечной палочкой, поэтому авитаминоза кислоты пантотеновой у человека не наблюдается.

В медицинской практике применяют *кальция пантотенат* (внутри, местно и парентерально), получаемый синтетическим путем. Его назначают при полиневритах, невралгиях, аллергических реакциях, ожогах, токсикозах беременных, при заболеваниях органов дыхания, недостаточности кровообращения и др. Токсичность ЛС низкая, иногда могут наблюдаться диспептические явления.

Пантенол в виде аэрозолей, мазей, гелей применяют местно для ускорения заживления ран, при ожогах, трещинах, трофических язвах, дерматитах и других кожных поражениях.

Витамин В₆ (пиридоксин) в виде кофермента пиридоксальфосфата участвует во многих процессах азотистого обмена, оказывает влияние на липидный обмен, обмен гистамина. Он участвует в кроветворении, улучшает функции печени, повышает кислотность желудочного сока, необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы.

Содержится витамин В₆ в пивных дрожжах, неочищенных зернах злаковых культур, мясе, печени, рыбе, фруктах, овощах, гречневой крупе и др. Частично синтезируется микрофлорой кишечника.

У людей недостаточность витамина В₆ наблюдается редко. Она может возникнуть у детей при длительном приеме антибиотиков, сульфаниламидных ЛС, противотуберкулезных ЛС из группы *гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид и др.)*, которые угнетают синтез пиридоксальфосфата. При недостатке витамина В₆ повышается сонливость, раздражительность, появляется общая слабость, воспаляется кожа лица вокруг глаз, слизистая языка, губ, отмечаются нарушения со стороны нервной системы, вплоть до судорог (особенно у детей).

Для медицинского применения выпускают *пиридоксина гидрохлорид*. Его назначают при недостатке витамина В₆ на фоне приема изониазида, антибиотиков и других препаратов, при токсикозах беременных, анемиях, нервных расстройствах, атеросклерозе, для лечения паркинсонизма, радикулита, гепатита, ряда кожных заболеваний и других патологиях.

ЛС обычно хорошо переносятся, в отдельных случаях возможны аллергические реакции (сыпь и др.).

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в жировом и белковом обменах, препятствует жировому перерождению печени, улучшает кроветворение, усвоение тканями кислорода, функции ЦНС. Синтез витамина В₁₂ в природе осуществляется микроорганизмами. В организме человека и животных синтезируется микрофлорой кишечника, откуда поступает в органы, накапливаясь больше всего в печени и почках.

Содержится витамин В₁₂ в основном в продуктах животного происхождения — мясе, печени, почках, яичном желтке, молочных продуктах.

При недостатке в организме витамина В₁₂ (при патологиях ЖКТ и нарушении всасывания витамина В₁₂) развивается гиперхромная (мегалобластная) анемия. При этом страдает также пищеварительный тракт (ахилия, атрофия слизистой оболочки) и нервная система (парестезии, нарушение походки).

Для медицинского применения получают *цианокобаламин* методом микробиологического синтеза. При приеме внутрь не всасывается. Применяют парентерально, при злокачественных и других видах анемии, нарушениях функции нервной системы, гепатитах и циррозах печени, лучевой болезни, спру, дистрофиях у детей, болезни Дауна, ДЦП и других заболеваниях.

ЛС обычно хорошо переносится. При повышенной чувствительности могут отмечаться аллергические реакции, нервное возбуждение, тахикардия.

Витамин В_с (фолиевая кислота) является составной частью комплекса витаминов группы В. В организме образуется микрофлорой кишечника. Вместе с витамином В₁₂ стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов.

Содержится в зеленых листьях растений — салат, шпинат, лук, свекла, петрушка; бобовых, злаковых растениях, дрожжах, говядине, рыбе, печени.

Фолиевая кислота с пищей поступает в связанном состоянии. В кишечнике она расщепляется и всасывается. При заболеваниях кишечника и других нарушениях всасывания наступает ее дефицит в организме. При этом развивается воспалительный процесс слизистой оболочки рта, языка, появляются пузырьки и язвочки; нарушается пищеварение, процесс крове-

творения, образования эритроцитов в костном мозге, приводящие к макроцитарной анемии.

Применяют фолиевую кислоту внутрь, чаще с витамином В₁₂, при различных видах анемий, спру, заболеваниях кишечника.

Витамин В₁₅ (пангамовая кислота) регулирует усвоение кислорода тканями, функции надпочечников, улучшает липидный обмен. Является донором метильных групп.

Содержат пангамовую кислоту ядра косточковых плодов, зародыши семян и ростков многих растений.

В медицинской практике применяют *кальция пангамат* перорально при атеросклерозе, гипоксиях, гепатитах, алкогольной интоксикации, коронарной недостаточности, пневмонии, кожных заболеваниях.

Витамин С (кислота аскорбиновая) важен для жизнедеятельности организма человека. Его основные эффекты связаны с участием в окислительно-восстановительных процессах, дыхании тканей. Витамин С является переносчиком водорода и активизирует деятельность многих ферментов. Аскорбиновая кислота участвует в образовании веществ соединительной ткани и нормализует проницаемость стенок капилляров кровеносных сосудов, стимулирует свертываемость крови, улучшает всасываемость железа, способствует синтезу антител, интерферона, повышает сопротивляемость к инфекциям, стимулирует синтез стероидных гормонов. В организме не образуется, расходуется непрерывно, поэтому ее необходимо употреблять с пищей ежедневно.

Содержится витамин С в основном в овощах, фруктах, ягодах. Много его в зеленом луке, черной смородине, помидорах, хрене, чесноке, капусте, апельсинах, плодах шиповника, лимонах, хвое и других растениях. Витамин С легко разрушается под воздействием света, солнечных лучей, высокой температуры.

При недостатке витамина С наблюдаются общая слабость, головные боли, быстрая утомляемость, отмечается синюшность губ, понижаются трудоспособность, сопротивляемость к инфекциям, возникает гипохромная анемия, кожа становится сухой, появляются кровоточивость десен, боли в икроножных мышцах, мелкие кровоизлияния, апатия, сердцебиение, раздражительность. В тяжелых случаях — авитаминоз (цинга).

Применяют кислоту аскорбиновую для профилактики и лечения гипо- и авитаминозов, при кровотечениях, инфекционных и аллергических заболеваниях, интоксикациях химическими веществами, атеросклерозе, анемиях, повышенных

нагрузках и других состояниях. Вводят ЛС внутрь и парентерально. В терапевтических дозах кислота аскорбиновая переносится хорошо. При введении больших доз угнетается выработка инсулина поджелудочной железой, повышается АД.

Витамин Р — группа флавоноидов (биофлавоноидов), влияющих на проницаемость стенок капилляров, обладающих антиоксидантными свойствами. Флавоноиды с Р-витаминной активностью (*рутин*, *кверцетин* и др.) содержатся во многих растениях, особенно в плодах шиповника, в зеленой массе гречихи, чае, лимонах и других цитрусовых, софоре, грецких орехах.

Применяют ЛС витамина Р (*рутин*, «*Аскорутин*») при повышенной ломкости капилляров, геморрагических диатезах, лучевой болезни, аллергических реакциях, при передозировке антикоагулянтов, салицилатов, инфекционных заболеваниях. Назначают внутрь.

Витамин U (*метилметионинсульфония хлорид*) является противоязвенным фактором. Содержится в капусте, помидорах, спарже. Применяют витамин U (от лат. *ulcus* — язва) внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах, язвенных колитах.

Поливитаминовые лекарственные средства

Медицинской промышленностью многих стран выпускаются готовые лекарственные формы (таблетки, растворимые таблетки, таблетки для жевания, драже, капсулы, сиропы и др.), включающие комплекс различных витаминов, часто с добавлением макроэлементов (кальций, калий, магний, фосфор), микроэлементов (железо, медь, цинк, фтор, марганец, йод, молибден, селен, никель, ванадий, бор, олово, кобальт, кремний) и других разнообразных добавок.

Поливитаминовые ЛС рекомендуются при гиповитаминозах, неполноценном питании, повышенных умственных и физических нагрузках, снижении работоспособности, переутомлении, беременности, для повышения сопротивляемости организма к инфекциям и др.

Поливитаминные: «*Аевит*», «*Тетравит*», «*Ревит*», «*Пентовит*», «*Антиоксикапс*», «*Гексавит*», «*Ундевит*» и др.

Поливитамины с макроэлементами: «*Берокка*», «*Пиковит*» и др.

Поливитамины с микроэлементами: «*Биовиталь*», «*Триовит*», «*Олигогал-Se*» и др.

Поливитамины с макро- и микроэлементами: «Прегнавит», «Супрадин», «Олиговит», «Теравит», «Юникап-Т, М» и др. (табл. 31).

Таблица 31. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Retinoli acetas (Vit. A)	Драже 3300 МЕ Капсулы 3300 МЕ и 5000 МЕ Таблетки, капсулы 33000 МЕ Флаконы 3,44%, 6,88%, 8,6% масляного раствора – 10 мл Ампулы 0,86%, 1,72%, 3,44% масляного раствора – 1 мл	По 1 таблетке (драже, капсуле) 1–3 раза в сутки По 2–3 капли 3–4 раза в день В мышцу по 1 мл
Ergocaliferolum (Vit. D ₂)	Драже 500 МЕ Флаконы 0,0625%; 0,125% масляного раствора – 10 мл Флаконы 0,05% спиртового раствора 10 мл	По 1 драже 1–2 раза в день Внутрь в каплях
Cholecalciferolum (Vit. D ₃)	Флаконы 0,05% масляного раствора – 10 мл	Внутрь в каплях
Videcholum	Флаконы 0,125% масляного раствора – 10 мл	Внутрь в каплях
Tocopheroli acetas (Vit. E)	Драже (капсулы) 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,4 Флаконы 5%, 10% и 30% масляного раствора – 10 мл, 25 мл, 50 мл Ампулы 5%, 10%, 30% масляного раствора – 1 мл	По 1 капсуле (драже) 1–2 раза в сутки По 5–15 капель внутрь 1–2 раза в сутки В мышцу по 0,5–1 мл

1	2	3
Menadionum (Vicasolum)	Таблетки 0,015 Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки По 1 мл в мышцу
Phytomenadionum (Vit. K ₁)	Капсулы 0,01 (10% раствор масляный) Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1–2 капсуле 3–4 раза в сутки В мышцу по 1 мл
Thiamini bromidum (Vit. B ₁)	Таблетки 0,00258; 0,00645; 0,0129 Ампулы 3% и 6% раствор – 1 мл	По 1/2–1 таблетке 1–3 раза в сутки В мышцу по 1 мл
Thiamini chloridum (Vit. B ₁)	Таблетки 0,002; 0,003; 0,005; 0,025 Ампулы 2,5% и 5% раствор – 1 мл	По 1/2–1 таблетке 1–3 раза в сутки В мышцу по 1 мл
Coccarboxylasa	Ампулы 0,05 сухого вещества	Растворить содержимое в 2 мл растворителя Вводить в мышцу (под кожу, в вену) по 2–4 мл
Riboflavinum (Vit. B ₂)	Таблетки 0,002; 0,005 Глазные капли 0,01% раствор – 10 мл	По 1/2–1 таблетке 1–3 раза в сутки По 1–2 капли в каждый глаз 2 раза в день
Calcii pantotenas (Vit. B ₅)	Таблетки 0,1 Ампулы 10% и 20% раствор – 2 мл и 5 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки По 2 мл в мышцу (под кожу, в вену)
Acidum nicotinicum (Vit. B ₃ , Vit. PP)	Таблетки 0,05; 0,5 Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки В вену (в мышцу) по 1 мл
Nicotinamidum	Таблетки 0,005; 0,025; 0,05 Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки По 1–2 мл в вену (в мышцу, под кожу)
Piridoxinum (Vit. B ₆)	Таблетки 0,002; 0,005; 0,01 Ампулы 1% и 5% раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки По 2 мл в мышцу (под кожу)

1	2	3
Acidum ascorbinicum (Vit. C)	Драже (таблетки, капсулы) 0,025; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5	По 1–2 драже (таблетки) 1–2 раза в сутки после еды
Rutinum (Vit. P)	Таблетки 0,02	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки
Methylmethionin sulfonii chloridum (Vit. U)	Таблетки 0,05	По 2 таблетки 3 раза в сутки после еды

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию витаминов. Что такое гиповитаминоз?
2. Каковы влияние *ретинола* на кожу, слизистые оболочки, зрение, показания к применению?
3. В чем заключается биологическая роль *эргокальциферола* для организма человека?
4. Какое действие на организм оказывает *токоферола ацетат*? Каково его применение?
5. Какова роль *филлохинона* в процессе свертывания крови?
6. В чем заключается действие *тиамина* на нервную, сердечно-сосудистую систему? Каковы показания к его применению?
7. В чем заключается роль *рибофлавина* в функции слизистых оболочек и процессах тканевого дыхания?
8. Каково влияние *никотиновой кислоты* на сосуды, слизистые оболочки, кожные покровы и нервную систему? Перечислите показания к применению.
9. По каким показаниям назначают *пиридоксина гидрохлорид*?
10. В чем заключается роль *цианокобаламина* и *фолиевой кислоты* в фармакотерапии анемий?
11. Опишите фармакодинамику *аскорбиновой кислоты*. В чем заключается ее влияние на проницаемость и эластичность сосудов, иммунную систему, кроветворение? Перечислите показания к применению.
12. В каких случаях применяют *рутин*?

Тесты для закрепления материала

1. К жирорастворимым витаминам относятся:

- а) ретинол;
- б) тиамин;
- в) токоферол;
- г) филлохинон;

- д) рибофлавин;
- е) аскорбиновая кислота.

2. Ретинол (витамин А):

- а) является водорастворимым витамином;
- б) применяется при гемералопии;
- в) образуется в кишечнике из каротина;
- г) применяется при рахите.

3. Эргокальциферол (витамин D):

- а) имеет стероидное строение;
- б) образуется в кишечнике;
- в) применяется для лечения и профилактики рахита;
- г) является антиоксидантом;
- д) разрушается под воздействием ультрафиолетовых лучей.

4. Отметить виды действия, свойственные тиамину:

- а) кардиотоническое;
- б) нейротропное;
- в) иммунодепрессивное;
- г) антиоксидантное.

5. При пеллагре целесообразно назначать:

- а) токоферол;
- б) ретинол;
- в) тиамин;
- г) никотиновую кислоту;
- д) никотинамид.

6. Аскорбиновая кислота:

- а) активирует синтез глюкокортикоидов;
- б) способствует повышению проницаемости капилляров;
- в) увеличивает адаптационные возможности организма;
- г) ингибирует окислительно-восстановительные реакции.

7. Указать витамины, синтезируемые в организме:

- а) холекальциферол;
- б) токоферол;
- в) филлохинон;
- г) рибофлавин;
- д) витамин С.

8. При невритах и парезах рекомендуется назначать:

- а) аскорбиновую кислоту;
- б) рибофлавин;
- в) тиамин;

- г) ретинола ацетат;
- д) пиридоксин.

9. Какие витаминные средства применяются при кератите и гемералопии?

- а) рибофлавин;
- б) ретинол;
- в) рутин;
- г) кислота никотиновая.

10. Указать показания к применению токоферола:

- а) нарушения функции репродуктивной системы у женщин и мужчин;
- б) дистрофия скелетных мышц;
- в) миокардиодистрофия;
- г) атеросклероз сосудов;
- д) остеопороз.

Средства неспецифической стимулирующей терапии. Биогенные стимуляторы

Препараты, относящиеся к этой группе, классифицируют следующим образом:

- 1) растительные (*экстракт алоэ, линимент алоэ, биосед*);
- 2) животные (*солкосерил, лидаза, апилак, стекловидное тело, хондроитина сульфат*);
- 3) синтетические (*милдронат, карнитина хлорид*).

Биогенные стимуляторы — это группа веществ, образующихся в живых изолированных тканях, помещенных в неблагоприятные условия (темнота, холод и др.). В результате адаптации тканей в них вырабатываются биологически активные вещества, которые при введении в организм оказывают стимулирующее влияние, ускоряют процессы регенерации, активизируют эндокринную систему. ЛС биогенных стимуляторов широко применяют в офтальмологии, стоматологии, хирургии, терапии, дерматологии и др.

Лекарственные средства растительного происхождения. *Экстракт алоэ жидкий для инъекций* — водный экстракт из стимулированных листьев алоэ древовидного. Применяют при ряде глазных заболеваний (прогрессирующая близорукость, блефарит, конъюнктивит, кератит и др.), при язвенной болезни желудка, воспалительных гинекологических заболеваниях,

бронхиальной астме и др. Противопоказан при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, артериальной гипертензии, острых желудочно-кишечных расстройствах, беременности.

Биосед — водный экстракт из консервированной свежей травы очитка большого. Усиливает процессы обмена и регенерации, оказывает общетонизирующее и противовоспалительное действие. Применяется при воспалениях и ожогах роговицы, пародонтозе, трофических ранах, язвах, переломах. Вводится парентерально, местно в виде аппликаций, с помощью электрофореза. Могут отмечаться гиперемия и сыпь в месте инъекции.

Лекарственные средства животного происхождения. *Стекловидное тело* получают из стекловидного тела глаза скота. Применяют для рассасывания и размягчения рубцов, воспалений суставов, при невралгиях, радикулите, язвах и ожогах ротовой оболочки.

Плазмол получают из крови человека. Применяют в качестве обезболивающего средства при невралгиях, радикулитах, артритах, а также при язвенной болезни желудка, бронхиальной астме.

Солкосерил (актовегин) — экстракт крови телят. Применяют для улучшения обменных процессов и ускорения регенерации тканей при трофических язвах, пролежнях, ожогах, гастрите, пересадке кожи, заболеваниях сосудов, травмах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительных заболеваниях слизистой полости рта. Применяют парентерально, внутрь, местно. Возможны аллергические реакции.

Апилак — сухое вещество пчелиного маточного молочка. Назначают детям при гипотрофии и анорексии, взрослым — при гипотонии, нарушении питания, неврозах, нарушении лактации, себорее кожи лица. Применяют сублингвально и местно.

Лидаза — ЛС, полученное из семенников крупного рогатого скота, содержащее фермент гиалуронидазу, которая вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина, увеличивает проницаемость тканей и облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах. Применяют для рассасывания рубцов после ожогов и операций, для лечения язв, при туберкулезе легких, глазных заболеваниях. Возможны аллергические реакции.

Хондроитина сульфат (хондроитинсерная кислота) — высокомолекулярный мукополисахарид, являющийся наряду с гиалуроновой кислотой составной частью хрящевой ткани. Хондроитина сульфат стимулирует процессы регенерации и замедляет дегенерацию хрящевой ткани, нормализует продукцию суставной жидкости.

Структум, румалон, хондроксид, терафлекс, мукосат получают из хрящей крупного рогатого скота. Их применяют при воспалительных заболеваниях суставов (артроз, артрит и др.), дегенеративных заболеваниях позвоночника (остеоартроз, остеохондроз).

Синтетические лекарственные средства. *Карнитина хлорид (левокарнитин)* обладает антигипоксическим действием, стимулирует регенерацию тканей. Вызывает улучшение аппетита, ускорение роста и увеличение массы тела. Применяют при стенокардии, инфаркте миокарда, у детей – при анорексии, гипотрофии, задержке роста. Переносится хорошо.

Милдронат имеет структурное сходство с карнитином. Оказывает кардиопротекторное, антигипоксическое, антиангинальное действия, стимулирует физическую работоспособность, активирует иммунитет. Применяют при сердечно-сосудистых заболеваниях – стенокардии, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности (табл. 32).

Таблица 32. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Extractum Aloes fluidum pro injectionibus	Ампулы 1 мл	Под кожу по 1 мл
Biosedum	Ампулы 1 мл	В мышцу по 1 мл
Plasmolum	Ампулы 1 мл	Под кожу по 1 мл
Corpus vitreum	Ампулы 2 мл	Под кожу по 2 мл
Solcoserylum	Драже (таблетки) 0,04; 0,1; 0,2 Ампулы 2 мл, 5 мл, 10 мл Мазь (крем, гель) 5,0; 20,0; 30,0	По 1 драже (таблетке) 2–3 раза в сутки В вену по 10 мл В мышцу по 5 мл На пораженную поверхность 1–3 раза в сутки
Apilacum	Таблетки 0,01 Свечи 0,005; 0,01 Мазь 3% – 50,0	По 1 таблетке под язык 3 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 2–3 раза в сутки На пораженные участки кожи
Lidazum	Флаконы 0,1 сухого вещества (64 у.е.)	Под кожу в ткань (с 1 мл 0,5% раствора новокаина), ингаляционно
Mildronatum (Б)	Капсулы 0,25 Ампулы 10% раствор – 5 мл	По 1 капсуле 2–4 раза в сутки В вену по 5 мл

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое биогенные стимуляторы?
2. Дайте классификацию ЛС биогенных стимуляторов по источникам получения.
3. Перечислите ЛС растительного и животного происхождения.
4. Назовите показания к применению ЛС неспецифической стимулирующей терапии.
5. Что такое хондропротекторы? Каково их применение?

Тесты для закрепления материала

1. ЛС биогенных стимуляторов применяют при всех заболеваниях, кроме:

- а) артрита;
- б) конъюнктивита;
- в) гастрита;
- г) колита;
- д) артериальной гипертензии.

2. Указать ЛС животного происхождения:

- а) апилак;
- б) спленин;
- в) биосед;
- г) гумизоль.

3. Лидаза:

- а) средство растительного происхождения;
- б) средство животного происхождения;
- в) ферментное лекарственное средство;
- г) применяется при гипотрофии.

4. Хондропротекторы – это:

- а) плазмол;
- б) структум;
- в) румалон;
- г) биосед.

Глава 9. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных повреждающих факторов: физических, химических, бактериальных, вирусных и др. Возникает очаг поражения, в котором образуются медиаторы воспаления: простагландины, гистамин, серотонин, лейкотриены и другие биологически активные вещества, стимулирующие дальнейшее развитие воспалительного процесса. Это сопровождается

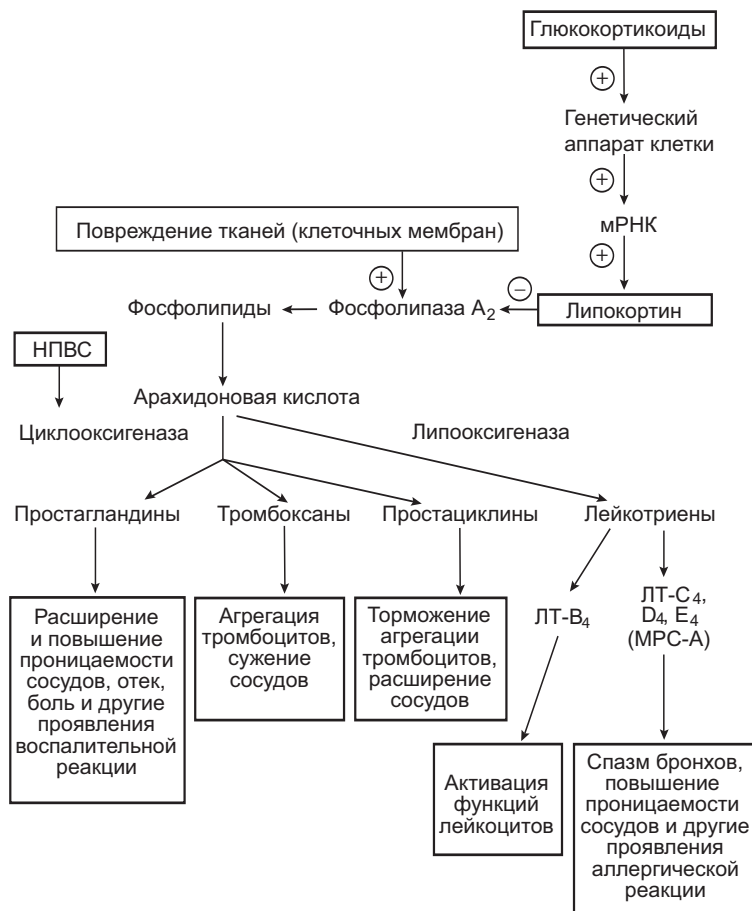


Рис. 45. «Каскад арахидоновой кислоты» и механизм действия ПВС

отеком органа, повышением температуры, изменениями кровеносных сосудов, болевым синдромом.

Классификация противовоспалительных средств:

- стероидные;
- нестероидные;
- базисные противоревматические средства.

Противовоспалительные средства влияют на образование биологически активных веществ из фосфолипидов клеточных мембран, принимающих участие в воспалительном процессе. Основная направленность действия таких веществ сводится к следующему:

1) ингибирование фосфолипазы A_2 , контролирующей образование простагландинов и лейкотриенов (стероидные противовоспалительные средства (СПВС) – глюкокортикоиды);

2) ингибирование циклооксигеназы, регулирующей биосинтез простагландинов, тромбосана, простаглицина (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)).

Противовоспалительные средства оказывают действие на синтез и выделение медиаторов воспаления, устраняют воспалительный процесс, не влияя на причину воспалительной реакции (рис. 45).

Стероидные и нестероидные противовоспалительные средства

К *стероидным противовоспалительным средствам* относятся глюкокортикоиды. Механизм их противовоспалительного действия связан с угнетением синтеза простагландинов через блокаду активности фермента *фосфолипазы A_2* , необходимой для синтеза арахидоновой кислоты. Они стабилизируют мембрану клеток, угнетают образование простагландинов и лейкотриенов, снижают проницаемость стенок сосудов и обладают наиболее выраженным противовоспалительным действием.

Эти ЛС назначают при неэффективности НПВС при ревматоидном артрите, миозитах, коллагенозах и др. (см. «Гормональные лекарственные средства коры надпочечников»).

Механизм противовоспалительного действия *нестероидных противовоспалительных средств* заключается в ингибировании синтеза простагландинов путем угнетения активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). НПВС – лекарственные препараты, проявляющие противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее действие. К ним относятся ненар-

котические (неопиоидные) анальгетики (см. «Анальгетики»). Их применяют при ревматических заболеваниях, травмах, ушибах, почечной и печеночной колике, радикулитах, лихорадке, болевом синдроме различной этиологии.

В связи с тем что существует как минимум две разновидности ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), НПВС классифицируют следующим образом.

1. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

- а) производные индолуксусной кислоты (*индометацин*);
- б) производные гетероарилуксусной кислоты (*кеторолак*);
- в) производные фенилуксусной кислоты (*диклофенак-натрий*);
- г) производные пропионовой кислоты (*ибупрофен, кетпрофен, напроксен*);

д) оксикамы (*пироксикам, лорноксикам, теноксикам*);

е) *кислота ацетилсалициловая* (в средних и высоких дозах).

2. Селективные ингибиторы ЦОГ-1:

а) производные салициловой кислоты (*кислота ацетилсалициловая* — в малых дозах);

3. Селективные ингибиторы ЦОГ-2:

а) *коксибы (целекоксиб, рофекоксиб)*;

б) *мелоксикам*;

в) *нимесулид*.

Производные индолуксусной кислоты. *Индометацин (метиндол, индовис)* — один из наиболее эффективных НПВС с выраженной противовоспалительной активностью. Хорошо всасывается из ЖКТ, используется в различных лекарственных формах. Назначается 3–4 раза в день, является токсичным ЛС.

Нежелательные побочные эффекты: изъязвление слизистой оболочки, желудочные кровотечения, угнетение кроветворения (лейкопения, апластическая анемия), головная боль, депрессия, галлюцинации, нарушение зрения, изменение хрящей. Неблагоприятное влияние наблюдается у значительной части больных — 30–50%. Индометацин противопоказан при психических заболеваниях, эпилепсии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Производные гетероарилуксусной кислоты. *Кеторолак (кетанов, кеторол)* наиболее эффективен как болеутоляющее средство и в этом отношении сопоставим с опиоидными анальгетиками. Противовоспалительное действие выражено у него в небольшой степени. Применяется для подавления боли в послеоперационном периоде, при опухолях, травмах, почечной колике. Выражено отрицательное влияние на ЖКТ и почки.

Производные фенилуксусной кислоты. *Диклофенак-натрий (ортофен, вольтарен, дикломакс, румакар, вурдон, фелоран, алми-*

рал) является одним из наиболее эффективных противовоспалительных средств. Обладает также болеутоляющим и жаропонижающим действием.

Нежелательные побочные эффекты проявляются в меньшей степени.

«Паноксен» — комбинированное ЛС с парацетамолом.

Для защиты слизистой желудка при применении НПВС одновременно назначается ЛС простагландинов *мизопростал* (*сайтотек*, *цитотек*), а также выпускается комбинированный препарат «Артротек» (*диклофенак* + *мизопростал*). Для предупреждения отрицательного воздействия НПВС на желудок промышленность выпускает таблетки, покрытые кишечнорастворимыми оболочками. Используются также ЛС для местного применения (мази, кремы, гели).

Производные пропионовой кислоты. *Ибупрофен* (*бруфен*, *нурофен*, *долгит*) оказывает болеутоляющее и жаропонижающее действие. Менее выражено противовоспалительное действие, является малотоксичным, эффективен при приеме внутрь. Входит в состав комбинированных ЛС: «Брустан», «Ибуклин», «Брус» в сочетании с парацетамолом.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, понос, боли в животе.

Кетопрофен (*фастум*, *кетонал*, *ОКИ*, *фастомед*) по структуре и действию близок к ибупрофену и диклофенаку.

Напроксен (*напросин*) оказывает более продолжительное действие, назначается 2 раза в сутки. Обладает противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим действием. Обычно хорошо переносится.

Оксикамы. *Пироксикам* (*роксикам*), *лорноксикам* (*ксефокам*), *теноксикам* (*окситен*) оказывают выраженное болеутоляющее действие. Отличаются более длительным эффектом, назначаются 1–2 раза в сутки.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические явления, кожные аллергические реакции, желудочные кровотечения, боль в животе, нарушение функции печени, головная боль, сонливость.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) угнетают активность фермента и синтез простагландинов в очаге воспаления, поэтому в значительно меньшей степени вызывают нежелательные побочные эффекты со стороны желудка, крови и других органов.

К этой группе относятся *мелоксикам* (*мовалис*, *мовалокам*), *нимесулид* (*найз*, *нимесил*, *месулид*). Назначают при ревмато-

идном артрите, артрозах и других аналогичных заболеваниях 1 раз в сутки. Они обладают противоотечным, противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием.

«Диган» — комплексное ЛС, в состав которого входят *нимесулид* и спазмолитик *дицикломин*. Применяется для купирования боли, обусловленной спазмом гладких мышц, а также при мышечной, суставной боли.

Высокоселективными неконкурентными ингибиторами ЦОГ-2 являются *рофекоксиб (рофил)*, *целекоксиб (целебрекс)*. Рекомендуются при остеоартрите, ревматоидном артрите, при болях слабой и средней интенсивности.

Нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции, кардиотоксичность, нефротоксичность.

К **базисным противоревматическим средствам** относятся препараты золота — *кризанол*, *D-пеницилламин (купренил)*, *хлорохин*, *сульфасалазин*, *метотрексат* и другие иммунодепрессанты. Общим свойством этих ЛС является способность тормозить развитие костных эрозий и деструкцию хрящей суставов при развитии неспецифических воспалительных реакций. Они оказывают сложное не прямое влияние на воспалительный процесс, опосредованное через патогенетические факторы иммунного звена воспаления. Терапевтический эффект развивается медленно (в течение 10–12 недель) и сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены (табл. 33).

Таблица 33. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Indometacinum (Metindolum) (Б)	Таблетки (драже, капсулы) 0,025; 0,05; 0,075 Ампулы 3% раствор — 1 мл и 2 мл Свечи 0,05 и 0,1	По 1–2 таблетки (драже) 2–4 раза в сутки после еды В мышцу по 1–2 мл 1–2 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 1–2 раза в сутки
Ibuprofenum (Brufenum, Nurofenum) (Б)	Таблетки (драже) 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 Мазь (крем, гель) 5% — 20,0; 50,0	По 0,4–0,8 3 раза в сутки Для втирания в суставы

1	2	3
Diclofenac-natrium (Ortophenum, Voltarenum) (Б)	Таблетки (драже) 0,025; 0,05; 0,1 Ампулы 2.5% раствор – 3 мл Свечи 0,025; 0,05; 0,1 Мазь (крем, гель) 1% – 15,0; 20,0; 30,0; 40,0; 50,0 Свечи 0,015	По 1–2 таблетки (драже) 2–3 раза сутки после еды В мышцу по 2–3 мл 1–2 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 1–2 раза в сутки Наносить на пораженные участки 2–4 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку на ночь
Naproxenum (Naprosinum)	Таблетки 0,25; 0,5; 0,75 Свечи 0,25; 0,5	По 1/2–1 таблетке 2 раза в сутки после еды По 1 свече в прямую кишку на ночь
Meloxicamum (Movalisum)	Таблетки 0,0075; 0,015	По 1 таблетке 1 раз в сутки (во время еды)
Nimesulidum (Nize, Mesulidum)	Таблетки 0,1	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки после еды
Ketorolacum (Ketanov, Ketorolum)	Таблетки 0,005; 0,01 Ампулы 1,5%, 3% раствор – 1 мл	По 2–3 таблетки при болях после еды В мышцу (в вену) по 1 мл
«Ibucinum»	Офиц. таблетки	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки после еды

Контрольные вопросы и задания

1. В чем заключается механизм действия стероидных и нестероидных противовоспалительных средств? Каково их влияние на ферменты?

2. Что такое циклооксигеназа (ЦОГ)? Каково ее влияние на развитие воспалительного процесса? Перечислите типы ЦОГ.

3. Дайте классификацию НПВС (неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ).

4. Перечислите показания к применению противовоспалительных средств, их нежелательные побочные эффекты и меры профилактики.

Тесты для закрепления материала

1. Противовоспалительный эффект НПВС определяется:

- а) блокадой фосфолипазы;
- б) блокадой циклооксигеназы;
- в) усилением синтеза простагландинов;
- г) угнетением синтеза простагландинов.

2. Индометацин обладает следующими видами действия:

- а) противовоспалительным;
- б) противомикробным;
- в) противоревматическим;
- г) гипотензивным.

3. Противовоспалительное действие глюкокортикоидов обусловлено:

- а) блокадой циклооксигеназы;
- б) увеличением проницаемости капилляров;
- в) блокадой фосфолипазы.

4. В механизме обезболивающего действия НПВС играют роль следующие моменты:

- а) уменьшение чувствительности болевых рецепторов;
- б) нарушение проводимости болевых импульсов в ЦНС;
- в) угнетение активности болевых центров коры.

5. К НПВС относятся:

- а) димедрол;
- б) преднизолон;
- в) ибупрофен;
- г) напроксен.

6. Отметить селективные ингибиторы ЦОГ-2:

- а) индометацин;
- б) напроксен;
- в) нимесулид;
- г) целекоксиб.

7. Гастротоксичность НПВС обусловлена:

- а) усилением выработки гастрина;
- б) угнетением синтеза гастропротекторных простагландинов;
- в) прямым раздражающим действием на слизистую оболочку желудка;
- г) угнетением активности ЦОГ-1.

8. Отметить ненаркотические анальгетики:

- а) морфин;
- б) метамизол-натрий;
- в) промедол;
- г) фентанил;
- д) парацетамол.

9. Указать признаки, характерные для ненаркотических анальгетиков:

- а) устраняют боль любого происхождения;
- б) обладают противовоспалительным действием;
- в) уменьшают объем легочной вентиляции;
- г) вызывают лекарственную зависимость.

10. Отметить нежелательные побочные эффекты, характерные для салицилатов:

- а) нарушение слуха;
- б) аллергические реакции;
- в) отеки;
- г) язвы ЖКТ;
- д) угнетение дыхания.

Глава 10. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

Иммунная система, наряду с другими системами (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.), обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гомеостаза). Компонентами иммунной системы являются:

- специальные клетки-иммуноциты (лейкоциты, лимфоциты, макрофаги);
- молекулы (иммуноглобулины);
- цитокины (интерлейкины, интерфероны).

Таким образом, иммунная система сложна, и выключение или отклонение от нормы какого-либо звена приводит к ее дисфункции.

Иммунотерапия как способ воздействия на систему иммунитета с целью устранения иммунопатологии или профилактики иммунных заболеваний может носить специфический и неспецифический характер.

Специфическая иммунотерапия обеспечивает формирование иммунного ответа только на конкретные антигены и проводится с помощью активной или пассивной иммунизации (вакцины, сыворотки, иммуноглобулины, интерфероны).

При *неспецифической иммунотерапии* применяют ЛС, влияющие на различные звенья иммунной системы:

- иммуностимуляторы, активизирующие клеточный и гуморальный иммунитет;
- иммуномодуляторы, регулирующие деятельность различных факторов иммунной системы, при этом одни звенья они могут угнетать, а другие стимулировать;
- иммунокорректоры, исправляющие дефекты функционирования иммунной системы;
- иммунодепрессанты, подавляющие ответ иммунной системы, иммунологические реакции.

Средства для лечения гипериммунных состояний (противоаллергические средства)

Противоаллергические средства классифицируют следующим образом:

1) антигистаминные средства: а) 1-е поколение (*дифенгидрамин, прометазин, хлоропирамин, клемастин, мебгидролин, хифенадин*); б) 2-е поколение (*терфенадин, астемизол, лоратадин, цетиризин, эбастин*); в) 3-е поколение (*фексофенадин, дезлоратадин*);

2) стабилизаторы мембраны тучных клеток (*кромогликат-натрий, недокромил-натрий, кетотифен*).

Аллергия – патологический процесс, который является следствием гиперсенсibilизации (повышенной чувствительности) организма к различным веществам и проявлениям гипериммунной реакции.

Различают два типа реакций гиперчувствительности: немедленные и замедленные. Основными участниками аллергических реакций являются лейкоциты (Т- и В-лимфоциты, моноциты – макрофаги, гранулоциты), система комплемента, а также другие клетки и гуморальные факторы.

Аллергические реакции немедленного типа связаны с гуморальным иммунитетом, проявляются через несколько минут или часов: бронхоспазм, ринит, конъюнктивит, крапивница, анафилактический шок, сывороточная болезнь, отек Квинке и др. (рис. 46).

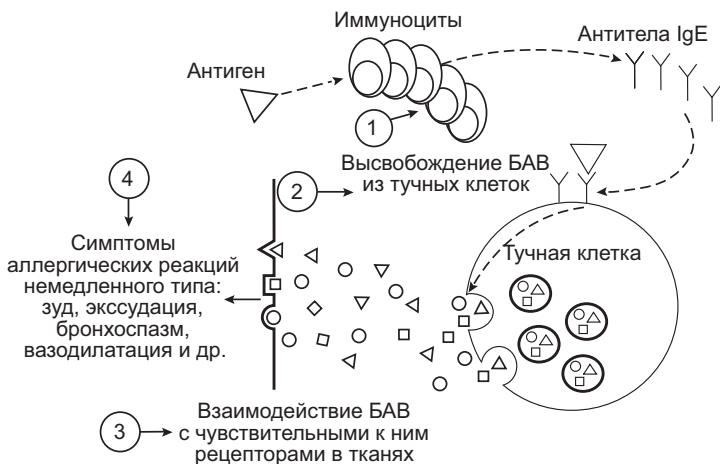


Рис. 46. Схема развития аллергической реакции немедленного типа (1–4)

Аллергические реакции замедленного типа формируются медленно (1–2 суток и более), они связаны с клеточным иммунитетом и зависят от наличия сенсibilизированных Т-лимфоцитов. К ним относятся туберкулиновая реакция, контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, бактериальная аллергия, аутоиммунные поражения и другие заболевания.

Гипериммунные реакции немедленного (анафилактического) типа вызываются антигенами и представляют собой патологически измененную форму гуморального иммунного ответа. В качестве антигена могут выступать различные вещества (аллергены). В результате контакта антигена с сенсibilизированными лимфоцитами в крови появляются антитела (иммуноглобулин Е), обезвреживающие антигены. Иммуноглобулин Е обладает особым сродством к тучным клеткам и фиксируется на их поверхности, при этом они становятся сенсibilизированными. Тучные клетки находятся практически во всех тканях организма. Их называют так из-за большого количества гранул, в которых депонируются гистамин, серотонин, простагландины и другие БАВ. В наибольшем количестве тучные клетки обнаруживаются в соединительной ткани легких, кожи, миндалин, слизистой носоглотки, кишечнике. При повторном поступлении антигенов в организм происходит их взаимодействие с антителами на поверхности тучных клеток. Тучные клетки при этом разрушаются, из них высвобождается гиста-

мин. Он взаимодействует со специфическими H_1 - и H_2 -гистаминовыми рецепторами, которые контролируют различные функции организма. H_1 -гистаминовые рецепторы располагаются в гладкой мускулатуре бронхов, кишечника, матки, мелких сосудах, ЦНС. При взаимодействии с ними гистамина повышается тонус и возникает спазм органов, возрастает проницаемость сосудов, возникает отек ткани, т.е. развивается аллергическая реакция немедленного типа.

H_2 -гистаминовые рецепторы расположены в слизистой желудка, сердце, сосудах, тучных клетках. При взаимодействии с ними гистамина усиливается секреция желудочного сока, расширяются сосуды, возникает тахикардия и др.

Аллергическая реакция замедленного типа опосредуется Т-лимфоцитами. Первоначально попавший в ткань антиген захватывается макрофагом и представляется Т-лимфоциту. Последний приобретает на своей поверхности рецептор для антигена. Образуется антигенспецифический клон Т-лимфоцитов. Посредством своих специфических рецепторов Т-лимфоциты связывают антиген, который вызывает их пролиферацию и выделение лимфокинов, повреждающих ткани. Все лимфокины способствуют накоплению лейкоцитов в очаге реакции, формированию воспаления (рис. 47).

При аллергии замедленного типа применяются две группы ЛС: иммунодепрессанты и противовоспалительные средства, уменьшающие повреждения тканей.

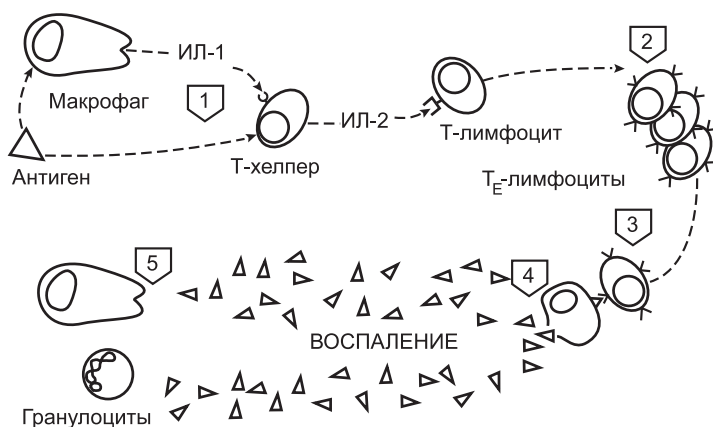


Рис. 47. Схема развития аллергической реакции замедленного типа (1–5)

Лечение аллергических заболеваний следует начинать с выяснения природы аллергена и устранения контакта с ним. Если вследствие тех или иных причин не удастся избежать воздействия аллергена, то прибегают к использованию противоаллергических ЛС (рис. 48).

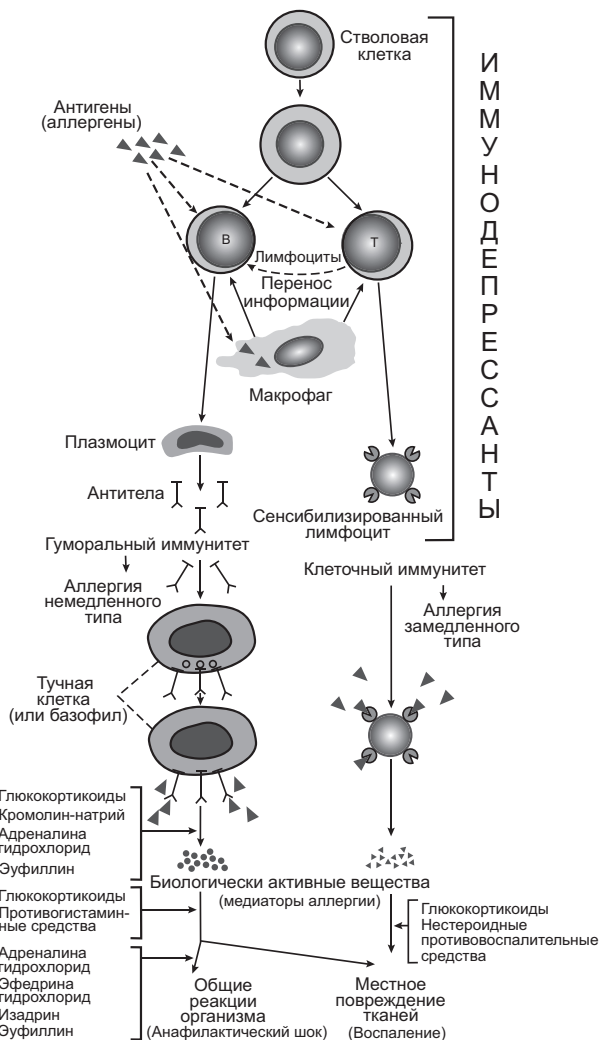


Рис. 48. Основная направленность действия веществ, применяемых при аллергических реакциях

Для лечения таких состояний используются:

- а) глюкокортикоиды;
- б) блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов;
- в) стабилизаторы мембран тучных клеток;
- г) функциональные антагонисты медиаторов аллергии.

Глюкокортикоиды. Препараты глюкокортикоидов влияют на все этапы аллергии. Они подавляют образование иммунных клеток (лимфоцитов, плазмочитов) и уменьшают продукцию антител, предупреждают разрушение тучных клеток, оказывают действие, противоположное медиаторам аллергии (см. «Гормональные лекарственные средства коры надпочечников»).

Их применяют при бронхиальной астме, сенной лихорадке, в дерматологии (экзема, псориаз, дерматит и др.), при анафилактическом шоке и других аллергических реакциях.

Блокаторы гистаминовых рецепторов. Выделяют H_1 - и H_2 -антигистаминные средства, способные блокировать тот или иной вид рецепторов и выключать соответствующие реакции. Избирательность действия ЛС на гистаминные рецепторы довольно велика.

Сам гистамин почти не используется в медицинской практике, его применяют только в диагностических целях при исследовании состояния секреторной функции желудка. Напротив, антагонисты гистамина, блокирующие H_1 - и H_2 -гистаминовые рецепторы, применяются очень часто (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов — *циметидин*, *ранитидин*, *фамотидин* и др.) (см. «Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения»).

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов конкурентно ингибируют рецепторы гистамина и обладают разнообразными фармакологическими эффектами: антигистаминовым, седативно-снотворным, холинолитическим, противорвотным, местноанестезирующим и др. ЛС предупреждают и снимают бронхоспазм, стабилизируют проницаемость сосудистой стенки, снимают зуд, устраняют спазмы кишечника и матки, вызванные гистамином.

Эти средства применяют при крапивнице, аллергических ринитах, поллинозах, кожном зуде, аллергической сыпи, нейродермите, дерматите, экземе, как составной элемент комплексного лечения бронхиальной астмы, анафилактического шока, отека легких, а ЛС 1-го поколения — при затруднении засыпания, для премедикации перед наркозом, для потенциро-

вания действия неопиоидных анальгетиков (*анальгина* и др.), при болевом синдроме.

Нежелательные побочные эффекты блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов связаны с их М-холинолитическими свойствами (сухость во рту, запоры и затруднение мочеотделения, тахикардия, повышение внутриглазного давления и нарушение зрения) или снотворным действием (сонливость, ухудшение внимания и работоспособности). Поэтому людям, профессия которых требует непрерывного внимания и быстрой реакции (водители, операторы, летчики и др.), амбулаторное лечение этими препаратами противопоказано. Это касается ЛС 1-го поколения, являющихся неселективными и влияющих на разные рецепторы. Все ЛС этой группы противопоказаны при беременности, многие из них с осторожностью следует назначать при глаукоме и язвенной болезни, заболеваниях почек и печени.

Выделяется три поколения антигистаминных средств.

ЛС 1-го поколения являются липофильными, проникают через ГЭБ; помимо влияния на рецепторы гистамина они могут блокировать М-холинорецепторы, α -адренорецепторы, серотониновые рецепторы и проявляют следующие эффекты: седативно-снотворный, холинолитический, противорвотный и противорвотный. При длительном приеме (2–3 недели) снижается антигистаминовая активность (тахифилаксия). Имеются лекарственные формы для инъекций.

ЛС 2-го поколения проявляют избирательное действие на H_1 -рецепторы, антигистаминное действие более выражено, не оказывают седативного эффекта (являются гидрофильными и плохо проникают через ГЭБ), не обладают холинолитической, адреноблокирующей активностью, не влияют на серотониновые рецепторы. Длительность действия — 12–24 ч. При длительном применении отсутствует тахифилаксия. Способны блокировать калиевые каналы сердечной мышцы и вызывать нарушения сердечного ритма. Имеются лекарственные формы для местного применения.

ЛС 3-го поколения являются активными метаболитами антигистаминных средств 1-го и 2-го поколений, не проникают через ГЭБ. Длительность действия — 12–24 ч. Сравнительная характеристика антигистаминных средств представлена в табл. 34.

Таблица 34. Сравнительная характеристика антигистаминных средств

Название ЛС	Антигистаминовая активность		Седативный эффект	М-холинолитическая активность
	Сила действия	Длительность действия, ч		
<i>Лекарственные средства 1-го поколения</i>				
Дифенгидрамин	++	3–5	++	++
Прометазин	+++	6–8	+++	+++
Хлоропирамин	+++	4–6	+	+
Клемастин	+++	8–12	+	+
Мебгидролин	+	24	–	–
Хифенадин	++	4–6	–	–
<i>Лекарственные средства 2-го поколения</i>				
Терфенадин	+++	12	–	–
Астемизол	+++	24	–	–
Лоратадин	+++	24	–	–
Цетиризин	+++	24	–	–
Эбастин	+++	24	–	–
<i>Лекарственные средства 3-го поколения</i>				
Фексофенадин	+++	12	–	–
Дезлоратадин	+++	24	–	–

Примечания. «+++» – сильно выражено; «++» – умеренно выражено; «+» – слабо выражено; «–» – не выражено.

Антигистаминные ЛС 1-го поколения. *Дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол, дифекол)* – один из основных представителей антигистаминных средств, блокирующих H_1 -рецепторы, оказывает сильное седативное и снотворное действие. Применяют внутрь, внутримышечно, иногда внутривенно, местно на кожу и слизистые оболочки, ректально. Под кожу не вводят из-за раздражающего действия. Длительность действия – 3–5 ч.

Прометазина гидрохлорид (дипразин, пипольфен) является производным фенотиазина. Проявляет сильную антигистаминную активность, оказывает выраженное влияние на ЦНС, обладает сильным седативным действием, усиливает действие наркотических, снотворных, анальгезирующих и местноанестезирующих средств. Назначают внутрь (после еды), внутримышечно, внутривенно, но не подкожно. Длительность действия – 6–8 ч.

Клемастина фумарат (тавегил) по фармакологическим свойствам сходен с димедролом, но более активен. Длительность действия — 8–12 ч. Оказывает умеренный седативный эффект.

Диметинден (фенистил) обладает седативным, антигистаминным, холиноблокирующим эффектами. Длительность действия — 12 ч. Применяют внутрь и местно. Нежелательные побочные эффекты возникают редко.

Хлоропирамин (супрастин, субрестин) похож по действию на дипразин. Длительность действия — 4–6 ч.

Квифенадин (фенкарол) обладает высокой антигистаминовой активностью. Практически не оказывает седативного и снотворного действия, не обладает холинолитической активностью. Не оказывает раздражающего действия. Применяют внутрь после еды.

Мебгидролин (диазолин) является ЛС без седативного и снотворного эффектов. Обладает умеренной антигистаминовой активностью. Длительность действия — до 24 ч. Применяют при различных аллергических заболеваниях, когда угнетение ЦНС нежелательно. Назначают внутрь после еды.

Антигистаминные ЛС 2-го поколения. Противоаллергические средства 2-го поколения — *терфенадин (трексил), лоратадин (klarитин, эролин, кларистин, кларисенс), астемизол (гисманал, гисталонг), цетиризин (зиртек, парлазин, теларикс, аллеркапс), эбастин (кестин)* — являются эффективными продолжительно действующими ЛС, применяются чаще всего 1 раз в день. Иногда возможны аритмии.

Антигистаминные ЛС 3-го поколения. Противоаллергические средства 3-го поколения — *фексофенадин (телфаст, фексомакс, алтива), дезлоратадин (эриус)* — длительно действующие высокоэффективные ЛС без выраженных побочных эффектов. Противопоказаны детям до 12 лет.

Стабилизаторы мембраны тучных клеток. Блокируют поступление в тучные клетки ионов кальция и стабилизируют мембрану тучных клеток и их гранул, в результате чего тормозится процесс дегрануляции и выброс медиатора аллергии (рис. 49).

Кромогликат натрия (интал, ифирал, кромолин-натрий, кропоз, ломузол) урежает и облегчает приступы бронхиальной астмы. Является ЛС 1-го поколения кромонов. Его применяют для лечения бронхиальной астмы (но не для купирования приступа) ингаляционным способом с помощью ингалятора типа «Спинхалер». Ингалятор заряжается специальной капсулой,

содержащей 20 мг тонкодисперсного порошка (на одну ингаляцию). Выпускается также в виде аэрозоля. Эффект проявляется не сразу, а только в течение нескольких недель регулярного применения. ЛС хорошо переносится больными, хотя может вызвать кашель и кратковременный бронхоспазм. Кромолин-натрий применяют также для лечения аллергических ринитов (назальный спрей), конъюнктивитов (глазные капли).

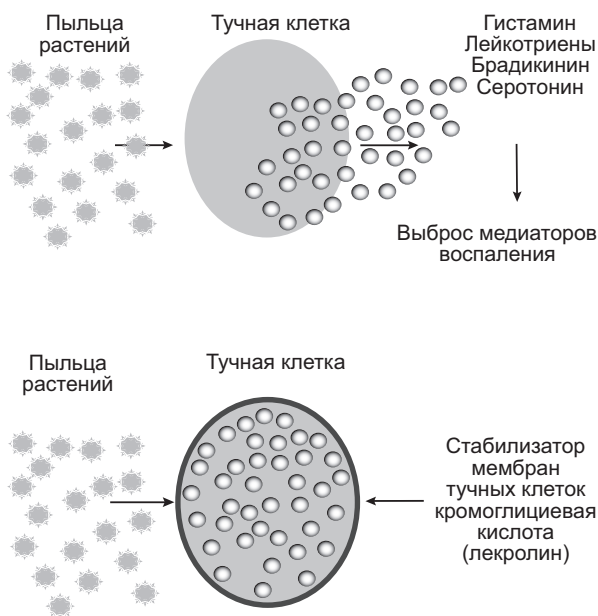


Рис. 49. Механизм действия стабилизаторов мембраны тучных клеток

Ко 2-му поколению кромонов относится *недокромил-натрий* (*тайлед*). ЛС ингибирует высвобождение гистамина, простагландинов, лейкотриенов из тучных клеток и других БАВ, участвующих в воспалительной реакции бронхов.

Длительное непрерывное применение тайледа уменьшает гиперреактивность бронхов, интенсивность и частоту возникновения приступов удушья, улучшает дыхательную функцию. Применяют при бронхиальной астме, астматическом бронхите и других заболеваниях дыхательных путей. Эффект развивается к концу 1-й недели приема.

Кетотифен (задитен, кетасма) тормозит выброс из тучных клеток медиаторов аллергии и оказывает блокирующее действие на H_1 -гистаминовые рецепторы. ЛС хорошо всасывается из ЖКТ и проникает во все ткани назначают внутрь. Применяют для предупреждения приступов бронхиальной астмы, при аллергических ринитах, конъюнктивитах, дерматитах и др. Стойкий эффект наступает через 10–12 недель ежедневного приема. Переносится хорошо, иногда наблюдается сонливость из-за угнетения ЦНС.

Функциональные антагонисты медиаторов аллергии. Активируют физиологическую реакцию, противоположную той, которая вызывается этими медиаторами. Показания к выбору того или иного средства определяются характером аллергической реакции. Так, при спазмах ЖКТ применяют М-холиноблокаторы (*атропин* и др.) и спазмолитики миотропного действия (*но-шпа* и др.); при бронхиальной астме – β -адреномиметики (*сальбутамол* и др.), спазмолитические средства (*аминофиллин* и др.), М-холиноблокаторы (*атровент*); при аллергическом рините местно в виде капель и мазей применяют α -адреномиметики (*галазолин* и др.). Они оказывают лишь временный симптоматический эффект.

Наиболее опасное проявление аллергической реакции немедленного типа – *анафилактический шок* (бронхоспазм, падение давления, асфиксия и смерть). Большинство шоков обусловлено введением ЛС – вакцин, сывороток, антибиотиков, плазмозамещающих жидкостей.

Средством экстренной помощи считается *эпинефрин* (по 0,3–0,5 мл 0,1% раствора под кожу (или в мышцу) с интервалами в 10–15 мин, затем вводят глюкокортикоиды (*преднизолон* до 100 мг и др.). При бронхоспазме – *раствор аминофиллина*. Проводят инфузию 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида (табл. 35).

Таблица 35. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Diphenhydramini hydrochloridum (Dimedrolum) (Б)	Таблетки 0,02; 0,05; 0,025 Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1/2–1 таблетке 1–4 раза в сутки В мышцу 1–5 мл В вену капельно на растворе глюкозы

1	2	3
Promethazini hydrochloridum (Diprazinum, Pipolphenum) (Б)	Таблетки (драже) 0,025; 0,05 Ампулы 2,5% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки после еды В мышцу 1–2 мл
Chloropyraminum (Suprastinum) (Б)	Таблетки 0,025 Ампулы 2% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки В мышцу (в вену) по 1–2 мл
Clemastini fumaras (Tavegylum) (Б)	Таблетки 0,001; 0,002 Ампулы 0,1% раствор – 2 мл	По 1 таблетке 2 раза в сутки В мышцу (в вену) по 1–2 мл
Mebhydrolinum (Diazolinum) (Б)	Драже 0,05; 0,1	По 1–2 драже 1–2 раза в сутки после еды
Quifenadinum (Phencarolum) (Б)	Таблетки 0,025; 0,05	По 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки после еды
Astemizolum (Hismanalum) (Б)	Таблетки 0,005; 0,01	По 1 таблетке 1 раз в сутки
Loratadinum (Claritinum)	Таблетки 0,01 Сироп 0,1% – 100 мл, 120 мл	По 1 таблетке 1 раз в день По 1 чайной ложке 1 раз в день
Sodium-cromoglicatum (Cromolynum-natrium, Intalum)	Капсулы 0,02; 0,1 Аэрозоль 100; 200; 400 доз Флаконы 2% раствор – 5 мл, 10 мл	Ингаляционно по 1–2 капсулы 3–4 раза в сутки Ингаляционно По 1–2 капли в полость конъюнктивы 4 раза в сутки
Nedocromilum-sodium (Tiladum)	Аэрозоль 56; 112 доз	Ингаляционно 2 раза в сутки
Ketotifenum (Zaditenum, Ketasma) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,001; 0,002	По 1 таблетке (капсуле) 1–2 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Как развивается аллергическая реакция немедленного типа? Какова роль гистамина?
2. В чем заключается механизм действия и классификация противоаллергических средств?

3. Как действуют противоаллергические средства прямого и непрямого действия?

4. Чем отличаются антигистаминные средства 1-го и 2-го поколений? Какие ЛС к ним относятся?

5. Перечислите показания к применению антигистаминных средств, глюкокортикоидов.

6. Перечислите основные нежелательные побочные эффекты противоаллергических средств.

7. Каков принцип купирования анафилактического шока?

Тесты для закрепления материала

1. Дифенгидрамин:

- а) блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы;
- б) применяется при крапивнице;
- в) возбуждает ЦНС;
- г) повышает секрецию кислоты в желудке;
- д) оказывает седативный эффект.

2. При аллергических реакциях целесообразно:

- а) затормозить реакцию антиген – антитело;
- б) нарушить выход гистамина из тучных клеток;
- в) перевести острое воспаление в аллергию замедленного типа;
- г) уменьшить образование антител;
- д) стимулировать H_2 -гистаминовые рецепторы.

3. Антиаллергическое действие оказывают:

- а) кеторолак;
- б) дексаметазон;
- в) астемизол;
- г) анальгин.

4. Астемизол назначают при:

- а) крапивнице;
- б) сенной лихорадке;
- в) аллергическом рините;
- г) депрессиях;
- д) стенокардии.

5. Указать антигистаминные средства непрямого действия:

- а) димедрол;
- б) лоратадин;
- в) интал;
- г) кетотифен.

Средства, применяемые при гипоиммунных состояниях

Препараты этой группы классифицируют следующим образом:

1) ЛС бактерий и грибов (*продигиозан, пирогенал, имудон, бронхомунал, ИПС-19, рибомунил*);

2) ЛС тимуса (*тималин, Т-активин, вилозен, тимостимулин, тимоген*);

3) синтетические ЛС (*левамизол, бендазол, полиоксидоний, ликопид, метилурацил, лейкоген*);

4) растительные ЛС (*настойка эхинацеи, иммунал, иммуни-тал, стимунал, эстифан, тримунал, фитонсол*);

5) ЛС заместительной терапии (*реаферон, бетаферон, вифе-рон, интрон, кинферон, ронколейкин, иммуноглобулин G*).

Варианты дефицита и дисфункции иммунной системы многочисленны. Они являются показаниями для лечения иммуно-стимулирующими и иммуномодулирующими средствами.

Иммуностимуляторы и иммуномодуляторы применяют при затяжных инфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваниях, вялотекущих регенеративных процессах (ожоги, трофические язвы, тяжелые травмы), после химиотерапии у онкобольных, рассеянном склерозе, псориазе и др.

Среди них выделяют несколько групп:

Лекарственные средства бактерий и грибов. *Продигиозан* и *пирогенал* являются очищенными полисахаридами бактериальных мембран, усиливают неспецифическую резистентность организма, стимулируют Т-систему иммунитета и образование интерферонов.

Имудон, бронхомунал, ИПС-19 – лиофилизированные лизаты бактерий. *Рибомунил* – смесь титрованных рибосом и протеогликанов мембран бактерий. Стимулируют функцию Т- и В-лимфоцитов, продукцию иммуноглобулинов, активизируют фагоцитоз. Применяют при хронических инфекционных заболеваниях, для коррекции воспалительных процессов с затяжным течением, вялозаживающих ранах, лучевой терапии.

Лекарственные средства тимуса (вилочковой железы). Тимус, являясь центральным органом иммунной системы, вырабатывает несколько пептидных гормонов, которые обеспечивают созревание лимфоцитов и регуляцию разных стадий иммунного ответа. Из тимуса крупного рогатого скота получено ряд ЛС, содержащих комплексы тимических гормонов, – *тималин, Т-активин, вилозен, тимостимулин, тимоген* и др. При их применении активизируются клеточный и Т-зависимый гуморальный иммунитет, фагоцитоз, продукция цитокинов, процессы регенерации тканей и кроветворения.

ЛС тимуса назначают при первичных и вторичных иммунодефицитах в периоды их обострений, гнойных процессах, аутоиммунных заболеваниях, новообразованиях, хронических инфекциях, трофических язвах, пролежнях, ожогах и др.

Вилозен применяется местно при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей.

Синтетические лекарственные средства. *Левамизол (декарис)* обладает иммуностимулирующим действием, стимулирует систему клеточного и гуморального иммунитета, повышает фагоцитарную активность макрофагов, выработку Т-лимфоцитов, интерферонов и интерлейкинов. Его используют при системной красной волчанке, опухолях, хронических инфекциях.

Бендазол (дибазол) активизирует неспецифическую резистентность организма, повышая фагоцитарную активность макрофагов, увеличивая синтез антител, интерферонов и других факторов. Действие препарата развивается медленно, поэтому его используют для профилактики инфекционных заболеваний (гриппа и других ОРВИ в период эпидемий).

Метилурацил, пентоксил, натрия нуклеинат — стимуляторы лейкопоэза. Применяют при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания.

Ликопид — синтетический аналог фрагмента пептидогликана клеточной стенки бактерий; стимулирует синтез интерлейкинов. Показан при псориазе, аутоиммунных заболеваниях.

Полиоксидоний — синтетическое ЛС, активизирует фагоцитирующие клетки, клетки-киллеры, продукцию цитокинов, антител. Назначают внутримышечно и внутривенно при иммунодефицитных состояниях, связанных с вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями.

Иммунофан представляет собой синтетический гексапептид, обладающий иммуномодулирующей активностью. Применяют при хронических инфекционных заболеваниях, в комплексной терапии ВИЧ-инфекции и др.

Лекарственные средства растительного происхождения. ЛС эхинацеи пурпурной — *иммунал, иммунитал (сок из травы), эхинацин (жидкий экстракт), эстифан (сухой экстракт корней эхинацеи)* — являются стимуляторами неспецифического иммунитета, активизируют костно-мозговое кроветворение, фагоцитоз, обладают противовирусным и противоопухолевым действием.

Имуностимулирующим действием обладают ЛС корня солодки (сироп), микроводоросли спирулины (*фитосплат* и др.), растительные адаптогены — ЛС женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой, аралии, алоэ, шиповника, чеснока. Они

активизируют преимущественно клеточный иммунитет, способствуют высвобождению интерферонов, повышают неспецифическую резистентность организма. Применяют для профилактики и лечения (в составе комбинированной терапии) простудных заболеваний: гриппа, инфекционно-воспалительных процессов и т.п. Выпускаются комбинированные таблетки, содержащие экстракты растений: «Фитонсол» — солодка + женьшень, «Эхингин» — эхинацея + солодка, «Тримунал» — эхинацея + женьшень + солодка.

Лекарственные средства заместительной иммунотерапии. Их получают из крови, плазмы сыворотки крови человека или других биологических источников. Эти средства возмещают недостаток факторов системы иммунитета.

Среди них выделяются ЛС иммуноглобулинов, интерферонов, интерлейкинов.

Иммуноглобулин G человеческого нормальный содержит белки плазмы человека, антитела против широкого диапазона часто встречающихся инфекционных заболеваний. Применяют для создания краткосрочного пассивного иммунитета к большому числу вирусных и бактериальных инфекций, иммунодефицитных состояниях, недостаточности антител. Возможно развитие аллергических реакций.

Интерфероны подразделяются на *природные* (1-е поколение), получаемые из донорской крови, и *рекомбинантные*, полученные методом генной инженерии (2-е поколение).

Из 1-го поколения используют интерфероны: *человеческий лейко- и лимфоцитарный α , β и γ -интерфероны*. Их применяют при вирусных заболеваниях, опухолях (см. «Противовирусные средства»).

γ -интерферон (имукин) вырабатывается Т-лимфоцитами и оказывает многогранное модулирующее влияние на иммунную систему: повышает фагоцитоз, модулирует антителообразование, усиливает действие Т-киллеров на инфицированные, поврежденные и опухолевые клетки и др. Применяют γ -интерферон для лечения онкологических заболеваний, коллагенозов, ревматоидного артрита, хронических вирусных, грибковых и других инфекций.

Нежелательные побочные эффекты: кратковременное повышение температуры тела, кожные сыпи.

К рекомбинантным относятся *реаферон, бетаферон, виферон, интрон, кипферон* и др. Они обладают противовирусным, иммуномодулирующим и противоопухолевым свойствами.

Из группы интерлейкинов используются рекомбинантные *беталейкин (интерлейкин-1), ронколейкин (интерлейкин-2)*.

Их применяют при врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях, для лечения злокачественных опухолей, септических состояний различной этиологии.

Нежелательные побочные эффекты: повышение температуры тела, озноб, головная боль.

Для повышения неспецифической резистентности используют различные витамины (С, А, Е и др.).

Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) применяются для подавления реакции тканевой несовместимости при пересадке органов, при некоторых аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном полиартрите, неспецифическом язвенном колите, системной красной волчанке, гепатите и др. Особенно сильным иммунодепрессивным действием обладают цитостатические ЛС — *циклофосфан, меркаптопурин, хлорбутин* и др., а также глюкокортикоиды. Их иммунодепрессивный эффект проявляется в снижении количества лимфоцитов, торможении образования иммунных комплексов, снижении уровня иммуноглобулинов, угнетении фагоцитоза (табл. 36).

Таблица 36. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Pyrogenalum	Ампулы 1 мл (100; 250; 500 и 100 МПД (минипирогенных доз)	В мышцу 1 раз в сутки до 1000 МПД
Ribomunylum	Офиц. таблетки	По 3 таблетки утром натощак
Licopidum	Таблетки 0,001; 0,01	Под язык по 1–2 таблетки 1 раз в сутки
Immunalum	Флаконы 50 мл, 100 мл	По 20 капель 3 раза в сутки после еды
Aestifanum	Таблетки 0,2	По 1–2 таблетки 3 раза в сутки после еды
Bronchomunalum	Капсулы 0,0035; 0,007	По 1 капсуле утром натощак
Betaleukinum	Ампулы 0,05; 0,5; 1,0 мг сухого порошка	Под кожу или в вену (капельно) на 0,9% растворе натрия хлорида
Reaferonum	Ампулы (флаконы) 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ, 5 000 000 МЕ сухого вещества	В мышцу (под кожу) на 0,9% растворе натрия хлорида по схеме
Viferonum	Свечи по 50 0000 МЕ	По 1 свече в прямую кишку 2 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Назовите факторы клеточного и гуморального иммунитета.
2. В чем заключается специфическая и неспецифическая иммунотерапия?
3. Чем отличаются иммуностимуляторы и иммуномодуляторы?
4. Что такое иммунодепрессанты? Какие ЛС обладают таким действием?
5. Назовите ЛС иммуностимуляторов растительного происхождения, бактерий и грибов, вилочковой железы. Перечислите их показания к применению.
6. Назовите ЛС интерферонов, интерлейкинов. Укажите их применение.

Тесты для закрепления материала

1. Антидепрессивным действием обладают:

- а) ликопид;
- б) преднизолон;
- в) циклофосфан;
- г) полиоксидоний.

2. Иммунал:

- а) ЛС эхинацеи;
- б) ЛС солодки;
- в) ЛС спирулины;
- г) ЛС женьшеня.

3. Указать ЛС тимуса:

- а) пирогенал;
- б) тималин;
- в) вилозен;
- г) ликопид.

4. Показаниями к применению иммуностимуляторов не являются:

- а) АГ;
- б) бронхит;
- в) рассеянный склероз;
- г) псориаз.

Глава 11. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Значительная часть заболеваний человека вызывается живыми возбудителями: бактериями, грибами, вирусами, простейшими, риккетсиями и др. *Противомикробные средства* предназначены для борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний человека. Они представлены тремя группами ЛС: дезинфицирующими средствами, уничтожающими возбудителей во внешней среде; антисептическими средствами, используемыми для уничтожения возбудителей на поверхности кожи и слизистых оболочек; химиотерапевтическими средствами, предназначенными для уничтожения возбудителей заболеваний внутри организма и лечения инфекционных заболеваний.

Все противомикробные средства в зависимости от концентрации и ряда других условий могут оказывать на возбудителей заболеваний бактериостатическое (нарушают внутриклеточный синтез белка и задерживают рост и размножение микроорганизмов) или бактерицидное (нарушают синтез и проницаемость клеточной мембраны микроорганизмов и вызывают их гибель) действие.

Антисептики и дезинфектанты (от греч. *anti* – против, *septicus* – гнилостный и от лат. *de* – устранение, греч. *infectio* – заражение) не обладают избирательностью противомикробного действия, в то время как химиотерапевтические средства оказывают влияние на определенные виды микроорганизмов.

Антисептические и дезинфицирующие средства

Антисептические и дезинфицирующие средства подразделяются:

1) на галогенсодержащие (*хлорамин В, хлормикс, хлоргексидина биглюконат, себидин, раствор йода спиртовой, йодиол, йодовидон*);

2) ароматического ряда (*фенол, фerezол, орасепт, ихтиол, деготь березовый, линимент Вишневского*);

3) алифатического ряда (*формальдегид, спирт этиловый, инол, септоцид, септоцид-Р*);

4) окислители (*пероксид водорода, калия перманганат, гидроперит*);

5) красители (*метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, этакридина лактат*);

6) кислоты (*кислота борная, кислота салициловая*);

7) нитрофураны (*фурацилин*);

8) детергенты (*дегмицид, роккал, хибискраб, церигель, мирамистин*);

9) соли тяжелых металлов (*серебра нитрат, протаргол, колларгол*);

10) растительные (*хлорофиллит, настойка календулы, настойка эвкалипта, ротокан*).

Эти ЛС не обладают избирательностью действия, в соответствующих концентрациях губительно влияют на большинство микроорганизмов. Их используют при лечении инфицированных ран, поражений слизистых оболочек, для обработки воды и пищи, обеззараживания медицинских инструментов, белья, выделений больного и т.п.

Антисептики должны обладать высокой активностью, низкой токсичностью, быть клинически стойкими, не должны оказывать местного раздражающего и отрицательного резорбтивного действия.

Провести резкую границу между антисептиками и дезинфектантами не всегда возможно, так как многие вещества в определенных концентрациях используют как антисептики, а в более высоких — с целью дезинфекции.

Галогенсодержащие соединения. К данной группе антисептиков относятся соединения хлора и йода.

Хлорамин Б — соединение, содержащее 25–29% активного хлора и способное его отщеплять. Оказывает антисептическое и дезодорирующее действие. Применяют 1–2% растворы для промывания ран, смачивания салфеток, тампонов; 0,25–0,5% растворы для обработки рук и дезинфекции неметаллического инструментария; 1–5% растворы для обеззараживания предметов ухода и выделений больных.

Хлоргексидина биглюконат (хибискраб, пливасепт) оказывает противомикробное действие в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов. Применяют в виде 0,02–0,05% растворов для промывания полостей тела, глаз, для обработки рук, стерилизации инструментов, 0,1% раствор — для общей дезинфекции.

При длительном наружном применении ЛС возможны зуд, сухость кожных покровов. Хлоргексидин входит в состав табле-

ток «Гексорал», «Дрилл», «Себидин», «Анти-ангин» для лечения заболеваний полости рта и гортаноглотки, вагинальных суппозиториях «Гексикон».

К хлорсодержащим ЛС относится также *хлормикс* в таблетках, используемый для обеззараживания воды, дезинфекции оборудования.

Раствор йода спиртовой (настойка йода) содержит активный йод. Широко применяется как антисептик в виде 5% растворов для обработки операционного поля, рук хирурга, краев ран. Это ЛС оказывает сильное раздражающее действие на кожу и может вызвать ожоги.

Йодоформ – органическое соединение йода, обладающее способностью отщеплять активный йод. По антисептической активности значительно уступает раствору йода. Применяется в виде присыпок и мазей для лечения инфицированных ран и язв.

Йодинол – комплекс йода с поливиниловым спиртом. В виде 1% раствора применяется для лечения ран, ожогов, гнойно-воспалительных процессов кожи, хроническом тонзиллите, гнойном отите. С этой целью используется раствор Люголя (раствор йода в водном растворе калия йодида). При применении ЛС йода возможны явления йодизма.

Йодовидон (бетадин, йокс) – комплекс йода с поливинилпирролидоном. Выпускается в виде 1% растворов и применяется для лечения инфицированных ран, ожогов.

Йодискин – 0,2% раствор йода. Применяется для обработки операционного поля, рук хирурга, дезинфекции слизистых оболочек и кожи. Содержит увлажняющие компоненты.

Соединения ароматического ряда. К этой группе ЛС относятся производные бензола.

Фенол является первым антисептиком, который был применен в хирургической практике. Его получают из продуктов перегонки каменного угля. Растворы фенола оказывают сильное бактерицидное действие в отношении вегетативных форм микроорганизмов, на споры влияют слабо. Применяют в виде 3–5% растворов для дезинфекции помещений, инструментов, белья, выделений; в виде 0,1–0,5% растворов – для консервирования лекарственных веществ, сывороток и др.

Фенол оказывает раздражающее и прижигающее действие на кожу и слизистые оболочки, легко через них всасывается и в больших дозах может вызывать токсические резорбтивные явления: головокружение, слабость, расстройство дыхания, коллапс. При попадании концентрированных растворов фенола на кожу ее следует обработать спиртом.

Фенол входит в состав ЛС «Ферезол» (для удаления бородавок, сухих мозолей, папиллом), «Орасент» (для лечения заболеваний горла).

Ихтиол получают при перегонке сланцев. Обладает антисептическим и противовоспалительным действием. Представляет собой почти черную сиропообразную жидкость со своеобразным запахом. Применяют наружно в мазях (10–30%) при заболеваниях кожи (ожоги, экзема, рожистое воспаление и др.), при артритах и других воспалительных заболеваниях.

Деготь березовый — продукт переработки коры березы. Содержит фенол, смолы и другие вещества. Оказывает дезинфицирующее, инсектицидное (вызывает гибель насекомых) и местнораздражающее действие.

Применяют наружно в виде 10–30% мазей и линиментов для лечения кожных заболеваний (экзема, лишай, чесотка и др.). Входит в состав *мази Вилькинсона* (для лечения чесотки и грибковых заболеваний) и *линимента бальзамического по А.В. Вишневскому* (для лечения ран и язв).

Соединения алифатического ряда. Из этой группы к антисептикам относятся некоторые соединения альдегидов и спиртов.

Раствор формальдегида (формалин) содержит 36,5–37,5% формальдегида. Оказывает сильное бактерицидное действие на вегетативные формы микроорганизмов и споры. Применяют в виде 0,5–1% раствора для мытья рук, обмывания кожи при повышенной потливости, для дезинфекции белья, посуды, металлического и неметаллического инструментария.

При местном действии на кожу и слизистые оболочки раствор формальдегида дегидратирует ткани и оказывает дубящий эффект, вызывает уплотнение кожи.

Спирт этиловый обладает выраженными противомикробными свойствами. Его применяют для дезинфекции инструментов, обработки рук хирурга, операционного поля. Противомикробная активность спирта этилового повышается с увеличением его концентрации. Однако для обеззараживания кожи лучше пользоваться 70% спиртом этиловым, который проникает в более глубокие слои эпидермиса, 95% спирт этиловый обладает вяжущим действием. Применяют для лечения ожогов.

Полиспиртовые антисептики (*инол, септоцид, септоцид-Р*) содержат этиловый, пропиловый, изопропиловый спирты. Применяют для обработки рук, операционного поля. В состав пастилок для рассасывания «*Астрасент*», «*Ринза Лорсент*», «*Аджисент*» входит 2-, 4-дихлорбензиловый спирт.

Окислители. К данной группе антисептиков относятся вещества, которые разлагаясь, выделяют молекулярный или атомарный кислород. Благодаря этому они способны окислять белки протоплазмы микробных клеток, вызывая гибель микроорганизмов.

Раствор перексида водорода (пергидроль) содержит 27,5–31% пероксида водорода. Применяют для полосканий и смазываний слизистых оболочек при воспалительных заболеваниях (стоматитах, ангине), для лечения гнойных ран.

Раствор пероксида водорода, содержащий 2,7–3,3% пероксида водорода, применяют в качестве дезинфицирующего и дезодорирующего (от лат. *de* – устранение, *odor* – запах) средства для промываний и полосканий при стоматите, ангине, гинекологических заболеваниях, гнойных ранах и др. При нанесении растворов пероксида водорода на кожу, слизистые оболочки, раневую поверхность под влиянием фермента каталазы пероксид водорода разлагается с образованием молекулярного кислорода, который, выделяясь в виде пузырьков, способствует механическому очищению ран, язв, полостей от инфекции и гноя. Кроме того, пероксид водорода способствует остановке кровотечений.

Используют также таблетки «*Гидроперит*» – комплексное соединение пероксида водорода с мочевиной. Применяют в качестве антисептического, депигментирующего средства.

Калия перманганат оказывает более выраженное противомикробное действие за счет отщепления атомарного кислорода. Кроме того, растворы калия перманганата обладают дезодорирующими, вяжущими и прижигающими свойствами. В качестве антисептика используют 0,01–0,1% растворы для полоскания горла, промывания ран, спринцевания в гинекологической и урологической практике; для смазывания язвенных и ожоговых поверхностей применяют 2–5% растворы; для промывания желудка при отравлениях морфином, фосфором и другими веществами – 0,05% раствор калия перманганата.

Красители. Красители являются лекарственными препаратами с относительно невысокой токсичностью для человека, что позволяет в ряде случаев назначить их внутрь. В белковой среде (гной, кровь) противомикробное действие красителей резко ослабевает.

Бриллиантовый зеленый является наиболее активным антисептиком из числа красителей. Применяют наружно в виде 1–2% спиртового или водного растворов для обработки ссадин, царапин, при пиодермиях (гнойничковые заболевания кожи), блефаритах (воспаление век) и других поражениях кожи. Входит в состав *жидкости Новикова*.

Метиленовый синий – менее активное ЛС по сравнению с бриллиантовым зеленым. Используют наружно в виде 1–3% спиртовых растворов при ожогах и гнойничковых заболеваниях кожи. При отравлениях некоторыми ядами (синильная кислота, сероводород, нитриты) растворы метиленового синего вводят в вену. Его действие основано на способности переводить гемоглобин крови в метгемоглобин, который связывает цианиды.

Этакридина лактат в виде растворов, присыпок, мазей используют в дерматологии, офтальмологии, урологии, хирургии, гинекологии для обработки и лечения гнойных ран, промывания полостей, слизистых оболочек рта, зева, носа. Входит в состав *мази Конькова*.

Кислоты. Многие кислоты оказывают противомикробное действие путем гидролиза белков протоплазмы микроорганизмов. Однако большинство их невозможно использовать в качестве антисептиков из-за выраженного раздражающего действия. Поэтому лишь некоторые кислоты, оказывающие слабое раздражающее действие на ткани, применяются как антисептики.

Кислота борная обладает противомикробной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, в том числе к синегнойной палочке. Применяют 2–4% водные растворы для орошения ран и гнойных полостей, полоскания ротовой полости, промывания глаз, в виде 5–10% мази и присыпок при воспалительных заболеваниях кожи.

Раствор борной кислоты спиртовой 3% применяют как антисептическое средство в виде ушных капель при отитах.

Кислота салициловая оказывает противомикробное, отвлекающее, раздражающее и кератолитическое действие. Применяют при кожных заболеваниях и для обработки инфицированных ран в виде присыпок (2–5%), мазей, паст и спиртовых растворов (1–10%). Входит в состав *пасты Лассара*, *пасты Теймурова*, *мозольного пластыря*, *персалана* и др.

Нитрофураны. Антисептики, относящиеся к производным нитрофурана, характеризуются высокой противомикробной активностью и относительно малой токсичностью для человека.

Фурацилин обладает широким спектром действия. Наружно фурацилин применяют в виде растворов в разведении 1:5000 для лечения гнойных ран, язв, ожогов, пролежней; для промывания полостей тела при гнойно-воспалительных процессах в них; для полоскания рта и горла при стоматитах, ангине; при конъюнктивитах в виде глазных капель и многих других заболеваний. Внутрь иногда назначают при бактериальной дизентерии. Входит в состав ЛС «*Фурапласт*» для обработки ссадин, царапин, порезов и других мягких травм кожи.

Детергенты. Представляют собой поверхностно-активные вещества, которые способны изменять поверхностное натяжение воды, тем самым способствуя очищению кожи и различных предметов от жира, инородных частиц, микроорганизмов, т.е. обладают моющими свойствами. Кроме этого, они изменяют проницаемость клеточных мембран микроорганизмов, нарушают транспорт веществ через оболочку микробной клетки.

Дегмицид, роккал, хибискраб, церигель применяют для обработки рук хирурга, операционного поля, дезинфекции хирургического инструментария и др.

Мирамистин (септомирин) – антисептик группы катионных детергентов. Применяют в виде 0,01% раствора для лечения ран, ожогов, остеомиелита, воспалительных заболеваний женских половых органов, уретритов, простатитов, хламидиоза, грибковых поражений кожи.

Соли тяжелых металлов. Механизм противомикробного действия солей тяжелых металлов в низких концентрациях связан с блокированием сульфгидрильных групп ферментов микроорганизмов.

Соли тяжелых металлов оказывают также местное действие на ткани (вяжущее, раздражающее, прижигающее). Оно зависит от способности ионов металлов при взаимодействии с белками образовывать альбуминаты. Если происходит коагуляция белков тканей в самых поверхностных слоях ткани, ткань уплотняется, образуется пленка (вяжущее действие). При более глубоком проникновении вещества происходит раздражение клеток и нервных окончаний. Если свертывание белков

охватывает большое число клеток и вызывает их гибель (некроз), то проявляется необратимое прижигающее действие.

Сила противомикробного и местного действия возрастает при увеличении концентрации ЛС, длительности действия и степени его диссоциации. Сила их противомикробного действия значительно уменьшается в присутствии гноя и крови, так как соли тяжелых металлов реагируют со всеми белками, независимо от природы.

Нитрат серебра (ляпис) применяют как антисептик. В небольших концентрациях (1–2%) он оказывает вяжущее и противовоспалительное действие, а в высоких концентрациях (5% и более) – прижигающее. Используют для лечения кожных язв, эрозий, трещин, в офтальмологии при конъюнктивитах, бленнорее, для промываний мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, а также для прижигания бородавок, избыточных грануляций.

Протаргол и *колларгол* – недиссоциирующие соединения серебра. Прижигающего действия на ткани не оказывают. Их растворы применяют для промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря (1–3% растворы), при бленнорее, блефаритах, конъюнктивитах (1–3% растворы), для смазывания слизистой оболочки верхних дыхательных путей, при ринитах (1–5% раствор).

При острых отравлениях солями тяжелых металлов при попадании яда внутрь возникают резкие боли в животе, рвота, понос с примесью слизи и крови, головные боли, металлический привкус и чувство жжения во рту. Помощь при отравлении заключается в промывании желудка водой с активированным углем, назначении солевых слабительных. Для обезвреживания яда в мышцу или под кожу вводится 5% раствор унитиола.

Антисептическими свойствами обладает ряд ЛС растительного происхождения: *хлорофиллит* – из листьев эвкалипта, *настойка календулы*, *настойка эвкалипта*, комбинированные ЛС «*Ротокан*», «*Миррамил*».

Комбинированные дезинфектанты многофункционального применения. Эти ЛС производятся на основе четвертичных аммониевых соединений, полигексаметиленгуанидина, альдегидов, органических кислот, алкоголей. *Полидез*, *дескоцид*, *КДИ*, *КДП*, *гексадекон*, *славин* проявляют дезинфицирующие, антикоррозионные, дезодорирующие свойства (табл. 37).

Таблица 37. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Chloraminum В	Порошок	1–2% растворы для промывания ран, смачивания салфеток; 0,25–0,5% растворы для обработки рук и неметаллических инструментов; 1–5% растворы для обеззараживания предметов ухода и выделений
Chlorhexidini bigluconas (Hibiscrab, Plivasept)	Флаконы 4%, 5%, 20% раствор – 300 мл, 500 мл	0,02–0,05% растворы для промывания полостей, глаз, ран; 0,5–1% растворы для обработки рук, инструментов; 0,1% раствор для дезинфекции
Sebidinum, Drill	Офиц. таблетки	По 1 таблетке каждые 2–4 ч до полного рассасывания во рту
Sol. Iodi spirituosa (Б)	Флаконы 5% раствор – 10 мл Ампулы 5% – 1 мл	Для обработки операционного поля, краев ран
Iodinolum (Б)	Флаконы 100 мл	Для лечения ран, язв, ожогов Для промывания миндалин Капли в ухо, нос
Phenolum (Acidum carbolicum) (Б)	Флаконы 3% глицериновый раствор – 10 мл	Ушные капли (по 10 капель 2–3 раза в день в теплом виде)
Ichthyolum	Мазь 10% и 20% – 15,0; 25,0 Свечи 0,2	На пораженные участки кожи По 1 свече в прямую кишку 1–2 раза в сутки
Pix liquida Betulae	Мазь и линимент 10%–30,0	На пораженные участки кожи

1	2	3
Sol. Formaldehydi (Formalinum)	Флаконы 10% раствора 100 мл (офиц. раствор)	Наружно 0,5–1% раствор; 0,05–0,1% для спринцеваний
Sol. Hydrogenii peroxydi diluta	Офиц. 3% раствор во флаконе	Наружно для обработки кожи, ран и др.
Sol. Hydrogenii peroxydi concentrata (Perhydrolum) (Б)	Офиц. раствор 27,5–31% раствор во флаконе	Смешивают с водой 1:10, используют для промываний, полосканий
Kalii permanganas	Порошок	0,1–0,5% раствор для промывания ран; 0,01–0,05% раствор для полоскания рта и промывания полостей, при отравлениях для промывания желудка; 2–5% раствор для смазывания ожогов, язв
Viride nitens	Флаконы 1% и 2% спиртовой раствор – 10 мл и 15 мл	На пораженные участки кожи и слизистых
Methylenum coeruleum	Порошок	1–3% спиртовые растворы наружно; 0,02% водный раствор для промывания мочевого пузыря
Aethacridini lactas (Rivanolum) (Б)	Порошок	0,05–0,2% водный раствор для промываний, спринцеваний; присыпки, мази, пасты – наружно
Acidum boricum	Порошок Флаконы 3% спиртовой раствор – 10 мл	Наружно в присыпках, мазах Капли в ухо (3–5 капель 2–3 раза в сутки)
Acidum salicylicum	Порошок Флаконы 1% спиртовой раствор – 40 мл	Наружно для нанесения на кожу
Furacilinum (Б)	Порошок Таблетки 0,1	0,02% раствор для промываний, полосканий

1	2	3
Degmicidum, Roccalum	Флаконы 100 мл, 250 мл, 500 мл	Для обработки рук, предметов ухода, инструментов и др.
Argenti nitras (A)	Порошок	2–10% растворы для смазывания кожи и прижиганий; 1–2% глазные мази и растворы; 0,25–0,5% растворы для смазывания слизистых
Collargolum (Б) Protargolum	Порошок	1–3% растворы для промываний; 1–5% растворы для смазывания слизистых оболочек
Miramistinum (Septomirinum)	Флаконы 0,01% раствор – 100 мл	На ожоговую или раневую поверхность По 2–3 мл в уретру По 1–2 мл в наружный слуховой проход
Chlorophylliptum	Флаконы 1% спиртовой раствор – 100 мл Флаконы 2% масляный раствор – 20 мл	Наружно для промываний, полосканий

Контрольные вопросы и задания

1. На чем основан механизм действия галогенсодержащих антисептических средств?
2. Для чего применяют спиртовой *раствор йода*?
3. Каков механизм противомикробного действия окислителей?
4. Какие антисептики относятся к красителям?
5. В каких случаях применяют *раствор фурацилина*?
6. Какие антисептические средства можно использовать для обработки рук хирурга?
7. Назовите растительные антисептики.

Тесты для закрепления материала

1. Настойка йода оказывает действие:

- а) противомикробное;
- б) противогрибковое;
- в) прижигающее;
- г) обволакивающее;
- д) анестезирующее.

2. Калия перманганат:

- а) является окислителем;
- б) оказывает вяжущее действие;
- в) активируется под действием каталазы;
- г) отщепляет молекулярный кислород;
- д) оказывает прижигающее действие.

3. Хлоргексидин:

- а) является красителем;
- б) применяется в виде 20% раствора;
- в) применяется в виде 0,05% раствора;
- г) дезинфицирует операционное поле;
- д) применяется при конъюнктивитах.

4. К антисептикам алифатического ряда относятся:

- а) спирт этиловый;
- б) раствор формальдегида;
- в) цинка сульфат;
- г) деготь березовый.

5. При микробном конъюнктивите можно назначить:

- а) хлоргексидин;
- б) церигель;
- в) цинка сульфат;
- г) протаргол.

Химиотерапевтические средства

Лечение инфекционных, паразитарных и вирусных заболеваний проводится химическими веществами, избирательно действующими на патогенные микроорганизмы, вирусы, про-

стейшие и гельминты, и называется *химиотерапией*. Все химиотерапевтические средства подразделяются на антибактериальные, противопаразитарные, противовирусные, противотуберкулезные, противогрибковые, противобластомные и другие ЛС.

Основоположником химиотерапии является немецкий ученый П.Эрлих. Он первым в 1907 г. синтезировал ряд соединений мышьяка и доказал их избирательное действие на возбудителя сифилиса. Важными этапами в развитии химиотерапии были открытие сульфаниламидных ЛС – в 30-годы XX в., антибиотиков – в 40-е годы XX в.

Лечение химиотерапевтическими средствами имеет свои особенности, так как при его проведении необходимо учитывать взаимодействие не двух, а трех факторов: ЛС, возбудителя заболевания и больного. Химиотерапевтические средства устраняют причину заболевания, уничтожая возбудителя или задерживая его рост.

Для эффективного и в то же время безопасного лечения инфекционных и паразитарных болезней следует учитывать основные принципы антибактериальной терапии.

1. При химиотерапии необходимо пользоваться тем ЛС, к которому чувствителен возбудитель данной инфекционной болезни. Поэтому прежде всего необходимо установить *точный диагноз* и *чувствительность возбудителя* к ЛС. Учитываются особенности больного, локализация инфекции, симптомы заболевания и данные лабораторных исследований возбудителя.

2. Лечение необходимо *начинать как можно раньше* после начала заболевания.

3. Если возбудитель чувствителен ко многим антимикробным средствам, то выбор лекарственного средства основывается на *сравнительной оценке токсичности ЛС, особенностей фармакокинетики* (возраст, функция почек и печени) и *фармакодинамики* (проникновение ЛС в очаги поражения и его активность в них). ЛС, обладающие выраженным побочным действием, применяют только в тех случаях, когда у них есть преимущества по сравнению с менее токсичными ЛС.

4. Лечение начинают и продолжают *максимально допустимыми дозами, точно соблюдая интервалы между введениями*, чтобы не возникло устойчивости микроорганизмов к ЛС. В большинстве случаев совершенно недопустимо уменьшать число введений за счет увеличения разовой дозы.

5. При выборе антибиотика следует учитывать *особенности его фармакокинетики* (проникновение в различные органы,

ткани, среды, через плаценту, в грудное молоко, скорость элиминации и др.), нежелательные побочные эффекты и противопоказания.

6. Необходимо знать *разовые* и *суточные дозы* антибиотиков, кратность введения, а также сроки лечения антибактериальными средствами при различных локализациях инфекции.

7. Большинство инфекций поддается лечению одним ЛС, но в ряде случаев рекомендуется *комбинированная антимикробная терапия* (возбудитель неизвестен или чувствительность возбудителя к антимикробным средствам варьирует, для достижения синергизма при тяжелых и смешанных инфекциях, для уменьшения токсичности ЛС), так как в комбинациях берутся более низкие дозы каждого ЛС.

8. Лечение острой неосложненной инфекции *должно продолжаться не менее 72 ч* после нормализации температуры и улучшения состояния. При локализованных инфекционных процессах, сепсисе необходима более длительная терапия.

9. *Отменять ЛС* необходимо *одномоментно*, чтобы не возникло резистентных штаммов возбудителя.

Часто развивается *устойчивость (резистентность)* микроорганизмов к антибиотикам. Устойчивые микробы появляются и размножаются вследствие бесконтрольного и бездумного обращения с антибиотиками. Антибиотики производятся в невероятных количествах и стоят на 1-м месте среди всех других ЛС по реализации.

Основные механизмы, приводящие к утрате чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, могут быть следующие:

а) микробы начинают вырабатывать ферменты, которые разрушают антибиотики (например, β -лактамазы, разрушающие пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики);

б) изменяется проницаемость цитоплазматической мембраны микробов для антибиотиков (тетрациклинов, аминогликозидов, β -лактамов), препараты уже не могут проникать внутрь клетки и оказывать свое действие;

в) у микроорганизмов изменяется структура определенных участков рибосом, белков или ферментов, с которыми ранее связывались антибиотики, что приводит к утрате эффекта (аминогликозиды, макролиды).

Возможны и другие механизмы, а также сочетание у одного микроба разных способов реализации устойчивости к антибиотикам.

Преодолеть устойчивость позволяет комбинированное применение антибиотиков, сочетание антибиотиков группы β -лак-

тамов с веществами, ингибирующими β -лактамазы. Разработан и ряд организационных мер, предупреждающих быстрое развитие устойчивости: запрет на применение антибиотиков без достаточных оснований, строжайшее соблюдение асептики (режима), чтобы ограничить распространение резистентных штаммов по больнице, и др. Один из радикальных путей преодоления резистентности микробов заключается в постоянном поиске новых полусинтетических и полностью синтетических ЛС.

В лечение должны включаться средства, активизирующие защитные силы организма — витамины, адаптогены, иммуностимуляторы. Необходимо также принимать меры по устранению или ослаблению нежелательного побочного действия химиотерапевтических ЛС.

Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками можно разделить на три группы:

1) осложнения, связанные с прямым отрицательным воздействием на организм человека. Они зависят от химического строения ЛС и способности поражать отдельные органы. Их степень зависит от дозы и частоты применения. Например, нефротоксичностью обладают аминогликозиды, полимиксины, угнетают кроветворение — левомицетины и т.д.;

2) общие (неспецифические) осложнения чаще всего проявляются в виде аллергических реакций разной формы и тяжести. В большинстве случаев они наблюдаются при лечении пенициллинами, особенно у детей, страдающих аллергическими заболеваниями;

3) осложнения, связанные с противомикробным действием антибиотиков (табл. 38).

При длительном назначении антибиотиков внутрь подавляется нормальная микрофлора кишечника, нарушается синтез некоторых витаминов, угнетается иммунитет. Кроме того, при гибели чувствительной к антибиотику кишечной палочки создаются благоприятные условия для размножения других микроорганизмов, устойчивых к антибиотику (например, золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов типа *Candida*). Нарушения нормального баланса микрофлоры называется **дисбактериозом**. В условиях дисбактериоза грибы, которые обычно являются сапрофитами, приобретают патогенные свойства и вызывают поражение слизистой оболочки кишечника и других органов. Возникают кандидамикозы. Для профилактики и лечения кандидамикозов используют специальные противомикробные средства (*нистатин* и др.).

Таблица 38. Возможные нежелательные побочные эффекты ряда антибиотиков

Антибиотики	Аллергические реакции	Нежелательные побочные эффекты неаллергической природы					
		Местно-раздражающее действие	Угнетение функции печени	Угнетение функции почек	Угнетение кровотока	Нарушение слуха	Суперинфекция (дисбактериоз)
Пенициллины	+	+	—	—	—	—	+
Цефалоспорины	+	+	—	+	—	—	+
Макролиды	+	+	—	—	—	—	+
Аминогликозиды	+	+	—	+	—	+	+
Тетрациклины	+	+	+	—	—	—	+
Левомецетин	+	+	—	—	+	—	+
Полимиксины	+	+	—	+	—	—	+

Примечания. «+» — наблюдаются; «—» — не наблюдаются.

Для профилактики и лечения дисбактериозов применяют *пробиотики*, представляющие собой высушенные микроорганизмы кишечной флоры человека. Попадая в кишечник, они оживают и создают нормальную микрофлору, подавляя рост патогенных микроорганизмов. Их выпускают в виде сухих микробных масс во флаконах, ампулах, капсулах, таблетках, пакетах для перорального применения: *бифидумбактерин*, *колибактерин*, *лактобактерин*, *линекс*, *биофлор*, *бактисубтил* и др. Их принимают за 20–30 мин до еды при дисбактериозах, кишечных инфекциях, колитах, энтероколитах.

Антибиотики

Антибиотики подразделяются:

1) на бактерицидные: а) β-лактамы (*пенициллины*, *цефалоспорины*, *карбапенемы*, *монобактамы*); б) полимиксины; в) гликопептиды;

2) бактериостатические: а) аминогликозиды; б) тетрациклины; в) левомецетины; г) макролиды; д) линкозамиды; е) рифампицины; ж) оксазолидиноны.

Антибиотики — соединения микробного, растительного, животного и синтетического происхождения, способные избирательно подавлять рост, развитие и размножение микроорганизмов.

Термин «антибиотики» появился в 1942 г. и происходит от слова «антибиоз» — антагонизм между микроорганизмами. Одни микроорганизмы подавляют жизнедеятельность других с помощью выделяемых специфических веществ — антибиотиков (от греч. *anti* — против, *bios* — жизнь).

В 1929 г. микробиолог А. Флеминг опубликовал сообщение о том, что зеленая плесень подавляет рост стафилококков. Культуральная жидкость этой плесени, содержащая антибактериальное вещество, была названа А. Флемингом пенициллином. В 1940 г. Х. Флори и Э. Чейн получили пенициллин в чистом виде. В 1942 г. З.В. Ермоловой был получен первый отечественный пенициллин (крустозин). В настоящее время имеется несколько тысяч антибиотических веществ.

Антибиотики классифицируются по трем основным признакам: химическому строению, механизму и спектру действия.

► По химической структуре антибиотики делятся на β -лактамы, макролиды, аминогликозиды, тетрациклины и др.

► По типу противомикробного действия выделяются антибиотики с бактерицидным типом действия, приводящим к гибели микроорганизмов (β -лактамы, полимиксины, гликопептиды), и бактериостатическим типом действия, приводящим к торможению роста и размножения микроорганизмов (макролиды, линкозамиды, тетрациклины, хлорамфениколы).

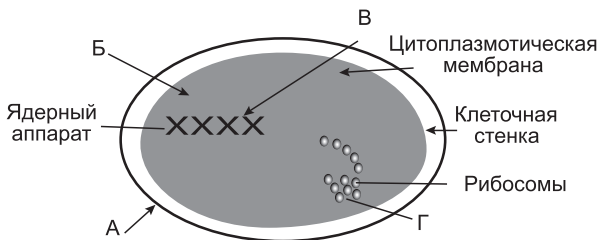


Рис. 50. Классификация антибиотиков по механизму действия: А — β -лактамы; Б — полимиксины, полиены; В — рифампицины, гризеофульфин, антибиотики разных групп; Г — аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфениколы, макролиды, линкозамиды

Таблица 39. Классификация антибиотиков

Механизм противомикробного действия	Группа антибиотиков
Нарушение синтеза микробной клетки	β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) Гликопептиды
Нарушение функции цитоплазматической мембраны	Полимиксины Полиены (противогрибковые)
Нарушение синтеза белка на уровне рибосом	Аминогликозиды Тетрациклины Левомецетины Макролиды Линкозамиды
Нарушение синтеза нуклеиновых кислот	Рифампицин Гризеофульвин Разных химических групп

Антибиотики, которые являются наиболее эффективными при данной инфекции и к которым наиболее чувствителен возбудитель, называются **основными** или **антибиотиками выбора** (β-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, левомецетины). Антибиотики **резерва** (макролиды, линкозамиды) применяются в тех случаях, когда основные антибиотики неэффективны, при возникновении устойчивости микроорганизмов или при непереносимости основных антибиотиков (рис. 50; табл. 39).

Пенициллины

В настоящее время группа пенициллина представлена большим количеством ЛС. Различают природные и полусинтетические пенициллины:

1) природные (*бензилпенициллин-натрий, бензилпенициллин-калий, бензилпенициллин-прокаин, феноксиметилпенициллин, бициллин-1, 3, 5*);

2) полусинтетические (*оксациллин, ампициллин, амоксициллин, ампиокс, амоксициллин+клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам, карбенициллин, метициллин, пиперациллин*).

Природные пенициллины. Продуцируются некоторыми штаммами зеленой плесени рода *Penicillium*. Все они сходны по химическому строению. Основой их молекулы являются *6-аминопенициллановая кислота*, которая может быть выделена из культуральной жидкости в кристаллическом виде.

Механизм действия пенициллинов связан с их специфической способностью ингибировать биосинтез клеточной стенки микроорганизмов (бактерицидное действие), находящихся в фазе роста или деления, вызывать лизис бактерий. На покоящийся микроб пенициллины не действуют.

Спектр действия природных пенициллинов одинаков: кокки, возбудители газовой гангрены, столбняка, ботулизма, сибирской язвы, дифтерии, спирохеты, лептоспиры. На другие возбудители природные пенициллины не влияют.

Пенициллины проникают во все органы и ткани (за исключением костей и мозга). Выводятся с мочой в неизменном виде.

Показания к применению: лечение заболеваний, вызванных чувствительными к нему возбудителями (ангины, скарлатины, пневмонии, сепсиса, раневых инфекций, остеомиелита, сифилиса, менингита, гонореи, рожистого воспаления, инфекций мочевыводящих путей и др.).

В настоящее время ЛС пеницилина считаются наименее токсичными. Однако в ряде случаев они могут вызвать нежелательные побочные эффекты: головную боль, повышение температуры тела, крапивницу, бронхоспазм и другие аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Противопоказаны при повышенной чувствительности и аллергических заболеваниях.

В качестве ЛС природных пенициллинов используются различные соли бензилпеницилина. Их назначают только парентерально, так как в кислой среде желудка он разрушается.

Бензилпенициллина натриевая соль хорошо растворима в воде, вводят ее в основном в мышцу, растворив в *изотоническом растворе натрия хлорида*. ЛС быстро всасывается из мышцы, создавая в крови максимальную концентрацию через 15–30 мин после инфекции и через 4 ч практически полностью выводится из организма. При тяжелых септических состояниях растворы вводят в вену, при менингитах — под оболочку спинного мозга, при плевритах, перитонитах — в соответствующие полости. Можно использовать также растворы в виде глазных, ушных капель, капель в нос, аэрозолей.

Бензилпенициллина калиевая соль по свойствам идентична натриевой соли, но ее нельзя вводить эндолюмбально и внутривенно, так как ионы калия могут вызвать судороги и угнетение сердечной деятельности.

Бензилпенициллина прокаиновая соль отличается меньшей растворимостью в воде и более длительным (до 12–18 ч) действием. ЛС образует с водой суспензию и вводится только в мышцу.

К ЛС бензилпенициллина пролонгированного действия относятся производные *бензатинпенициллина*. Они содержат растворимые (натриевую и калиевую) и нерастворимые (новокаиновую) соли бензилпенициллина.

Бициллин-1 (ретарпен) оказывает противомикробное действие в течение 7–14 дней, действие его начинается через 1–2 дня после введения.

Бициллин-3 оказывает действие в течение 4–7 дней, а *Бициллин-5* — до 4 недель.

Бициллины с водой образуют суспензии и назначают только в мышцу. Их применяют в том случае, когда необходимо длительное лечение сифилиса, для профилактики обострений ревматизма и др.

Феноксиметилпенициллин (V-пенициллин, оспен) несколько отличается от бензилпенициллина химическим строением и кислотоустойчивостью, что делает его пригодным для применения внутрь. Под действием пенициллиназы он разрушается. Назначают при инфекциях легкой и средней степени тяжести, главным образом в детской практике.

Полусинтетические пенициллины. Их получают на основе 6-аминопенициллановой кислоты путем замещения водорода аминной группы различными радикалами. Обладают основными свойствами бензилпенициллинов, но являются пенициллиназоустойчивыми, кислотоустойчивыми и обладают широким спектром действия (кроме возбудителей, в отношении которых активны природные пенициллины). Ряд ЛС оказывают губительное влияние на ряд грамотрицательных микроорганизмов (шигеллы, сальмонеллы, кишечная палочка, протей и др.).

Оксациллина натриевая соль (оксациллин) активна в отношении грамположительных микроорганизмов, особенно стафилококков, не активна в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, риккетсий, вирусов, грибов, устойчива к β -лактамазе. Назначают при инфекциях, вызванных грамположительными бактериями, продуцирующими пени-

циллиназу (абсцессы, ангина, пневмония и др.). Применяют 4–6 раз в сутки внутрь, в мышцу, в вену.

Ампициллин (росциллин, пентарцин) – антибиотик широкого спектра действия. Активен в отношении грамположительных (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу) и грамотрицательных микроорганизмов. Ампициллин разрушается под действием пенициллиназы. Выпускают в форме *тригидрата* (таблетки, капсулы, суспензии для приема внутрь), *натриевой соли* (сухое вещество для инъекций). Кратность введения – 4–6 раз в сутки. Применяют при бронхитах, пневмонии, дизентерии, сальмонеллезе, коклюше, пиелонефрите, эндокардите, менингите, сепсисе и других заболеваниях, вызванных чувствительными к ЛС микроорганизмами; малотоксичен.

Амоксициллин (флемоксин, оспамокс, амоксикар, жульфамокс) обладает, как и ампициллин, широким спектром антимикробного действия. К нему устойчивы микроорганизмы, продуцирующие пенициллиназу. Кислотоустойчив, эффективен при пероральном приеме. Назначают 2–3 раза в сутки. Применяют при бронхитах, пневмониях, синуситах, отитах, ангинах, пиелонефрите, гонорее и др. Переносится хорошо.

Карбенициллина динатриевая соль (карбенициллин) – антибиотик широкого спектра действия. Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе синегнойной палочки, протей, некоторых анаэробных микроорганизмов. Активен в отношении грамположительных стафилококков и стрептококков. Применяют при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, синегнойной палочкой, смешанных инфекциях. Кратность введения – 4 раза в сутки. Таким же действием обладают антибиотики *пиперациллин, азлоциллин, дикарциллин* и др.

Ампикс (оксамп) – комбинированное ЛС, состоящее из смеси натриевых солей ампициллина и оксациллина в соотношении 2:1. Применяют внутримышечно и внутрь, кратность приема – 4–6 раз в сутки. Используют при инфекциях дыхательных путей, желчевыводящих, мочевыводящих путей, инфекциях кожи, гонорее и др.

Клавулановая кислота и *сульбактам* являются β-лактамными соединениями с низкой антибактериальной активностью,

но высоким сродством к большей части β -лактамаз, с которыми они вступают в необратимую связь. При назначении в сочетании с амоксициллином и ампициллином клавулановая кислота и сульбактам, перехватывая β -лактамазы, защищают тем самым антибиотики.

Комбинированные ЛС — «Амоксиклав», «Аугментин», «Флемоклав», «Тароментин», «Уназин», «Амписульбин», «Сультасин», «Сультамициллин» — показаны при инфекциях, вызванных микроорганизмами, устойчивость которых к амоксициллину и ампициллину вызвана их β -лактамазной активностью.

Цефалоспорины

Цефалоспорины — полусинтетические антибиотики, являющиеся производными 7-аминоцефалоспороановой кислоты, которая сходна с основной структуры антибиотиков-пенициллинов — 6-аминопенициллановой кислотой. В отличие от большинства пенициллинов, цефалоспорины устойчивы в кислой среде и к β -лактамазе.

Механизм противомикробного действия такой же, как и у пенициллинов: ингибирование синтеза клеточной стенки возбудителей, находящихся в фазе роста и деления. Обладают широким спектром действия, превосходят пенициллины по антибактериальной активности. Хорошо всасываются из ЖКТ, в организме распределяются относительно равномерно.

Существуют четыре поколения цефалоспоринов.

► **Цефалоспорины 1-го поколения** являются антибиотиками широкого спектра действия, более активны в отношении грамположительных стафилококков, стрептококков, в том числе штаммов, образующих пенициллиназу, а также умеренно подавляют кишечную палочку, протей.

Цефалексин (кефлекс) — ЛС для перорального приема. Хорошо всасывается в ЖКТ. Применяют при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, отитах, остеомиелитах, гонорее. Кратность приема — 3–4 раза в сутки.

Цефазолин (кефзол, оризолин, тотациф) — ЛС для парентерального применения. Используют при инфекциях дыхатель-

ных, мочевыводящих путей, кожи, костей, суставов, раневых инфекциях, при сифилисе, гонорее и др. Кратность введения – 2–3 раза в сутки.

► Цефалоспорины 2-го поколения обладают широким спектром антимикробного действия, практически не уступая антибиотикам 1-го поколения по влиянию на грамположительные кокки. Они значительно превосходят их по активности в отношении грамотрицательных возбудителей, в том числе и устойчивых к пеницилинам. К ним не чувствительны энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

Цефуросим (кетоцеф, зинацеф, зиннат) – ЛС для перорального применения широкого спектра действия. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Применяют при сепсисе, менингите, эндокардите, инфекциях костей, суставов, инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей и др. Кратность приема – 2–3 раза в сутки.

К цефалоспорином 2-го поколения относятся также *цефамандол (мандол), цефаклор (цеклор, верцеф)* и др. Выпускаются в разных лекарственных формах.

► Цефалоспорины 3-го поколения более активны в отношении грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. На грамположительные кокки (особенно стафилококки) их воздействие несколько слабее, чем у цефалоспоринов 1-го поколения. Обладают высокой активностью против синегнойной палочки. Проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому можно назначать при менингите. Выводятся почками.

Цефотаксим (клафоран, оритаксим, тарцефоксим), цефоперазон (цефобид), цефтриаксон (лонгацеф) – ЛС для парентерального введения. Применяют при тяжелых инфекциях. Кратность введения в мышцу или в вену – 1–2 раза в сутки.

► Цефалоспорины 4-го поколения – *цефепим (максипим), цефпиром (кейтен)* – обладают широким спектром действия в отношении аэробных и анаэробных бактерий. Устойчивы к β -лактамазе. Применяют инъекционно при тяжелых смешанных инфекциях 1 раз в сутки.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, рвота, аллергические реакции, изменение картины крови, нефротоксичность. Больше проявляются у цефалоспоринов 1-го и 2-го поколений (табл. 40).

Таблица 40. Смещение спектра активности цефалоспоринов по поколениям

Микрофлора	Поколения			
	1-е	2-е	3-е	4-е
Грамположительная	++++	+++	++	++
Грамотрицательная	+	++	+++	++++
Анаэробы	—	—/+	+	++

Примечание. «++++» — высокая активность; «+++» — умеренная активность; «++» и «+» — слабая активность; «—» — не действует; «—/+» — смешанная активность.

Все цефалоспорины противопоказаны при повышенной чувствительности к ним, нарушении функции почек. Нельзя сочетать с диуретиками, аминогликозидами.

Карбапенемы

Карбапенемы — новая группа β -лактаменных антибиотиков, по химическому строению отличающаяся от пенициллинов и цефалоспоринов. Обладают необычайно широким спектром действия, бактерицидным типом, активны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных возбудителей.

Существует несколько поколений карбапенемов.

► **Карбапенемы 1-го поколения.** *Имипенем* — полусинтетический антибиотик, являющийся производным тиенамицина. Угнетает синтез клеточной стенки, благодаря чему оказывает бактерицидное действие. Из ЖКТ не всасывается, вводится инъекционно. Влияет на все устойчивые штаммы микроорганизмов, не разрушается β -лактамазой. Более активен в отношении грамположительных микроорганизмов.

Имипенем инактивируется в почках. Возникающие при этом метаболиты нефротоксичны, поэтому его комбинируют с ингибитором почечных пептидаз *циластатином*, который препятствует гидролизу имипенема и снижает его нефротоксичность.

Такая комбинация выпускается в виде ЛС «*Тиенам*» для инъекций. Он обладает рядом свойств, выгодно отличающих

его от других β -лактамных антибиотиков: низкая частота устойчивости микроорганизмов, отсутствие угнетения иммунитета и др.

Тиенам эффективен для монотерапии полимикробных и смешанных аэробно-анаэробных инфекций. Его можно назначать даже детям 1-го года жизни. Применяют при тяжелых инфекциях различной локализации: пневмонии, перитоните, менингите, сепсисе, а также в случае обострения хронического бактериального бронхита, инфекциях мочевыводящих путей, кожи.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, рвота, угнетение кроветворения, может быть почечная недостаточность. При введении в вену возможны судороги.

► Карбапенемы 2-го поколения. *Меропенем* (*меропенем*) по механизму, характеру действия аналогичен имипенему, но проявляет большую активность в отношении грамотрицательных микробов. Отличается значительной устойчивостью к почечным пептидазам. Хорошо проникает в ткани, метаболизируется в печени. Реже вызывает судороги.

Монобактамы

Монобактамы – синтетические моноциклические β -лактамные антибиотики.

Азтреонам эффективен в отношении грамотрицательных аэробных возбудителей. На грамположительные бактерии и анаэробы не действует. Проявляет бактерицидное действие за счет угнетения синтеза клеточной стенки микроорганизмов, устойчив к β -лактамазе, выводится с мочой. Применяют при инфекциях мочевыводящего тракта, дыхательных путей, кожи и др. Возможны диспептические нарушения, кожные аллергические реакции, головная боль, редко – гепатотоксическое действие.

Тетрациклины

Тетрациклины бывают:

- 1) биосинтетическими (*тетрациклин*);
- 2) полусинтетическими (*доксциклин, метациклин*).

Биосинтетические тетрациклины представляют собой продукт жизнедеятельности лучистых грибов. В основе их структуры лежит конденсированная четырехциклическая тетрациклиновая система.

Тетрациклины действуют бактериостатически: угнетают биосинтез белков микробной клетки в рибосомах. Наиболее активны в отношении размножающихся бактерий. Обладают широким спектром действия, который распространяется на грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки. Тетрациклины эффективны против стафилококков, стрептококков, пневмококков и актиномицетов, а также против спирохет, риккетсий, хламидий и простейших. На протей, синегнойную палочку, микобактерии, вирусы и грибы не действуют.

Тетрациклины являются препаратами выбора при бруцеллезе, трахоме, холере, чуме и тифе. Эффективны при пневмонии, вызванной микоплазмами, хламидийных инфекциях, гонорее, сифилисе, лептоспирозах, амебной дизентерии, риккетсиозах и др.

Тетрациклинам свойственна перекрестная устойчивость: микроорганизмы, устойчивые к одному из тетрациклинов, устойчивы также к другим ЛС этой группы.

Тетрациклины хорошо проникают через многие тканевые барьеры, в том числе через плацентарный. Определенные количества проходят через гематоэнцефалический барьер. Выделяются тетрациклины с мочой и желчью, часть их подвергается обратному всасыванию из кишечника.

Тетрациклины образуют труднорастворимые невсасывающиеся комплексы с ионами металлов, при этом снижается их противомикробная активность. Поэтому не следует одновременно принимать внутрь тетрациклины с молочными продуктами, антацидными средствами, препаратами железа и другими металлами.

Тетрациклины нередко вызывают нежелательные побочные эффекты и осложнения:

- раздражают слизистые ЖКТ при приеме ЛС внутрь, что является одной из основных причин диспептических явлений (тошноты, рвоты, поноса), глоссита, стоматита и других нарушений в слизистой пищеварительного канала;
- оказывают токсическое действие на печень, почки, систему крови;
- способны вызывать фотосенсибилизацию и связанные с ней дерматиты;
- угнетают синтез белка, усиливают выделение из организма аминокислот, воды, некоторых витаминов группы В и других соединений;
- депонируются в тканях, богатых кальцием (костной, эмали зубов), связываются с ионами кальция, при этом нару-

шается структура скелета, происходит повреждение зубов и окрашивание их в желтый цвет;

- угнетают кишечную микрофлору и способствуют развитию кандидомикоза, суперинфекции (стафилококковый энтерит). Для предупреждения и лечения кандидомикоза тетрациклины сочетают с противогрибковым антибиотиком *нистагином*.

Противопоказано применение тетрациклинов беременным и кормящим женщинам, детям в возрасте до 12 лет. С осторожностью назначают при нарушениях функции печени и почек, лейкопении, заболеваниях ЖКТ.

Биосинтетические тетрациклины. *Тетрациклина гидрохлорид* является антибиотиком короткого действия — 6–8 ч. Назначают внутрь в таблетках, входит в состав комбинированного препарата «*Олететрин*».

Мазь тетрациклиновую глазную используют для лечения местных процессов — трахомы, блефаритов, бактериальных конъюнктивитов.

Полусинтетические тетрациклины. *Доксициклина гидрохлорид (вибрамицин)* хорошо всасывается из ЖКТ, медленно выводится из организма, поэтому назначают в меньшей суточной дозе, 1–2 раза в сутки. Доксициклин можно применять при почечной недостаточности без снижения дозы.

Метациклина гидрохлорид (рондамицин) лучше всасывается и дольше сохраняется в крови, не вызывает фотосенсибилизации. Назначают 2 раза в сутки.

Левомецетины (хлорамфениколы)

К препаратам этой группы относятся: *левомицетин (хлорамфеникол)*, *левомицетина стеарат*, *левомицетина сукцинат растворимый*, *синтомицин*.

Существует четыре стереоизомера природного хлорамфеникола, из которых активным в отношении микроорганизмов является только левовращающий, получивший название ***левомицетин***.

Механизм антимикробного действия левомицетина связан с нарушением синтеза белка микроорганизмов (бактериостатическое действие).

Хлорамфеникол (левомицетин) имеет широкий спектр действия. Он охватывает грамположительные и грамотрицатель-

ные бактерии и кокки, риккетсии, спирохеты, хламидии. Не активен в отношении анаэробов, синегнойной палочки, простейших, микобактерий, грибов и вирусов. Устойчивость микроорганизмов к нему развивается относительно медленно. Из ЖКТ левомицетин всасывается хорошо. Проникает во все ткани, в том числе проходит через гематоэнцефалический барьер и плаценту. В печени подвергается химическим превращениям и в виде метаболитов выделяется почками.

Основные показания к его применению – брюшной тиф, паратиф, кишечные инфекции, риккетсиозы, бруцеллез, коклюш и другие инфекции.

В качестве нежелательных побочных эффектов известны:

- выраженное угнетение кроветворения вплоть до апластической анемии с летальным исходом (поэтому применение левомицетина требует регулярного контроля картины крови);
- раздражение слизистых оболочек пищеварительного тракта (тошнота, рвота);
- угнетение нормальной кишечной флоры, дисбактериоз, кандидамикоз;
- аллергические реакции в виде кожных высыпаний, дерматита, лихорадки и др.

Противопоказаниями являются: угнетение кроветворения, болезни печени, беременность, псориаз, детский возраст. Хлорамфеникол нельзя назначать более 2 недель, одновременно с ЛС, угнетающими кроветворение (сульфаниламиды, пиразолонны и др.).

Левомицетин (хлорамфеникол) получают из культуральной жидкости и синтетическим путем. Обладает очень горьким вкусом, что затрудняет его применение внутрь в таблетках.

Левомицетина стеарат имеет горького вкуса, содержит 55% левомицетина. Для парентерального введения выпускают *левомицетина сукцинат растворимый*.

Местно используют *синтомицин* – синтетический рацемат левомицетина в виде линиментов, свечей. Левомицетин входит в состав аэрозольных ЛС «Олазол», «Левовинизоль», комбинированных мазей «Ируксол», «Левомеколь» для лечения ран, ожогов.

Аминогликозиды

Аминогликозиды в своей структуре содержат аминсахара, связанные с агликоном, т.е. имеют гликозидную структуру.

Они обладают бактериостатическим и бактерицидным типом действия в зависимости от дозы. Механизм их антимикробного действия заключается в нарушении синтеза белков в рибосомах микробной клетки.

Являются антибиотиками широкого спектра действия: эффективны в отношении ряда грамположительных (стафилококки, пневмококки и др.) и грамотрицательных (кишечная палочка, протей, сальмонеллы и др.) микроорганизмов. Высокоактивны в отношении кислотоустойчивых бактерий, в том числе микобактерий туберкулеза, синегнойной палочки, простейших. Не влияют на грибки, вирусы, риккетсии, анаэробы. Резистентность возбудителей развивается медленно, но возможна перекрестная устойчивость ко всем ЛС данной группы.

Аминогликозиды при пероральном применении из кишечника не всасываются, поэтому их вводят инъекционно. Могут назначаться местно при заболеваниях кожи и глаз. Плохо проникают в клетки и эффективны лишь при внеклеточном расположении возбудителей. Выводятся почками, создавая в моче высокие концентрации.

Аминогликозиды относятся к токсичным антибиотикам. Основные специфические нежелательные побочные эффекты: повреждение слуховых нервов (ототоксическое действие вплоть до глухоты) и поражение почек (нефротоксическое действие). Их выраженность зависит от дозы. Аминогликозиды способны нарушать нервно-мышечную проводимость, что может быть причиной угнетения дыхания. При лечении аминогликозидами необходимо проводить не реже 1 раза в неделю исследование мочи и аудиометрию. Отмечаются также и аллергические реакции.

Аминогликозиды противопоказаны при заболеваниях почек, нарушениях функции печени и слухового нерва. Их нельзя назначать вместе с диуретиками.

В зависимости от времени открытия, спектра действия и других характеристик выделяется три поколения аминогликозидов.

► Аминогликозиды 1-го поколения более эффективны в отношении микобактерий туберкулеза, возбудителей кишечных инфекций.

Стрептомицина сульфат — продукт жизнедеятельности лучистых грибов. Имеет широкий спектр противомикробного

действия. При низких концентрациях действует бактериостатически, при больших — бактерицидно. Применяют стрептомицина сульфат главным образом при лечении туберкулеза, а также чумы, туляремии, инфекций мочевыводящих путей, органов дыхания. Вводят ЛС чаще всего в мышцу (1—2 раза в сутки), а также в полости тела. Для инъекций под оболочку спинного мозга при менингите используют *стрептомицин-хлоркальциевый комплекс*. Это ЛС обладает меньшим раздражающим действием, но большей токсичностью.

Канамицина сульфат по свойствам близок к стрептомицину, но является более токсичным. Назначают 2 раза в сутки в мышцу при туберкулезе, бруцеллезе, сальмонеллезе, сепсисе и других инфекциях, вызванных чувствительными к канамицину возбудителями.

Неомицина сульфат в отличие от стрептомицина и канамицина, неактивен в отношении микобактерий туберкулеза. Более токсичен. Парентерально не используется. Его применяют местно для лечения инфицированных ран, ожогов. Входит в состав комбинированных ушных капель «*Полидекс*», вагинальных таблеток «*Тержинан*», «*Сикोजинакс*».

► Аминогликозиды 2-го поколения обладают наибольшей активностью в отношении синегнойной палочки, протей, кишечной палочки и некоторых стафилококков.

Гентамицина сульфат (гарамицин) оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы. Устойчив при инфекциях мочевыводящих путей, сепсисе, раневых инфекциях, ожогах и др. Назначают 2 раза в сутки. Является менее токсичным. Применяют в инъекциях, мазях.

Тобрамицина сульфат (бруламицин) высокоактивен в отношении синегнойной палочки. Показания к применению аналогичны гентамицину.

► Аминогликозиды 3-го поколения обладают более широким спектром противомикробного действия, включая аэробные грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка, протей, кишечная палочка и др.) и микобактерии туберкулеза. На большинство грамположительных анаэробных бактерий не влияют.

Амикацина сульфат (амикин) является полусинтетическим производным канамицина. Назначают при бактериальных инфекциях тяжелого течения: перитонит, сепсис, менингит, остеомиелит, пневмония, абсцесс легкого, туберкулез, гнойные

инфекции кожи и мягких тканей и др. Кратность введения инъекций — 2–3 раза в сутки.

Нетромицин (нетилмицин) назначают парентерально 1–2 раза в сутки.

Макролиды и азалиды

Макролиды и азалиды подразделяются:

1) на биосинтетические (*эритромицин, мидекамицин, джозамицин*);

2) полусинтетические (*рокситромицин, кларитромицин, азитромицин*).

В эту группу объединяются антибиотики, в структуру которых входит макроциклическое лактонное кольцо. Природные макролиды являются продуктом жизнедеятельности лучистых грибов, в последнее время получены также полусинтетические ЛС. Механизм антимикробного действия макролидов связан с торможением синтеза белков микробной клетки. Проявляют бактериостатическое действие, в зависимости от концентрации могут действовать бактерицидно.

По спектру противомикробного действия макролиды напоминают бензилпенициллины: активны в основном в отношении грамположительных микроорганизмов. В отличие от пенициллинов макролиды активны в отношении риккетсий, хламидий, анаэробов и др. К макролидам чувствительны те микроорганизмы, которые выработали устойчивость к пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам. Их используют в качестве антибиотиков резерва при непереносимости пенициллинов, особенно при инфекциях, вызванных стрептококками, пневмококками и клостридиями. Устойчивость к ним развивается быстро. Достаточно всасываются при назначении через рот, хорошо проникают во все ткани. Через гематоэнцефалический барьер не проходят. Выделяются с желчью, частично с мочой.

Применяют для лечения пневмонии, тонзиллитов, ангины, скарлатины, дифтерии, коклюша, рожистого воспаления, трофических язв, инфекций мочевых и желчевыводящих путей и др.

Макролиды являются достаточно безопасными антимикробными средствами. Нежелательные побочные явления наблюдаются относительно редко: диарея, аллергические реакции, поражения печени. Противопоказаны при повышенной индивидуальной чувствительности, заболеваниях печени.

Биосинтетические макролиды. *Эритромицин* (*эритран*, *эрик*, *даверцин*) является активным антибиотиком. Назначают его внутрь и местно для лечения ожогов, пролежней в мазях и растворах. В кислой среде желудка эритромицин частично разрушается, поэтому его следует применять в капсулах или таблетках (драже), покрытых оболочкой, обеспечивающей освобождение ЛС только в тонком кишечнике. Интервал приема — 6 ч. Часто применяют в детской практике. Используется также *эритромицина фосфат* для внутривенного введения.

Мидекамицин (*макропен*) — природный макролид 2-го поколения. Обладает широким спектром действия. Назначают 3 раза в сутки.

Джозамицин (*вильпрафен*) применяют в детской практике при пневмонии, тонзиллите, инфекциях кожи и мягких тканей.

Полусинтетические макролиды. Препараты этой группы обладают более широким спектром действия. Эффективны в лечении инфекций, передающихся половым путем, стафилококковых инфекций кожи и мягких тканей, инфекционных заболеваний ЖКТ. Проявляют противовоспалительный эффект.

Рокситромицин (*рулид*) является эффективным полусинтетическим макролидом. Обладает широким антибактериальным спектром. Быстро всасывается при приеме внутрь, накапливается в тканях дыхательных путей, почках, печени. Назначают 2 раза в сутки при инфекциях дыхательных путей, кожи, мягких тканей, инфекциях мочеполовой системы.

Кларитромицин (*кларид*) в 2—4 раза активнее эритромицина в отношении стафилококков и стрептококков. Эффективен в отношении *Helicobacter pylori*. Хорошо всасывается из ЖКТ, выделяется почками. Назначают 2 раза в сутки при инфекциях дыхательных путей, кожи, мягких тканей, язвенной болезни желудка и др.

Азитромицин (*сумамед*, *сумалек*, *азикар*) — антибиотик широкого спектра действия. Является первым представителем новой группы макролидных антибиотиков — азалидов. В высоких концентрациях в очаге воспаления оказывает бактерицидное действие. Применяют при инфекциях дыхательных путей, лор-органов, кожи, мягких тканей, гонорее и др. Назначают 1 раз в сутки. Нежелательные побочные эффекты проявляются крайне редко.

Полимиксины

Полимиксины продуцируются споровой палочкой. В химическом отношении представляют собой группу циклических полипептидов. Оказывают бактерицидное действие, связанное с нарушением проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки. Происходит лизис микроорганизмов.

Антимикробное действие полимиксинов выражено преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов: синегнойной палочки, возбудителей кишечных инфекций (кишечной палочки, шигелл, сальмонелл). Не влияют на протей, грамположительные бактерии, микобактерии и грибы. При назначении через рот и местно практически не всасываются. Основная масса принятого внутрь ЛС выделяется в неизменном виде с калом в концентрации, достаточной для проявления терапевтического эффекта при кишечных инфекциях.

Полимиксина М сульфат назначают энтерально при дизентерии, энтероколитах, сальмонеллезе и других кишечных инфекциях, при подготовке больных к операциям на ЖКТ.

Наружно применяют в виде мазей и растворов при раневых инфекциях, различных гнойно-воспалительных процессах, вызванных синегнойной палочкой.

Нежелательные побочные эффекты при энтеральном и местном применении полимиксина М сульфата возникают редко. При длительном применении возможны аллергические реакции и изменение мочи (нефротоксичность). Входит в состав вагинальных капсул «*Полижинакс*».

Полимиксина В сульфат назначают парентерально при сепсисе, менингите, пневмонии, отите, синусите, инфекциях мочевых путей и других тяжело протекающих инфекциях. Применение его ограничено, так как при инъекционном введении возникают тяжелые нейро- и нефротоксические нарушения.

Полимиксины противопоказаны при нарушениях функции печени и почек.

Линкозамиды

Линкозамиды подразделяются:

- 1) на биосинтетические (*линкомицин*);
- 2) полусинтетические (*клиндамицин*).

Линкомицина гидрохлорид (*линкоцин, линкомицин*) относится к группе линкозамидов. В терапевтических дозах действует на микробную клетку бактериостатически, при более высоких концентрациях может наблюдаться бактерицидный эффект. Подавляет синтез белка в микробной клетке.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: аэробных кокков (стафилококков, стрептококков, пневмококков), анаэробных бактерий. Устойчивость микроорганизмов к линкомицину развивается медленно. Относится к антибиотикам резерва, назначаемым при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами, резистентными к пенициллину и другим антибиотикам.

Хорошо всасывается при назначении через рот, проникает во все ткани, накапливается в костной ткани. Выделяется почками и с желчью.

Применяют при сепсисе, остеомиелите, пневмонии, абсцессе легкого, гнойных и раневых инфекциях, местно — при гнойно-воспалительных заболеваниях в виде мазей, рассасывающихся пленок (*линкоцел, феранцел*).

Нежелательные побочные эффекты: диспептические явления, стоматит, псевдомембранозный колит, нарушения кроветворения; при быстром внутривенном введении — понижение АД, головокружение, слабость. Противопоказан при нарушениях функций почек, печени, при беременности.

Клиндамицин (*климицин, далацин*) — полусинтетическое производное линкомицина, схожее с ним по спектру противомикробного действия, но более активное (в 2–10 раз). Лучше всасывается из кишечника. Назначают внутрь, парентерально и местно (кремы, гели).

Гликопептиды

Ванкомицин и *ристомин* относятся к группе гликопептидов. Являются антибиотиками с бактерицидным действием (нарушают синтез клеточной стенки бактерий) и узким противомикробным спектром: активны в отношении грамположительных микроорганизмов, главным образом кокков. Из пищеварительного тракта всасываются плохо. Препараты вводят

только внутривенно при тяжелых септических заболеваниях в условиях стационара. Проникают через ГЭБ, поэтому используются при менингите. Используют при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к пенициллину.

Нежелательные побочные эффекты: ототоксичность, нефротоксичность, угнетение кроветворения, флебиты.

Оксазолидиноны

Линезолид (зивокс) нарушает синтез белка с принципиально новым механизмом действия, отличающимся от уже известных. Спектр действия: грамположительные микроорганизмы (стафилококки, энтерококки), грамотрицательные микроорганизмы: гемофильная палочка, легионелла, гонококк, анаэробы. Хорошо всасывается из ЖКТ, создает высокие концентрации во многих органах и тканях. Проникает через ГЭБ. Выводится через почки. Применяют инъекционно при пневмониях, инфекциях кожи и мягких тканей.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, анемия, головная боль.

Антибиотики разных групп

Фузидин-натрий является производным фузидиевой кислоты. Антибиотик с узким спектром действия, в основном влияет на грамположительные бактерии: стафилококки, менингококки, гонококки, в отношении пневмококков и стрептококков менее активен. Не влияет на грамотрицательные бактерии, грибы и простейшие. Действует бактериостатически. Хорошо всасывается при энтеральном приеме. Проникает во все ткани, накапливается в костной ткани. Применяют при стафилококковых инфекциях, особенно при остеомиелите.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические явления, кожные сыпи, желтуха.

Рифампицин (бенемидин, *Р-цин*) — полусинтетическое производное *рифамицина*. Является антибиотиком широкого спектра действия. Оказывает бактериостатическое, а в больших дозах — бактерицидное действие. Высокоактивен в отношении

микобактерий туберкулеза, является противотуберкулезным ЛС 1-го поколения. Активен в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных бактерий (кокки, палочки сибирской язвы, клостридии, бруцеллы, сальмонеллы, протей и др.). Устойчивость развивается быстро.

Основными показаниями к применению является туберкулез легких и других органов. Рекомендуются при инфекциях дыхательных путей, моче- и желчевыводящих путей, остеомиелите, гонорее, менингите.

Нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции, диспептические явления, дисфункция печени, почек, лейкопения. Противопоказан при гепатите, нарушении функции почек, беременности, лактации, детям грудного возраста.

Комбинированное применение антибиотиков

При одновременном назначении двух и более антибиотиков между ними могут отмечаться явления синергизма и антагонизма. Явление синергизма между антибиотиками с бактерицидным типом действия способствует уничтожению микроорганизмов. Например, пенициллин, нарушая синтез микробной стенки, способствует проникновению в них стрептомицина, и их совместное применение вызывает более четкий эффект. Антибиотики бактериостатического типа действия тормозят размножение микроорганизмов, и их рационально комбинировать друг с другом.

Явление антагонизма, при котором уменьшается лечебный эффект, проявляется, как правило, при совместном применении бактериостатических и бактерицидных антибиотиков. Это возникает потому, что бактериостатические антибиотики прекращают деление микроорганизмов, и в этих условиях действие бактерицидных ЛС, нарушающих синтез микробной клетки, практически не проявляется. Поэтому не рекомендуется комбинировать антибиотики с разным типом противомикробного действия. Однако при лечении туберкулеза такая комбинация используется.

Рациональное комбинирование антибиотиков друг с другом и с прочими химиотерапевтическими средствами осуществ-

вляется в расчете на взаимное потенцирование противомикробного эффекта, расширение спектра действия. Комбинированная терапия показана в следующих случаях:

- при заболеваниях, обусловленных смешанной флорой, все представители которой не подавляются одним антибиотиком (перитонит, раневые, гинекологические, урологические инфекции), с целью достижения более полного лечебного эффекта и предупреждения развития суперинфекции устойчивыми к одному антибиотику бактериями;

- при необходимости получения синергического эффекта против одного возбудителя с умеренной чувствительностью к каждому из антибиотиков;

- для профилактики развития резистентности бактерий по ходу терапии, а также для преодоления резистентности к антибиотикам при недостаточном их выборе (*ампиокс*);

- при острых тяжелых, угрожающих жизни заболеваниях, инфекционная природа которых весьма вероятна, а бактериологический диагноз затруднен. Состав химиотерапевтических комбинаций определяется локализацией и течением инфекции, динамикой процесса на фоне проводимого лечения.

При прочих равных условиях предпочтительно лечение одним антибиотиком с бактерицидным действием. Рекомендуется также воздерживаться от применения комбинаций, если эффективность и безопасность их не доказаны. Особой осторожности (вплоть до отказа) требует комбинирование антибиотиков, которые обладают однонаправленным нежелательным действием на макроорганизм — нефротоксическим, ототоксическим, гепатотоксическим и т.п. (табл. 41, 42).

Таблица 41. Комбинирование антибиотиков

Рациональное сочетание	Нерациональное сочетание
Пенициллин + стрептомицин	Пенициллин + эритромицин
Пенициллин + оксациллин	Стрептомицин + левомицетин
Ампициллин + оксациллин	Пенициллин + левомицетин
Тетрациклин + эритромицин	Пенициллин + тетрациклин
	Аминогликозиды + аминогликозиды
	Макролиды + макролиды

Таблица 42. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Benzylpenicillinum-natrium (Б)	Флаконы 250 000 ЕД, 50 000 ЕД, 1 000 000 ЕД сухого вещества	В мышцу (под кожу) каждые 4–6 ч Перед введением раст- ворить в 4–5мл 0,9% раст- вора натрия хлорида В вену 1–2 раза в сутки, растворить в 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Benzylpenicillinum- procainum (Benzyl- penicillinum- novocainum) (Б)	Флаконы 600 000 ЕД, 1 200 000 ЕД сухого ве- щества	В мышцу по 300 000– 600 000 ЕД 2–3 раза в сутки Содержимое флакона сме- шать с 2–4 мл воды для инъекций или 0,9% раст- вора натрия хлорида
Bicillinum-1 (Б) Retarpenum (Б)	Флаконы 300 000 ЕД, 600 000 ЕД, 1 200 000 ЕД, 2 400 000 ЕД сухого вещества	В мышцу 1 раз в неделю на изотоническом раство- ре натрия хлорида (4– 5 мл) по 300 000 ЕД, 600 000 ЕД, 1 200 000 ЕД
Bicillinum-5 (Б)	Флаконы 1 500 000 ЕД сухого вещества	В мышцу 1 раз в месяц с 4–5 мл изотонического раствора натрия хлорида
Phenoxymethylpeni- cillinum (Oспен, V-Penicillinum) (Б)	Таблетки 0,1; 0,25; 0,5 Флаконы 0,3; 0,6; 1,2 гранулят Сироп 60 мл, 150 мл	По 2 таблетки 4–6 раз в сутки Разводят кипяченой во- дой до получения суспен- зии. По 1/2 мерной ложки 3–4 раза в сутки По 1/2 мерной ложки 3–4 раза в сутки
Oxacillinum-natrium (Oxacillinum) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,25; 0,5 Флаконы 0,25; 0,5; 1,0 сухого вещества	По 1–2 таблетки 4–6 раз в сутки В мышцу 4–6 раз в сутки (развести в 2 мл раство- рителя) В вену капельно на раст- воре глюкозы

1	2	3
Ampicillinum (Roscollinum, Pentarcinum) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,25; 0,5	По 2 таблетки (капсулы) 4–6 раз в сутки
Ampicillini trihyd-ras (Б)	Таблетки (капсулы) 0,25; 0,5	По 2 таблетки (капсулы) 4–6 раз в сутки
Ampicillinum-natrium (Б)	Флаконы 0,25; 0,5; 1,0 сухого вещества	В мышцу по 0,5 4–6 раз в сутки В вену капельно на растворе глюкозы
Ampioxum-natrium (Ampioxum)	Капсулы 0,25 Флаконы 0,25; 0,5 сухого вещества	По 2 капсулы 4 раза в сутки В мышцу 3–4 раза в сутки В вену капельно на 0,9% растворе натрия хлорида
Amoxicillinum (Flemoxinum, Hiconcilum)	Таблетки (капсулы) 0,25; 0,5 Флаконы 0,5; 1,0 сухого вещества	По 0,5–1,0 2–3 раза в сутки В вену капельно
Carbenicillinum-dinatrium	Флаконы 1,0; 2,0 сухого вещества	В мышцу 4–6 раз в сутки
Amoxiclavum	Официальные таблетки	По 1 таблетке 3 раза в сутки
Cefalexinum (Keflex, Spolidex, Ceporex) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,25; 0,5	По 1–2 капсулы 3–4 раза в сутки
Cefazolinum (Orizolinum, Kefzolum, Totacef) (Б)	Флаконы 0,25; 0,5; 1,0 сухого вещества	В мышцу 2–3 раза в сутки на воде для инъекций В вену капельно
Cefuroximium (Zinnat)	Таблетки 0,125; 0,25; 0,5	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки
Cefotaximum (Claforanum, Tarcefoximum) (Б)	Флаконы 0,25; 0,5; 1,0 сухого вещества	В мышцу (в вену) 1–2 раза в сутки на воде для инъекций
Tienamum	Флаконы, содержащие 0,5 имипенема	В мышцу (в вену) 2–4 раза в сутки (по инструкции)

1	2	3
Tetracyclini hydrochloridum (Б)	Таблетки (драже) 0,05; 0,1; 0,25 Мазь 3% – 5,0; 10,0; 20,0; 30,0; 50,0 Мазь 1% – 3,0; 7,0; 10,0	По 0,2–0,25 3–4 раза в сутки после еды На пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки Закладывать за нижнее веко 3–5 раз в сутки
Doxycyclinum (Vibramycinum) (Б)	Капсулы 0,05; 0,1 Флаконы 0,1; 0,2 сухого вещества	По 1–2 капсулы 1 раз в сутки после еды В вену капельно на изотоническом растворе натрия хлорида
Metacyclinum (Rondomycinum) (Б)	Капсулы 0,15; 0,3	По 1–2 капсулы 2 раза в сутки после еды
Chloramphenicolium (Laevomycesinum) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,25; 0,5	По 1–2 таблетки (капсулы) 3–4 раза в сутки до еды
Laevomycesini stearas (Б)	Таблетки 0,25	По 4 таблетки 3–4 раза в сутки
Synthomycinum (Б)	Свечи 0,25 Линимент 1%, 5%, 10% – 25,0	Во влагалище по 1 свече На пораженную поверхность 1–2 раза в сутки
Streptomycini sulfas (Б)	Флаконы 0,5; 1,0 сухого вещества	В мышцу 2 раза в сутки на изотоническом растворе натрия хлорида Ингаляционно
Kanamycini sulfas (Б)	Флаконы 0,5; 1,0 сухого вещества Ампулы 5% раствор – 10 мл	В мышцу 2 раза в сутки (растворить) В вену капельно на изотоническом растворе натрия хлорида
Gentamycini sulfas (Garamycinum) (Б)	Флаконы 0,08 сухого вещества Ампулы 2%, 4% и 6% раствор – 1 мл и 2 мл Мазь (крем) 0,1% – 10,0; 15,0; 25,0 Аэрозоль 0,1% – 140 мл Глазные капли 0,3% раствор – 1,5 мл и 10 мл	В мышцу 2 раза в сутки (растворить) по 1 мл На пораженную поверхность 2–3 раза в сутки По 1–2 капли 3–4 раза в сутки

1	2	3
Amikacyni sulfas (Amikinum) (Б)	Ампулы 5%, 12,5% и 25% – 2 мл и 4 мл Флаконы 0,1; 0,25; 0,5 сухого вещества	В мышцу 2–3 раза в сутки В мышцу 2–3 раза в сутки (растворить)
Erythromycinum (Erythranum, Eryc) (Б)	Таблетки (капсулы) 0,1; 0,2; 0,25; 0,4; 0,5 Мазь 1% – 7,0 Мазь 1% и 2% – 15,0; 20,0; 30,0	По 1–2 таблетки (капсулы) 4 раза в сутки до еды Закладывать за веко 3– 5 раз в сутки На пораженные участки кожи 2–3 раза в сутки
Roxithromycinum (Rulidum) (Б)	Таблетки 0,05; 0,1; 0,15	По 1 таблетке 2 раза в сутки перед едой
Clarithromycinum (Klacidum) (Б)	Таблетки 0,25 Флаконы 0,5 сухого ве- щества	По 1 таблетке 2 раза в сутки В вену 1 раз в сутки
Azithromycinum (Sumamedum) (Б)	Таблетки 0,125; 0,5 Капсулы 0,25	По 1 таблетке (капсуле) 1 раз в сутки
Polymyxini M sulfas (Б)	Флаконы 500 000 ЕД и 1 000 000 ЕД сухого ве- щества Мазь 0,2% – 15,0 Таблетки 500 000 ЕД	Растворить в 50 мл изото- нического раствора натрия хлорида для смачивания салфеток (наружно) На пораженную поверх- ность По 1–2 таблетки 4 раза в сутки
Lincomycini hydrochloridum (Lincocinum) (Б)	Капсулы 0,25; 0,5 Ампулы 30% раствор – 1 мл и 2 мл Мазь 2% – 10,0	По 2 капсулы 3–4 раза в сутки В мышцу (в вену) 2–3 ра- за в сутки На пораженную поверх- ность
Fusidinum-natrium (Б)	Таблетки 0,125; 0,25	По 2–4 таблетки 3 раза в сутки с молоком
Rifampicinum (Benemycinum) (Б)	Капсулы 0,15; 0,3; 0,45; 0,6 Ампулы 0,15 сухого вещества	По 1–2 капсулы 2–3 раза в сутки до еды В вену капельно на раство- ре глюкозы

Контрольные вопросы и задания

1. Перечислите основные принципы химиотерапии и дайте классификацию антибиотиков.
2. Что относится к β -лактамам антибиотикам?
3. Укажите спектр действия природных и полусинтетических антибиотиков, перечислите показания к применению.
4. В чем особенность действия и применения бициллинов?
5. В отношении каких микроорганизмов активны аминогликозиды? Назовите их ЛС.
6. В каких случаях показано применение *тетрациклина*? В чем заключаются особенности его применения?
7. В чем состоит отличие природных и полусинтетических макролидов? Перечислите показания к применению их ЛС.
8. В чем заключаются особенности применения *левомицетина*?
9. Укажите наиболее и наименее токсичные группы антибиотиков.

Тесты для закрепления материала

1. Отметить полусинтетические пенициллины:

- а) амоксициллин;
- б) феноксиметилпенициллин;
- в) бициллин-1;
- г) ампициллин;
- д) ампиокс.

2. Что характерно для бензилпенициллинов?

- а) действуют бактерицидно;
- б) действуют бактериостатически;
- в) инактивируются β -лактамазами;
- г) не разрушаются в кислой среде желудка;
- д) применяются парентерально.

3. Указать нежелательные эффекты тетрациклинов:

- а) аллергические реакции;
- б) дисбактериоз;
- в) снижение слуха;
- г) фотодерматозы;
- д) тошнота.

4. Что характерно для тетрациклинов?

- а) широкий спектр действия;
- б) влияют в основном на грамотрицательную флору;

- в) действуют бактериостатически;
- г) действуют бактерицидно.

5. Имипенем:

- а) влияет преимущественно на грамположительную флору;
- б) влияет преимущественно на грамотрицательную флору;
- в) устойчив к β -лактамазе;
- г) действует бактериостатически;
- д) назначают перорально;
- ж) назначают парентерально.

6. Отметить антибиотики-аминогликозиды:

- а) эритромицин;
- б) оксациллин;
- в) стрептомицин;
- г) амикацин;
- д) канамицин.

7. Указать бактериостатические антибиотики:

- а) ампициллин;
- б) линкомицин;
- в) эритромицин;
- г) цефотаксим;
- д) доксициклин.

8. Отметить комбинированные антибиотики:

- а) сулациллин;
- б) ампициллин;
- в) аугментин;
- г) метациклин.

Синтетические противомикробные средства

Сульфаниламидные лекарственные средства

Сульфаниламидные средства подразделяют:

1) на всасывающиеся из ЖКТ: а) короткого действия (*сульфадимезин, сульфатилтиадиазол, сульфацетамид, сульфаниламид*); б) длительного действия (*сульфадиметоксин, сульфамонотоксин, сульфаметоксазол*); в) пролонгированные (*сульфаметоксипиридазин*);

2) не всасывающиеся из ЖКТ (*фталилсульфатазол, сульфазуанидин, фтазин*);

3) комбинированные (*ко-тримоксазол, лидаприм, сульфатон, салазопиридазин, месалазин*).

Препараты этой группы являются производными амида сульфаниловой кислоты. Химиотерапевтическая активность сульфаниламидов была обнаружена в 30-х годах XX в., когда немецкий исследователь Домагк открыл и предложил для медицинского применения *пронтозил*, или *красный стрептоцид*, за что ему была присуждена Нобелевская премия.

Вскоре было установлено, что в молекуле прontosила противомикробным свойством обладает амид сульфаниловой кислоты, который назвали белым стрептоцидом. На основе его молекулы синтезировано большое количество производных сульфаниламидных ЛС.

Механизм действия сульфаниламидов объясняется конкурентным антагонизмом с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК) – фактором роста и развития микробной клетки. ПАБК необходима для синтеза микроорганизмами дигидрофолиевой кислоты, участвующей в дальнейшем образовании пуриновых и пиримидиновых оснований, которые необходимы для синтеза нуклеиновых кислот микроорганизмов. Благодаря схожести структуры ПАБК сульфаниламидные ЛС вытесняют ее и вместо ПАБК захватываются микробной клеткой, тем самым задерживая рост и развитие микроорганизмов. Для получения терапевтического эффекта сульфаниламиды необходимо назначать в дозах, достаточных для предупреждения возможности использования микроорганизмами ПАБК, находящейся в тканях.

Активность сульфаниламидов снижается в гнойном содержимом, крови, где наблюдаются высокие концентрации ПАБК, а также в присутствии веществ, распадающихся с образованием ПАБК (новокаин, бензокаин, производные сульфонилмочевины), при совместном назначении с фолиевой кислотой и ЛС, участвующими в ее синтезе.

Сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Спектр действия этих соединений довольно широк и включает следующих возбудителей инфекций: грамположительные и грамотрицательные бактерии (стрептококки, пневмококки, гонококки, менингококки, кишечная палочка, шигеллы, возбудители сибирской язвы, чумы, дифтерии, бруцеллеза, холеры, газовой гангрены, туляремии), простейшие (плазмодии малярии, токсоплазмы), хламидии, актиномицеты.

Большинство сульфаниламидов хорошо всасываются из ЖКТ преимущественно в тонком кишечнике. Распределение в организме происходит равномерно, они обнаруживаются в спинномозговой жидкости, проникают в полость суставов, проходят через плаценту.

В организме сульфаниламиды подвергаются ацетилированию, при этом теряется их химиотерапевтическая активность. Ацетильные производные менее растворимы в воде и выпадают в осадок. Степень ацетилирования для различных ЛС сильно колеблется. Выделяются сульфаниламиды из организма главным образом почками.

Сульфаниламидные средства применяются для лечения инфекционных заболеваний разной локализации. Средства, хорошо всасывающиеся из кишечника, используются для лечения пневмонии, менингита, сепсиса, инфекций мочевыводящих путей, ангины, рожистого воспаления, раневых инфекций и др.

Некоторые сульфаниламиды плохо всасываются из кишечника, создают в нем высокую концентрацию и активно подавляют кишечную микрофлору.

Сульфаниламидные ЛС могут вызвать следующие нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции (сыпь, дерматит, лихорадку), диспептические расстройства (тошноту, рвоту, снижение аппетита), кристаллурию (ацетилированные продукты могут выпадать в почках в виде кристаллов и закупоривать мочевые пути), нарушение функции почек, лейкопению, анемию, нервно-психические расстройства. Для предупреждения кристаллурии рекомендуется обильное щелочное питье (до 3 л/сут).

Противопоказаны сульфаниламиды при повышенной чувствительности к ним, нарушении выделительной функции почек, заболеваниях системы крови, поражении печени, беременности.

Сульфаниламиды резорбтивного действия. Эти ЛС хорошо всасываются их ЖКТ, накапливаются во всех тканях и различаются по длительности антибактериального эффекта и скорости выделения из организма.

► ЛС короткого действия с периодом полувыведения (на 50%) до 8 ч назначают через 4–6 ч для поддержания бактериостатических концентраций.

Сульфадимезин (сульфаметазин) практически не растворим в воде. Относительно малотоксичен, но вызывает кристаллурию, изменение картины крови.

Сульфазэтилтиадиазол (*этазол*) практически не растворим в воде. Меньше ацетируется, чем другие сульфаниламиды, не вызывает кристаллурии и меньше влияет на кровь. *Этазол-натрий* легко растворим в воде и его можно использовать парентерально при тяжелых инфекциях.

Сульфациетамид (сульфацил-натрий) хорошо растворим в воде. Применяют местно в глазной практике в виде капель, мазей для лечения конъюнктивитов, блефаритов, гнойных язв роговицы, для лечения ран. Используют также парентерально для системного действия при тяжелых инфекциях.

Сульфаниламид (стрептоцид) для системного действия применяют в таблетках и порошках, при этом он быстро всасывается в кровь. Для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи, язв, ран используют мазь стрептоцидовую или линимент стрептоцида местно на пораженную поверхность кожи либо на салфетки для перевязок. Входит в состав комбинированных мазей «*Сунорэф*», «*Нитацид*», аэрозоля «*Ингалипт*».

► ЛС длительного действия с периодом полувыведения до 24–48 ч хорошо всасываются из ЖКТ, но медленно выводятся из организма, их назначают 1–2 раза в сутки.

Сульфадиметоксин (мадрибон), *сульфаметоксазол* значительно подвергаются реабсорбции в почечных канальцах, накапливаются в больших количествах в желчи, проникают в плевральную жидкость, но плохо и медленно проникают через ГЭБ.

Сульфапиридазин (сульфаметоксипиридазин) также подвергается реабсорбции в почках. Проникает в спинномозговую, плевральную жидкость, накапливается в желчи. Эффективен в отношении некоторых вирусов и простейших (возбудителей малярии, трахомы, лепры).

► ЛС сверхдлительного (продолжительного) действия с периодом полувыведения до 84 ч реабсорбируются в почках.

Сульфаметоксипиридазин (сульфален) быстро всасывается из ЖКТ, поэтому в просвете кишечника создаются его высокие концентрации. Его применяют при лечении кишечных инфекций – бациллярной дизентерии, колитов, энтероколитов, для профилактики кишечной инфекции, в послеоперационный период.

Сульфаниламиды, не всасывающиеся из ЖКТ. *Фталилсульфатиазол (фталазол)* – порошок, практически нерастворимый в воде. В кишечнике отщепляется сульфаниламидная часть молекулы – норсульфазол. Часто фталазол комбинируют с

антибиотиками и хорошо всасываемыми сульфаниламидами. Токсичность у него низкая, переносится хорошо. Назначают 4–6 раз в день при кишечных инфекциях.

Сульфазуанидин (сульгин) действует аналогично фталазолу.

Фтазин – ЛС более длительного действия, его назначают 2 раза в сутки при дизентерии, сальмонеллезе и других кишечных инфекциях.

Комбинированные ЛС сульфаниламидов. Наиболее часто используется комбинация сульфаниламидов с *триметопримом*. Триметоприм блокирует переход дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. В подобной комбинации повышается антимикробная активность и эффект становится бактерицидным (рис. 51).

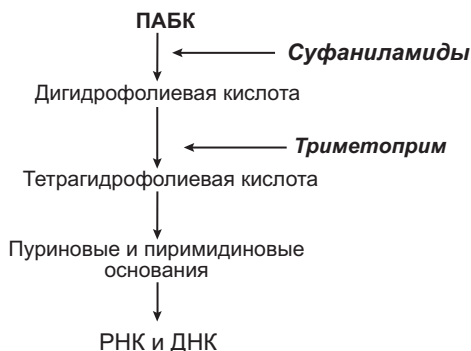


Рис. 51. Механизм действия сульфаниламидов и триметоприма

Ко-тримаксазол (бисептол, септрин, grosептол, бактрим, ориприм) представляет собой сочетание *сульфаметоксазола* и *триметоприма*. ЛС хорошо всасывается из ЖКТ, продолжительность эффекта около 8 ч. Выделяется в основном почками. Назначают 2 раза в сутки при инфекциях дыхательных путей, мочеполовой системы, кишечных, ЛОР-инфекциях и др.

Побочные эффекты такие же, как у других сульфаниламидов.

Аналогичными ЛС являются *лидаприм (сульфаметрол + триметоприм)*, *сульфатон (сульфамонетоксин + триметоприм)*.

Созданы ЛС, сочетающие в своей структуре фрагменты сульфаниламида и салициловой кислоты. К ним относятся *салазопиридазин (салазодин)*, *месалазин (месакол, салофальк и др.)*. Эти ЛС обладают антибактериальным и противовоспалитель-

ным действием. Применяют при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона (гранулематозный колит) внутрь и ректально. Нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции, лейкопения, анемия.

Производные нитрофурана

Производные нитрофурана (*нитрофурантоин, фуразидин, фуразолидон, нитрофура́л*) являются противомикробными средствами широкого спектра действия. Они эффективны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробов, простейших, риккетсий, грибов. К ним устойчивы синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза, вирусы.

Нитрофураны нарушают процессы тканевого дыхания у микроорганизмов и оказывают бактериостатическое действие. Они эффективны при устойчивости микроорганизмов к другим противомикробным средствам.

Нитрофураны хорошо всасываются из ЖКТ, приблизительно равномерно распределяются в тканях. В спинномозговую жидкость проникают плохо. Выделяются с мочой почками, частично с желчью в просвет кишечника.

Применяют в основном для лечения инфекций кишечника и мочевыводящих путей, а некоторые — местно в качестве антисептиков (фурацилин).

К основным нежелательным побочным эффектам в результате приема нитрофуранов внутрь относятся диспептические и аллергические реакции, головокружение. Они обладают тетурамоподобным действием (повышают чувствительность организма к алкоголю). С целью уменьшения побочных эффектов при приеме производных нитрофурана рекомендуется обильное питье, прием ЛС после еды, витамины группы В. Противопоказаны при тяжелых заболеваниях почек, печени, сердца, повышенной чувствительности к нитрофуранам, беременности, лактации.

Нитрофурантоин (фурадонин) обладает широким спектром противомикробного действия, высокоактивен в отношении стафилококка и кишечной палочки. Обнаруживается в высокой концентрации в моче, поэтому применяется при инфекциях мочевых путей. Кроме того, фурадонин выделяется с желчью и может использоваться при холециститах.

Фуразидин (фурагин) обладает широким спектром действия. Применяют в таблетках при острых и хронических уретритах, циститах, пиелонефритах и других инфекциях мочевыводящих путей и почек. Для лечения гнойных ран, ожогов, для спринцеваний и промываний местно используют раствор (на изотоническом растворе натрия хлорида).

Фуразолидон угнетает рост и размножение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Плохо всасывается из ЖКТ. Особенно активен по отношению к грамотрицательным микробам, в частности к возбудителям кишечных инфекций. Обладает противотрихомонадной и противоямблиозной активностью.

Применяют при кишечных инфекциях, сепсисе, трихомонадных кольпитах, лямблиозе, инфицированных ожогах и др. Иногда используют для лечения алкоголизма.

Таким же действием обладает *нифуроксазид*.

Нитрофура́л (фурацилин) используют в виде водных, спиртовых растворов, мазей как антисептическое средство для обработки ран, полосканий и промываний полостей, при гнойно-воспалительных процессах на коже. Перорально в таблетках может применяться для лечения дизентерии, инфекций мочевых путей.

Производные нитроимидазола

К ***производным нитроимидазола*** относятся *метронидазол, тинидазол, орнидазол, ниморазол*. Они проявляют бактерицидное действие в отношении всех анаэробов, простейших, *Helicobacter pylori*. В отношении аэробных бактерий и грибов неактивны. Являются универсальными противопротозойными средствами. При приеме внутрь быстро и полно всасываются, проникают во все ткани, в том числе проходят через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Метаболизируются в печени, выводятся с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов, окрашивая ее в красно-коричневый цвет.

Метронидазол (трихопол, флагил, клион, метрогил) назначают при трихомониазе, лямблиозе, внеклеточном амебиозе, язвенной болезни желудка и других заболеваниях. Назначают внутрь, парентерально, ректально, местно.

Из побочных эффектов чаще всего отмечают диспептические явления (нарушение аппетита, металлический привкус,

диарея, тошнота), возможны нарушения со стороны ЦНС (нарушение координации движений, судороги). Оказывает тетрамоноподобное действие, не совместим с алкоголем.

К производным нитроимидазолов относится также *тинидазол* (*фазижин*), *орнидазол* (*тиберал*), *ниморазол* (*наксоджин*). Они действуют более продолжительно, чем метронидазол. Тинидазол входит в состав комплексного ЛС в сочетании с норфлоксацином «*Н-Флокс-Т*». Обладает антибактериальной и антипротозойной активностью.

Хинолоны

Хинолоны подразделяются следующим образом:

- 1-е поколение – нефторированные: а) производные 8-оксинолина (*интетрикс*, *нитроксолин*); б) производные нафтириди-на (*кислота налидиксовая*, *кислота нипемидиевая*);

- 2-е поколение – фторированные (фторхинолоны): а) 1-е поколение (*ципрофлоксацин*, *норфлоксацин*, *пемфлоксацин*, *ломефлоксацин*, *офлоксацин*); б) 2-е поколение (*левофлоксацин*, *моксифлоксацин*).

Производные 8-оксинолина. Обладают широким спектром противомикробного действия, а также противогрибковой и антипротозойной активностью.

Механизм антибактериального действия состоит в нарушении синтеза белка микробных клеток. Применяют ЛС оксихинолинов при кишечных инфекциях, инфекциях мочеполовой системы и др.

Различают производные 8-оксинолина плохо всасывающиеся и хорошо всасывающиеся из ЖКТ.

Интетрикс плохо всасывается из пищеварительного канала. Эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных патогенных кишечных бактерий, грибов рода *Candida*. Принимают при острой диарее, кишечном амебиазе, малотоксичен.

Нитроксолин (*5-НОК*, *5-нитрокс*) быстро всасывается из ЖКТ и выделяется почками в неизмененном виде. Применяют при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных различными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Активен в отношении некоторых дрожжеподобных грибов. Назначают внутрь.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические явления, невриты. При приеме нитроксолина моча приобретает ярко-желтый цвет.

Противопоказаны производные 8-оксихинолина при повышенной чувствительности к ним, нарушениях функции почек, печени, поражениях периферической нервной системы.

Производные нафтиридина. *Кислота налидиксовая (невиграмон, неграм)* проявляет сильное антибактериальное действие в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Синегнойная палочка, грамположительные возбудители и анаэробы устойчивы к налидиксовой кислоте.

В зависимости от концентрации действует бактерицидно и бактериостатически. Хорошо всасывается при приеме внутрь, выделяется с мочой в неизмененном виде. Применяют при инфекциях мочевых путей, особенно острых формах, а также при холециститах, отитах, энтероколитах.

Нежелательные побочные эффекты: иногда возможны диспептические расстройства, аллергические реакции, фотодерматозы.

Противопоказана кислота налидиксовая при нарушении функции печени, почек, при беременности, детям до 2 лет.

Кислота пипемидиевая (палин, пимидел, пипемидин, пипем) обладает бактерицидным действием в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов. Хорошо всасывается из ЖКТ, выделяется почками в неизмененном виде, создавая в моче высокие концентрации. Применяют при острых и хронических заболеваниях мочевых путей и почек.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические явления и аллергические реакции в виде сыпи.

Фторхинолоны. Являются производными хинолона, содержащими в структуре атомы фтора, а также являются высокоактивными антибактериальными средствами широкого спектра действия. Влияют на метаболизм ДНК бактерий. Оказывают бактерицидное действие на аэробные грамотрицательные бактерии, несколько слабее действуют на грамположительных возбудителей. Активны в отношении микобактерий туберкулеза, хламидий.

Фторхинолоны хорошо всасываются и эффективны при приеме внутрь, выделяются почками чаще в неизмененном виде. Проникают в различные органы и ткани, проходят через ГЭБ.

Применяют при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, почек, дыхательных путей, ЖКТ, лор-инфекциях,

менингите, туберкулезе, сифилисе и других заболеваниях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к фторхинолонам.

Привыкание микроорганизмов к фторхинолонам развивается относительно медленно.

Нежелательные побочные явления: головокружение, бессонница, фотосенсибилизация, лейкопения, изменение хрящей, дисбактериоз.

Противопоказаны при беременности, лактации, до 18 лет.

► Фторхинолоны 1-го поколения – ЛС системного действия. *Ципрофлоксацин* (*ципробай, цифран, ципринол*), *пемфлоксацин* (*абактал*), *норфлоксацин* (*норбактин, нолицин*), *офлоксацин* (*таривид, офломакс*), *ломефлоксацин* (*максаквин, ломитас*) имеют широкое применение в урологии, пульмонологии, офтальмологии, отоларингологии, дерматологии для лечения инфекционных заболеваний различного течения. Применяют внутрь, инъекционно, местно.

► Фторхинолоны 2-го поколения – респираторные фторхинолоны. Избирательно накапливаются в дыхательных путях. *Левифлоксацин* (*таваник*), *моксифлоксацин* (*авелокс*) применяют при инфекциях дыхательных путей, туберкулезе легких, кожи и мягких тканей 1 раз в день. Эффективны при инфекциях, резистентных к β -лактамным антибиотикам, макролидам и другим химиотерапевтическим средствам. Реже вызывают нежелательные побочные эффекты (табл. 43).

Таблица 43. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Sulfadimidinum (Sulfadimezinum) (Б)	Таблетки 0,5	Первый прием – 4 таблетки, затем по 2 таблетки через 4 ч
Sulfanilamidum (Streptocidum) (Б)	Таблетки 0,3; 0,5 Порошок Мазь 10% – 15,0; 20,0; 30,0; 50,0 Линимент 5% – 30,0	По 1–2 таблетки 5–6 раз в сутки В полость раны Наружно на пораженные участки кожи Наружно на пораженные участки кожи

1	2	3
Sulfaaethylthiadiazolum (Aethazolum) (Б)	Таблетки 0,5 Порошок	По 2 таблетки 4–6 раз в сутки В полость раны
Aethazolum-natrium (Б)	Ампулы 10% и 20% раствор – 5 мл и 10 мл	В мышцу (в вену) медленно 3 раза в сутки
Sulfacetamidum (Sulfacylum-natrium) (Б)	Флаконы (тюбик-капельница) 10%, 20%, 30% раствор – 1,5 мл, 5 мл и 10 мл Мазь 30% – 10,0 Ампулы 30% раствор – 5 мл	По 2 капли в полость конъюнктивы 3 раза в сутки Закладывать за веко 3 раза в сутки В вену медленно 2 раза в сутки
Sulfadimethoxinum (Madribonum) (Б)	Таблетки 0,5	По 1–2 таблетки 1 раз в сутки (1 день – 4 таблетки)
Sulfalenum (Б)	Таблетки 0,2	По 1 таблетке 1 раз в сутки (1 день 5 таблеток); при хронической инфекции по 1 таблетке 1 раз в неделю
Phthalylsulfathiadiazolum (Phthalazolum)	Таблетки 0,5	По 2 таблетки 4–6 раз в сутки
Sulraguanidinum (Sulginum)	Таблетки 0,5	По 2 таблетки 4–6 раз в сутки
Co-Trimoxazolum (Bactrinum, Bisepolum, Septrinum, Oriprinum)	Таблетки 0,12; 0,24; 0,48; 0,96 Суспензия 80 мл и 100 мл Ампулы 5 мл	По 2 таблетки утром и вечером после еды По 2 чайной ложки 2 раза в сутки В вену по 10 мл 2 раза в сутки
Salazopyridazinum (Salazodinum)	Таблетки 0,5 Суспензия 5% – 250 мл Свечи 0,5	По 1 таблетке 4 раза в сутки В прямую кишку по 20–40 мл 2 раза В прямую кишку по 1 свече 2 раза в сутки
Mesalasinum (Mesacolum, Salofalk)	Таблетки (драже) 0,25; 0,5 Свечи 0,25; 1,0	По 2 таблетки 3–6 раз в сутки По 1–2 свечи в прямую кишку 2 раза в сутки

1	2	3
Nitrofurantoinum (Furadoninum) (Б)	Таблетки 0,05	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки после еды
Furazidinum (Furaginum) (Б)	Таблетки 0,05	По 2 таблетки 3–4 раза в сутки после еды
Furazolidonum (Б)	Таблетки 0,05	По 2 таблетки 3–4 раза в сутки после еды
«Intetrixum»	Офиц. капсулы	По 1–2 капсулы 3–4 раза в сутки перед едой
Nitroxolinum (5-NOK, 5-Nitroxum) (Б)	Таблетки (драже) 0,05	По 2 таблетки (драже) 4 раза в сутки
Ofloxacinum (Tarividum) (Б)	Таблетки 0,2 Флаконы 0,2% раствор – 100 мл	По 1–2 таблетки 2 раза в сутки В вену капельно
Ciprofloxacinum (Ciprobay, Cifran) (Б)	Таблетки 0,25; 0,5; 0,75 Флаконы 0,2% раствор – 50 мл и 100 мл Ампулы 1% раствор – 10 мл	По 0,25–0,75 2 раза в сутки В вену капельно 2 раза в сутки В вену струйно 2 раза в сутки
Norfloxacinum (Norbactinum, Nolicinum) (Б)	Таблетки 0,2; 0,4; 0,8 Флаконы 0,3% раствор – 5 мл	По 1 таблетке 2 раза в сутки Глазные и ушные капли по 2–3 капли 2 раза в сутки
Acidum nalidixicum (Novigramonum, Negram) (Б)	Капсулы (таблетки) 0,5	По 1–2 капсулы (таблетки) 3–4 раза в сутки
Acidum pipemidicum (Palinum, Pimidelum)	Капсулы 0,2; 0,4 Таблетки 0,4 Свечи 0,2	По 1–2 капсулы 2 раза в сутки По 1 таблетке 2 раза в сутки По 1 свече во влагалище на ночь
Metronidazolium (Trichopolium, Klionum) (Б)	Таблетки 0,25 Свечи 0,5; 1,0 Ампулы 0,5% раствор – 20 мл Флаконы 0,5% раствор – 100 мл	По 1 таблетке 3 раза в сутки после еды По 1 свече во влагалище на ночь В вену капельно В вену капельно
Tinidazolium (Fazigyum) (Б)	Таблетки 0,5	4 таблетки однократно после еды

Контрольные вопросы и задания

1. Укажите принципы классификации сульфаниламидных средств.
2. Объясните механизм действия сульфаниламидов.
3. Какие сульфаниламиды оказывают длительное действие?
4. Назовите антибиотики, применяемые при кишечных инфекциях.
5. Какое значение триметоприма в составе *ко-тримоксазола*?
6. Какие нежелательные побочные эффекты вызывают сульфаниламиды?
7. Какой противомикробный спектр действия *фуразолидона*?
8. Укажите показания к применению и противопоказания для фторхинолонов.

Тесты для закрепления материала

1. Отметить сульфаниламиды резорбтивного действия:

- а) этазол;
- б) фталазол;
- в) бисептол;
- г) сульфадиметоксин.

2. Нежелательные побочные эффекты сульфаниламидных средств:

- а) снижение АД;
- б) аритмия;
- в) кристаллурия;
- г) анемия.

3. Указать, что не является синонимами ко-тримоксазола:

- а) лидаприм;
- б) бактрим;
- в) бисептол;
- г) гросептол.

4. Отметить сульфаниламид, применяемый для лечения конъюнктивитов:

- а) фталазол;
- б) сульфацил-натрий;
- в) этазол-натрий;
- г) бисептол.

5. В каких случаях используют фуразолидон?

- а) туберкулез;
- б) дизентерия;
- в) лямблиоз;
- г) пневмония.

6. Указать фторхинолоны:

- а) ципробай;
- б) фурагин;
- в) норфлоксацин;
- г) палин;
- д) нолицин.

Противотуберкулезные средства

Противотуберкулезные средства подразделяют:

1) на основные: а) антибиотики (*рифампицин, рифабутин, стрептомицин*); б) синтетические (*изониазид, фтивазид, этамбутол, пипразинамид*);

2) резервные: а) антибиотики (*канамицин, амикацин, моксифлоксацин, ломефлоксацин*); б) синтетические (*этионамид, протионамид, ПАСК-натрий*).

Туберкулез — инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза. Преимущественная локализация — органы дыхания и в первую очередь легкие. В процесс могут вовлекаться лимфатические узлы, пищеварительная система, кожа, кости, суставы, мозг. В месте внедрения возбудителя туберкулеза возникает очаг поражения. Дальнейшее развитие и течение болезни зависит от защитных свойств организма, его реактивности, условий жизни и лечения больного. При локализации микобактерий в легких возникает некроз ткани, что приводит к образованию полостей (каверн), заполненных гноем, легочным кровотечениям, повышению температуры, сильному кашлю, истощению организма.

Химиотерапия является основным методом лечения больных туберкулезом. Ей принадлежит важная роль и в большинстве профилактических противотуберкулезных мероприятий. Внедрены и используются специальные схемы и методики лечения туберкулеза.

Лечение туберкулеза длительное. При свежих впервые выявленных формах противотуберкулезные средства назнача-

ют непрерывно от 6 до 12 месяцев, а для лечения хронических форм туберкулеза — в течение 12–24 месяцев.

Микобактерии туберкулеза достаточно быстро приобретают устойчивость к противотуберкулезным ЛС. Для замедления скорости развития резистентности обычно комбинируют 2–4 препарата. Чем раньше начато лечение, тем оно успешнее. Во многих странах разработана методика химиотерапии укороченной длительности — до 6 месяцев под непосредственным наблюдением.

Противотуберкулезные ЛС делятся на основные (1-го ряда) и резервные (2-го ряда).

► Препараты 1-го ряда (основные). Назначают нелечившимся больным с впервые выявленным туберкулезом. К ним наиболее чувствительны микобактерии, они эффективны и менее токсичны по сравнению с ЛС 2-го ряда.

Рифампицин (тубоцин, Р-цин) — полусинтетический антибиотик, полученный путем химической модификации антибиотика рифампицина. Обладает широким спектром противомикробной активности, оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие, подавляет синтез белка микроорганизмов. Хорошо всасывается из ЖКТ, терапевтическая концентрация сохраняется в крови в течение 12 ч. Выводится с мочой, желчью, бронхиальными и слезными железами. Подвергается кишечнo-печеночной циркуляции.

Показан главным образом для лечения различных форм туберкулеза. Однако к рифампицину довольно быстро возникает устойчивость микобактерий и его комбинируют с другими противотуберкулезными средствами.

Нежелательные побочные эффекты: отрицательное влияние на функции печени, лейкопения, диспептические нарушения, аллергические реакции в виде сыпи. Рифампицин усиливает действие микросомальных ферментов печени, катаболизм многих ЛС, окрашивает мочу, мокроту, слезную жидкость в красный цвет.

Противопоказан при заболеваниях печени, нарушении функции почек, при беременности (особенно в 1-й триместр), повышенной к нему чувствительности.

Рифабутин (микобутин) — полусинтетическое производное рифампицина. Оказывает выраженное бактерицидное действие на широкий спектр микробной флоры. Влияет на микобактерии туберкулеза, устойчивые к рифампицину. По антимикробному действию микобутин в 4–16 раз активнее рифампи-

цина, что связано с его лучшим внутриклеточным проникновением. ЛС быстро всасывается, длительность действия — до 30 ч.

Микобутин менее токсичен, реже вызывает побочные эффекты. Назначается в меньших дозах. Не угнетает иммунитет, что позволяет применять его у больных с иммунодефицитом, в том числе больных СПИДом.

Основным противотуберкулезным антибиотиком из группы аминогликозидов является *стрептомицина сульфат*.

К синтетическим противотуберкулезным ЛС 1-го ряда относятся *производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК)*.

Изониазид (тубазид) обладает высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза. В зависимости от концентрации проявляет бактерицидное или бактериостатическое действие. Хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во все ткани, в том числе в туберкулезные очаги и спинномозговую жидкость. Выводится в основном почками.

Механизм действия изониазида основан главным образом на подавлении синтеза микобактериальной ДНК. Кроме того, изониазид угнетает синтез фосфолипидов микобактерий и нарушает целостность их стенки, а также блокирует окислительные процессы в микробной клетке.

Большая часть изониазида в организме подвергается ацетилированию. Этот процесс проходит у больных с разной скоростью. Имеются лица, медленно инактивирующие изониазид, при этом концентрация в организме снижается также медленнее, чем у «быстрых ацетиляторов». Эти особенности учитывают при дозировании ЛС для поддержания бактериостатических концентраций вещества. Устойчивость микобактерий к изониазиду развивается достаточно быстро, но несколько медленнее, чем к рифампицину.

Назначают в один прием внутрь, ректально, в мышцу, в вену. Применяют при всех формах туберкулеза у взрослых и детей для лечения и профилактики.

Нежелательные побочные эффекты: нейротоксичность (бессонница, судороги, психические нарушения, расстройства памяти), сухость во рту, тошнота, рвота. Возможны периферические полиневриты (из-за дефицита витамина В₆, так как изониазид является его антагонистом), неврит зрительного нерва. С целью предупреждения этих побочных эффектов одновременно с изониазидом назначают *пиридоксин*.

Противопоказан при эпилепсии, нарушениях функции почек, печени, органических заболеваниях ЦНС.

К производным ГИНК относятся также *фтивазид, метазид, салюзид растворимый для инъекций*. Все они менее активны, чем изониазид. Их назначают обычно при непереносимости изониазида.

Часто используют комбинированные ЛС изониазида с рифампицином: *«Рифадин», «Рифакомб»* и др.

К синтетическим противотуберкулезным средствам другого строения относятся следующие препараты.

Этамбутол (амбутол, комбутол) – бактериостатическое ЛС, устойчивость микобактерий развивается относительно медленно. Применяется только внутрь.

Нежелательные побочные эффекты: нарушение зрения, аллергические реакции. Лечение этамбутолом проводят под систематическим контролем функции зрения. Противопоказан при невритах зрительного нерва.

Пиразинамид (пизина) – высокоактивное бактерицидное ЛС. К нему быстро развивается устойчивость микобактерий. Всасывается из ЖКТ, хорошо проникает через ГЭБ. Особенно ценен при краткосрочной химиотерапии и менингитах.

Нежелательные побочные эффекты: поражение печени, боль в суставах, диспептические явления.

► Препараты 2-го ряда (резервные). Назначают при устойчивости микобактерий туберкулеза к основным ЛС или при непереносимости последних, а также для комбинации с ними. Активность резервных ЛС, как правило, меньше, чем основных, многие из них более токсичны и чаще вызывают побочные эффекты.

К резервным антибиотикам относятся аминогликозиды: *канамицина сульфат, амикацина сульфат* (см. «Антибиотики»).

В последнее время в качестве резервных ЛС используются фторхинолоны: *лемефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин* (см. «Синтетические противомикробные средства»).

Синтетические резервные противотуберкулезные ЛС – *этионамид, протионамид*.

Этионамид применяют в сочетании с другими ЛС, так как устойчивость микобактерий к нему развивается быстро. Назначают внутрь и ректально, хорошо всасывается из ЖКТ.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические расстройства, часто тяжело протекающие, металлический привкус, иногда могут быть нарушения со стороны ЦНС.

Аналогичным ЛС является *протионамид (тривентикс)*.

Натрия пара-аминосалицилат (ПАСК-Na) является синтетическим ЛС с умеренной эффективностью. Оказывает бактериостатическое действие, по активности уступает другим препаратам. Его применяют только в комбинации с более активными ЛС. Устойчивость микобактерий к ПАСК развивается медленно. Выводится почками в неизмененном виде или в виде метаболитов.

Нежелательные побочные эффекты: диспептические расстройства, связанные с раздражающим действием (тошнота, рвота, понос, нарушение аппетита, боли в области живота), аллергические реакции (сыпь, лихорадка).

Противопрозоидные средства

Простейшие (*protozoa*) представляют собой одноклеточные микроорганизмы, которые вызывают различные заболевания: трихомоноз, лямблиоз, амебиаз и др.

Средства для лечения амебиаза

Средства для лечения амебиаза классифицируют следующим образом:

1) ЛС, применяемые при амебной дизентерии (*эметина гидрохлорид, хиниофон, тетрациклин*);

2) ЛС, применяемые при внекишечном амебиазе (*хингамин, метронидазол*).

Амебиаз – заболевание, вызываемое дизентерийной амеей, которая чаще всего поражает толстый кишечник и вызывает дизентерию с характерными болями в животе, кровавым поносом, повышением температуры тела. Характерно образование язв в стенке толстого кишечника. Амебы могут паразитировать в просвете кишечника и в глубоких слоях слизистой оболочки толстого кишечника.

Из стенки кишки амебы способны проникать по кровеносным сосудам в печень, легкие, почки, мозг и другие органы, вызывая внекишечный амеебиаз. Поэтому для лечения амеебиаза используются ЛС, способные оказывать действие на возбудителей в просвете кишечника и за его пределами.

Средства, применяемые при амеебной дизентерии. *Эметина гидрохлорид* – алкалоид корня ипекакуаны. При приеме внутрь вызывает сильное раздражение слизистой оболочки, поэтому применяют только парентерально. Назначают в остром перио-

де заболевания при амебной дизентерии, а также при внекишечном амебиазе.

Нежелательные побочные эффекты: боль в области сердца, аритмии, боль в мышцах, нарушение функции почек, диспептические явления.

Противопоказан при органических заболеваниях сердца и почек.

Хиниофон назначают при амебной дизентерии в таблетках и в клизмах, плохо всасывается из кишечника.

Тетрациклины не оказывают прямого воздействия на амёб в кишечнике. При их использовании подавляется кишечная флора и микроорганизмы, поглощающие кислород. Это неблагоприятно сказывается на росте и размножении амёб в просвете и стенке кишечника, так как они являются анаэробами. Тетрациклины являются противоамебными средствами непрямого действия.

Средства, применяемые при внекишечном амебиазе. *Хингамин* (*хлорохин, делагил*) хорошо всасывается при приеме внутрь, поэтому слабо действует на кишечные формы амёб. Эффективен при локализации амёб в печени. Обладает также противомалярийным, противоязвенным, противоязвенным, противоязвенным, противоязвенным действием.

Переносится хорошо. Побочные эффекты возникают главным образом при длительном применении в больших дозах в виде дерматита, головокружения, диспептических явлений. Возможны нарушение зрения, лейкопения.

Метронидазол (*трихопол*) и другие производные нитроимидазола применяют при всех формах амебиаза.

Средства, применяемые для лечения лямблиоза

Лямблиоз (*жидардоз*) вызывают лямблии – жгутиковые из класса простейших. Они паразитируют в тонком кишечнике и желчных ходах, вызывая энтериты, энтероколиты, холециститы и другие заболевания, сопровождающиеся воспалением слизистой оболочки, диареей, метеоризмом, болями в животе, нарушением аппетита.

При лямблиозе эффективны *аминохинол, метронидазол, фуразолидон* (см. «Производные нитрофурана»).

Аминохинол является производным хинолина. Его применяют при лямблиозах, токсоплазмозе, красной волчанке. В большинстве случаев переносится хорошо. Возможны диспептические нарушения, головная боль, общая слабость.

Средства, применяемые для лечения трихомоноза

Трихомоноз — заболевание мочеполовой системы, возбудителем которого являются трихомонады. Передается половым путем. Местными проявлениями являются зуд, жжение, обильные выделения пенистого характера из влагалища. У мужчин трихомоноз проявляется незначительными слизистыми выделениями из уретры, иногда резью при мочеиспускании.

Препаратами выбора для лечения трихомоноза являются производные нитроимидазола — *метронидазол*, *тинидазол*, *орнидазол*, *ниморазол*. Назначают внутрь, местно (интравагинально) и внутривенно. Метронидазол входит в состав вагинальных таблеток «Гиналгин», «Сикожинакс», «Клион-Д».

Трихомонацид (*атрикан*) обладает высокой активностью в отношении трихомонад. Применяют внутрь и интравагинально в суппозиториях и растворах. Обладает раздражающим действием.

Для обработки влагалища используют эмульсию *октилин*, *раствор поликресулен* (*ваготил*). Обладают бактерицидным действием, способствуют эпителизации слизистой. Эффективен также *фуразолидон* (табл. 44).

Таблица 44. Формы выпуска и способы применения ЛС

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Rifampicinum (Tubocinum, R-cinum) (Б)	Капсулы 0,15; 0,3; 0,45; 0,6 Ампулы 0,15 сухого вещества	По 1–2 капсулы 1–2 раза в сутки В вену капельно на изотоническом растворе натрия хлорида
Rifabutinum (Micobutinum) (Б)	Капсулы 0,15	По 2 капсулы 1 раз в сутки
Isoniazidum (Tubosidum) (Б)	Таблетки 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 Ампулы 10% раствор — 5 мл	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки В вену капельно (в виде 0,2% раствора на изотоническом растворе натрия хлорида)
Phthivazidum (Б)	Таблетки 0,1; 0,3; 0,5	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки

1	2	3
Ethionamidum (Б)	Таблетки 0,25; 0,5	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки
Pirazinamidum (Pizina)(Б)	Таблетки 0,5; 0,75	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки
Natrii paraaminosalicylas (Б)	Таблетки 0,5 Флаконы 3% раствор – 250 мл и 500 мл	По 3–4 г внутрь 3 раза в день после еды В вену капельно
Emetini hydrochloridum (Б)	Ампулы 1% раствор – 1 мл	Под кожу (в мышцу) 2 раза в сутки
Chlorochinum (Chingaminum) (Б)	Таблетки 0,25 Ампулы 5% раствор – 5 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в день после еды В мышцу (в вену)
Aminochinolum (Б)	Таблетки 0,05	По 3 таблетки 3 раза в сутки после еды
Metronidazolium (Trichopolium, Klionum) (Б)	Таблетки 0,25 Свечи 0,5; 1,0 Ампулы 0,5% раствор – 20 мл Флаконы 0,5% раствор – 100 мл	По 1 таблетке 3 раза в сутки после еды По 1 свече во влагалище на ночь В вену капельно В вену капельно
Trichomonacidum (Atricanum) (Б)	Таблетки 0,05; 0,1 Свечи 0,05	По 1 таблетке 2 раза в сутки По 1 свече на ночь
Nimorazolium (Naxoginum) (Б)	Таблетки 0,25; 0,5	По 0,5 2 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию противотуберкулезных средств на основные и резервные.
2. Укажите основные антибиотики, применяемые для лечения туберкулеза, особенности их действия и применения.
3. Назовите нежелательные побочные эффекты *стрептомицина*.

4. Какое ЛС является основным в лечении и профилактике туберкулеза?

5. Дайте характеристику производным нитроимидазола.

6. Какие средства применяются для лечения амебиаза, лямблиоза, трихомоноза?

Тесты для закрепления материала

1. Изониазид:

- а) обладает широким спектром действия;
- б) влияет в основном на микобактерии туберкулеза;
- в) действует бактерицидно;
- г) устойчивость развивается медленно;
- д) применяется внутрь.

2. Отметить противотуберкулезные средства 2-го ряда:

- а) рифампицин;
- б) этамбутол;
- в) канамицин;
- г) этионамид;
- д) пиразинамид.

3. Указать нежелательные побочные эффекты рифампицина:

- а) аллергические реакции;
- б) дисбактериоз;
- в) поражение печени;
- г) нарушение слуха.

4. Указать производные нитроимидазола:

- а) аминохинол;
- б) тинидазол;
- в) трихопол;
- г) фуразолидон.

5. Отметить показания к применению метронидазола:

- а) амебная дизентерия;
- б) лямблиоз;
- в) сифилис;
- г) трихомоноз;
- д) туберкулез.

б. Эффективность тетрациклинов при кишечном амебиазе связана:

- а) с подавлением бактериальной флоры кишечника;
- б) прямым амебицидным действием.

Противогрибковые средства

Грибы вызывают заболевания, называемые *микозами* (от греч. *mykes* — гриб), которые могут поражать любые органы. В зависимости от локализации поражений различают поверхностные и системные (глубокие) микозы. Системные микозы обычно развиваются при иммунодефицитах и проявляются поражением внутренних органов — легких, печени, ЖКТ, лимфатических узлов, мозга и др.

Известно три типа грибов, патогенных для человека.

► *Плесени*, примером которых являются дерматофиты. Они способны переваривать кератин и вызывать поражение кожи, ногтей, волос — дерматомикозы (*эпидермофитии, трихофитии, микроспории* и др.).

► *Истинные дрожжевые грибы*, которые могут вызвать развитие менингита и пневмонии.

► *Дрожжеподобные грибки типа Candida* поражают кишечник, ротовую полость, влагалище и вызывают кандидамикозы.

Для лечения грибковых заболеваний используется большое количество ЛС, отличающихся по спектру противомикозного действия и показаниям.

Главным в механизме действия большинства противогрибковых средств является их способность тормозить синтез белков или взаимодействовать с эргостеролом, который является обязательным компонентом клеточных мембран грибов (табл. 45).

Противогрибковые антибиотики. Полиеновые антибиотики — вещества сложного строения, содержащие полиненасыщенное макроциклическое лактонное кольцо. Обладают мембраноактивными свойствами — вступают в прочную связь с эргостеролом клеточных мембран, в результате чего в мембранах возникают устойчивые гидрофильные каналы («дыры»), через которые грибок теряет ионы и низкомолекулярные метаболиты, нарушается обмен веществ и свойства цитоплазмы. Полиеновые антибиотики проявляют фунгицидное (от лат. *fungus* — гриб) действие.

Нистатин (микостатин) нарушает проницаемость клеточной мембраны грибов типа *Candida*. Эффективен при кандида-

Таблица 45. Классификация основных противогрибковых средств

Группа	Лекарственные средства
Азолы (имидазолы, триазолы)	<p><i>Азолы для системного применения</i></p> <p>Кетоконазол (низорал) Флуконазол (дифлукан, микосист, форкан) Итраконазол (орунгал)</p> <p><i>Азолы местного применения</i></p> <p>Клотримазол (канестен) Миконазол (гинезол) Бифоназол (микоспор) Эконазол (певарил) Оксиконазол (мифунгар)</p>
Синтетические препараты других химических классов	<p>Тербинафин (ламинил) Нитрофунгин (хлорнитрофенол) Препараты ундециленовой кислоты (ундецин, цинкундан, микосептин)</p>
Антибиотики	<p>Амфотерицин В Нистатин Леворин Гризеофульвин</p>

микозах слизистых оболочек рта, кишечника, пищевода, кожи. При поражении ЖКТ нистатин назначают энтерально. Из кишечника всасывается плохо. Применяют также местно. Переносится хорошо.

Нежелательные побочные эффекты: иногда возможны диспептические явления (тошнота, диарея).

Леворин по спектру противогрибкового действия напоминает нистатин, но более токсичен. В некоторых случаях оказывает лечебное действие при неэффективности нистатина.

Нежелательные побочные эффекты: при приеме внутрь возможны тошнота, кожный зуд, дерматит, запор.

Натамицин (нимафуцин) активен в отношении дрожжеподобных грибов, дерматомицетов, а также трихомонад. Не всасывается из ЖКТ, кожи и слизистых оболочек. Применяют внутрь и местно.

Нежелательные побочные эффекты: возможны тошнота, рвота, чувство жжения.

Гризеофульвин (грифульвин) эффективен в отношении дерматофитов. На другие грибы не влияет. Является наиболее эффективным средством для лечения дерматомикозов. Хорошо всасывается из ЖКТ, избирательно накапливается в коже,

ногтях, волосах. Выделяется медленно почками и кишечником.

Применяют гризеофульвин энтерально.

Нежелательные побочные эффекты: возможны диспептические явления, головная боль, головокружение, дезориентация, сыпь. Противопоказан при лейкопении, органических заболеваниях печени, беременности.

Амфотерицин В (фунгизон) является одним из основных ЛС для лечения системных микозов. Нарушает проницаемость клеточной мембраны грибов. Из ЖКТ всасывается плохо, поэтому его назначают внутривенно. Кроме того, фунгизон вводят в полости тела, эндOLUMбально при поражении ЦНС, ингаляционно и используют местно.

Нежелательные побочные эффекты наблюдаются часто и многие из них довольно серьезны: лихорадка, падение АД, нефротоксичность, анемия, нейротоксичность, тромбофлебиты, аллергические реакции, диспептические нарушения.

Синтетические противогрибковые средства. Производные азола (противогрибковые азола) вызывают повреждение плазматической мембраны грибов вследствие торможения синтеза эргостерола и гидрофобного взаимодействия с ненасыщенными жирными кислотами. В результате клеточные мембраны грибов теряют способность регулировать содержание и удерживать ионы и метаболиты в клетках. Проявляют преимущественно фунгистатическое действие.

Флуконазол (дифлюкан, фунголон, форкан) хорошо всасывается при пероральном применении, проходит через ГЭБ. Применяют при менингите, кандидамикозах, системных кандидозах и др.

Нежелательные побочные эффекты: возможны диспептические явления, аллергические реакции, иногда — лейкопения.

Кетоконазол (низорал, незоран) также производное имидазола. Хорошо всасывается при пероральном применении, распределяется в большинстве тканей. Его используют при местных и системных микозах. Он может вызвать некроз печени и угнетение функции надпочечников.

Перорально используется также *итраконазол (орунгал, орунит)* в капсулах, растворах.

Клотримазол (канестен) является производным имидазола, обладает широким спектром противогрибкового действия. Плохо всасывается из кишечника, используют только местно при дерматомикозах и кандидозе кожи и слизистых оболочек. Противопоказан при беременности.

Местно применяют также *миконазол (гинезол), бифоназол (микоспор, бифокар)* в виде гелей, растворов, суппозиториев.

Препараты другого химического строения. *Тербинафин* (*ламизил, экзифин, тербизил*) является эффективным синтетическим ЛС с фунгицидным действием. Обладает широким спектром противогрибкового действия. Назначают внутрь и местно при дерматомикозах и поражениях кожи и ногтей. Хорошо переносится.

Нежелательные побочные эффекты: иногда возможны диспептические расстройства, кожные аллергические реакции.

Местно при лечении грибковых заболеваний кожи используют препараты ундециленовой кислоты: мази «*Цинкундан*», «*Ундецин*», «*Микосептин*», а также «*Нитрофунгин*» и др.

Таблица 46. Клиническая классификация противогрибковых средств

Кератомикозы	Кандидомикозы	Дерматомикозы	Глубокие микозы
Кетоконазол Клотримазол Тербинафин (спрей) Бифоназол (крем) Изоконазол	Нистатин натамицин Изоконазол Кетоконазол Клотримазол Миконазол Флуконазол Эконазол	Бифоназол Изоконазол Кетоконазол Клотримазол Миконазол Гризеофульвин тербинафин Итраконазол Ундециленовая кислота	Амфотерицин В Флуконазол Кетоконазол

В табл. 46 представлены собственно противогрибковые средства для лечения микозов. Наряду с ними используют также препараты, проявляющие кератолитическое и антисептическое действие: салициловую, бензойную и борную кислоты, раствор йода, красители — метиленовый синий, бриллиантовый зеленый. Применяют главным образом местно для закрепления результата терапии противогрибковыми средствами и предупреждения рецидивов.

Противовирусные средства

Противовирусные средства классифицируют следующим образом:

1) синтетические: а) противогриппозные (*оксолин, ремантадин, озельтамивир, альгирем*); б) противогерпетические (*ацикловир, валацикловир, бонафтон, идоксуридин, фамцикловир, тромантадин*); в) ингибиторы репликации ВИЧ (*азидотимидин, ламивудин, зальцетабин*);

2) интерфероны (*интерферон человеческий лейкоцитарный, гриппферон, кипферон, интрон, генферон*);

3) индукторы интерферонов (*арбидол, анаферон, циклоферон*).

Вирусы содержат какой-нибудь один вид нуклеиновых кислот (ДНК или РНК) и белок капсид. Они не обладают собственным обменом веществ и размножаются только в живых тканях (паразитируют). При этом вирусы перестраивают систему метаболических процессов для своего размножения. Вирусные инфекции возникают вследствие избирательного поражения тканей или органов. Среди них известны герпетические заболевания, менингиты, энцефалиты, гепатиты, грипп, ОРВИ и др. СПИД – это смешанный тип вирусной инфекции.

Для профилактики вирусных инфекций используются вакцины, иммуноглобулины специфические (противогриппозный, противооспенный и др.).

Создание противовирусных ЛС – одна из наиболее сложных задач химиотерапии инфекций. Имеющиеся многочисленные антибиотики неэффективны при лечении вирусных заболеваний. Процессы размножения вирусов тесно связаны с метаболизмом клеток хозяина (внутриклеточное расположение вирусов, сходство вирусного материала с жизненно важными нуклеиновыми кислотами клеток хозяина), поэтому очень сложно создать ЛС, оказывающие избирательное противовирусное действие. Однако некоторые вирусы (например, вирус герпеса) после проникновения в клетки индуцируют образование своих ферментов, которые отличаются от аналогичных ферментов клетки. К таким ферментам относится ДНК-полимераза. Кроме того, попадая в организм, вирусы вызывают образование клетками интерферона и включение гуморального и клеточного иммунитета.

Синтезированы противовирусные средства различной направленности действия, оказывающие угнетающее влияние на различные стадии размножения вируса. Репликация вирусов осуществляется в несколько этапов (рис. 52).

Механизм действия противовирусных ЛС заключается:

- в защите клеточных мембран от связывания с ними вирусных частиц, т.е. препятствии проникновению вирусных ДНК и РНК;

- ингибировании синтеза вирусных нуклеиновых кислот (аналоги нуклеозидов);

- повышении устойчивости клеток к вирусам (интерфероны).



Рис. 52. Схема репликации вирусов и механизм действия противовирусных средств

Выделяются синтетические противовирусные средства, интерфероны и индукторы интерферонов (табл. 47).

Таблица 47. Показания к применению некоторых противовирусных средств

Вирусы (заболевание)	Лекарственное средство
ДНК-содержащие вирусы	
Вирус герпеса Герпес кожи, губ, половых органов, энцефалит Герпетический кератит	Ацикловир, валацикловир Идоксуридин
Вирусы гепатита В и С	Интерферон-α
РНК-содержащие вирусы	
Вирус иммунодефицита человека ВИЧ-инфекция	Зидовудин, зальцетабин, индинавир
Вирусы гриппа Грипп типа А Грипп типа А и В	Амантадин, ремантадин Арбидол, альгирем, озельтамивир, рибавирин, циклоферон

Противогриппозные средства. *Оксалин* — синтетическое ЛС. Проявляет вируцидное действие. Обладает умеренной эффективностью при аденовирусных инфекциях глаз, кожи, слизистой носа и в профилактике гриппа. Применяют его местно, в виде мази и раствора для закапывания в глаза и нос.

Нежелательные побочные эффекты: кратковременное раздражающее действие и жжение.

Ремантадин обладает противовирусной активностью в отношении РНК-содержащих вирусов. Он угнетает проникновение вируса в клетки. Применяют для профилактики и лечения гриппа А. Для профилактики назначают по 1 таблетке 1 раз в сутки 10–15 дней; для лечения — 1-й день — 2 таблетки 3 раза в сутки, 2–3-й день — 2 таблетки 2 раза в сутки; 4–5-й день — 2 таблетки 1 раз в сутки. Принимают после еды.

Нежелательные побочные эффекты: бессонница, нервозность, нарушение концентрации внимания, нарушение функции почек и печени. Обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием.

Альгирем — сироп, назначаемый детям с 1 года при гриппе типа А и В. Принимают по той же схеме, что и ремантадин.

Озелтамивир (тамифлю) — специфический препарат, действующий непосредственно на вирус. Он показан для лечения взрослых с симптомами гриппа продолжительностью не более 2 суток. Принимают 2 раза в сутки (утром и вечером) во время еды в течение 5 дней.

Противогерпетические средства. *Ацикловир (виролекс, зовиракс, герпевир, виворакс, ацигерпин)* обладает избирательным противогерпетическим действием, угнетает синтез нуклеиновых кислот вируса. Его широко используют при простом герпесе, поражении глаз, генитальном, опоясывающем герпесе. Вводят внутрь, внутривенно и местно. При местном применении отмечается небольшой раздражающий эффект; при внутривенном — нарушение функции почек, флебиты, кожные сыпи; при энтеральном — диспептические нарушения.

Валацикловир (валтрекс) — аналог ацикловира более длительного действия. Принимают 2 раза в сутки.

Фамцикловир (фамвир) применяют при простом и опоясывающем герпесе.

Бонафтон обладает противовирусной активностью в отношении вируса герпеса и некоторых аденовирусов. Применяют для лечения герпетического кератита, вирусных заболеваний кожи, герпетического стоматита, гингвита, герпеса гениталий и других вирусных заболеваний кожи и слизистых оболочек. При местном применении бонафтона возможны явления раздражения, при приеме внутрь — головная боль, понос.

Для местного применения используют *бутаминофеновая мазь*, *идоксуридин (офтан-иду)*, *тромантадин (виру-мерц)*.

Ингибиторы репликации ВИЧ. *Азидотимидин (зидовудин, ретровир)*, *ламивудин*, *зальцетабин* активны в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Являются ингибиторами ВИЧ-протеаз. Применяют их при СПИДе внутрь и инъекционно.

Интерфероны. Значительное место в профилактике и лечении вирусных заболеваний занимают интерфероны. *Интерферон* — это белок, синтезируемый клетками, инфицированными вирусом, который тормозит размножение вирусов. Интерфероны продуцируются и при других инфекциях. Они обладают широким спектром противовирусной активности, а также иммуномодулирующим действием.

Интерферон человеческий лейкоцитарный получают из лейкоцитов крови, инфицированных вирусом людей. Применяют путем закапывания в нос или ингаляционно. Содержимое ампулы растворяют перед употреблением. Профилактически при гриппе в каждый носовой ход закапывают по 3—5 капель 2 раза в сутки, в начальной стадии заболевания — по 5 капель 5 раз в сутки.

Гриппферон (β-интерферон) — спрей для носа. К препаратам интерферонов местного действия относятся *генферон*, *кипферон*.

α-интерферон (интрон) применяют внутримышечно при гепатите В и С.

Нежелательные побочные эффекты: возможны повышение температуры, утомляемость, в больших дозах — угнетение кроветворения.

Арбидол, *анаферон*, *циклоферон* — индукторы интерферонов. Они стимулируют синтез интерферонов в организме. Это приводит к угнетению репродукции вирусов. Применяют при гриппе, ОРВИ и других вирусных инфекциях (табл. 48).

Таблица 48. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Clotrimazolum (Canestenum)	Флаконы 15% раствор – 15 мл, 20 мл, 40 мл и 50 мл Крем (мазь) 1% –15,0; 20,0; 30,0 Таблетки 0,1; 0,2; 0,5	Наносить на пораженные участки 2–3 раза в сутки Наносить на пораженные участки 2–3 раза в сутки По 1 таблетке во влажли- ще на ночь
Nystatinum (Mycostatinum) (Б)	Таблетки 250 000 ЕД, 500 000 ЕД Мазь 1% – 15,0; 30,0 Свечи 250 000 ЕД, 500 000 ЕД	По 1 таблетке 3–8 раз в сутки (не разжевывая) На пораженную поверх- ность 2 раза в сутки В прямую кишку, во вла- галище по 1 свече
Grizeofulvinum(Б)	Таблетки 0,125; 0,5	По 1–2 таблетки 4 раза в сутки
Ketoconazolum (Nizoralum) (Б)	Таблетки 0,2 Мазь (крем) 2% –20,0 Свечи 0,4	По 1 таблетке 1 раз в сутки На пораженную поверх- ность 2 раза в сутки По 1 свече во влаглище на ночь
Fungazolum (Diflucanum)	Капсулы 0,05; 0,1; 0,15; 0,2 Флаконы 0,2% – 50 мл, 100 мл, 200 мл	По 1 капсуле 1 раз в сутки В вену капельно
Amphotericinum B (Fungizonum)(Б)	Флаконы 50 000 ЕД сухого вещества	В вену капельно на изото- ническом растворе натрия хлорида
Oxolinum (Б)	Мазь 0,25%, 0,5% – 10,0 Мазь 1%, 2%, 3% – 30,0	Закладывать за веко, сма- зывать слизистую носа 1– 3 раза в сутки На пораженную кожу 2– 3 раза в сутки
Rimantadinum (Remantadinum) (Б)	Таблетки 0,05	По 1–2 таблетки 1–3 раза в сутки после еды

1	2	3
Interferonum leucocyticum	Ампулы 2 мл	Содержимое ампулы растворить водой до метки, закапывать в нос по 2 капли 2 раза в день для профилактики По 5 капель 5 раз в день при гриппе
Acyclovirum (Zovirax, Virolex, Herpevirum)	Таблетки 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 Флаконы 0,25; 0,5 сухого вещества Мазь (крем) 2,5% – 10,0	По 1 таблетке 2–5 раз в день В вену капельно (содержимое растворить в изотоническом растворе натрия хлорида) каждые 12 ч На пораженные очаги 5 раз в сутки
Valacyclovirum (Valtrex)	Таблетки 0,5	По 1–2 таблетки 3 раза в сутки
Bonaphthonum (Б)	Таблетки 0,1 Мазь 0,05% – 10,0 Мазь 0,25%, 0,5%, 1% – 25,0	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки Закладывать за веко 3–4 раза в сутки На пораженные очаги 2–6 раз в сутки

Противоглистные (антигельминтные) средства

Противоглистные средства делятся по применению:

1) при кишечных нематодозах (*пиперазина адипинат, левамизол, мебендазол, пирантел, альбендазол*);

2) кишечных цестодозах (*фенасал, семена тыквы, мебендазол*);

3) кишечных трематодозах (*празиквантел, мебендазол, альбендазол*);

4) внекишечных гельминтозах (*карбамазин, хлоксил, празиквантел, антимонил-натрия цитрат*).

Гельминты (от греч. *helmins* – червь) относятся к различным классам червей: круглые (нематоды), ленточные (цестоды), сосальщики (трематоды). Они попадают в организм человека через рот и чаще всего паразитируют в ЖКТ, мочевыделительной системе, а также вызывают поражение других внутренних орга-

нов. За счет выделения токсических метаболитов и механическим путем гельминты наносят большой вред организму.

Глистные инвазии подразделяются на кишечные (нематодозы, цестодозы, трематодозы) и внекишечные гельминтозы.

Механизм противоглистного действия ЛС связан чаще всего с параличом мускулатуры гельминтов. Некоторые ЛС нарушают их углеводный обмен, угнетают тканевое дыхание. Большинство из них обладают слабительным действием, что способствует более быстрому изгнанию гельминтов из кишечника с калом. При назначении через рот ЛС плохо всасываются и не оказывают выраженного токсического действия на организм. При одновременном применении жирной пищи и алкоголя возможна стимуляция всасывания и проявление нежелательных эффектов: головная боль, слабость, аллергические проявления, нарушение координации движений.

ЛС, применяемые при кишечных нематодозах. Наиболее часто встречающимися нематодозами являются: аскаридоз (возбудитель — аскарида), энтеробиоз (возбудитель — острица), трихоцефалез (возбудитель — власоглав), анкилостомидоз (возбудитель — анкилостома), стронгилоидоз (возбудитель — кишечная угрица).

Пиперазина адипинат парализует мускулатуру круглых гельминтов, усиливает перистальтику кишечника, эффективен при аскаридозе. Всасывается из ЖКТ, но нетоксичен. Редко может вызвать легкую тошноту, боли в животе, при передозировке — мышечную слабость.

Левамизол (декарис) наиболее эффективен при аскаридозе и энтеробиозе. Обладает иммуностимулирующим действием. При однократном приеме ЛС побочных эффектов не вызывает. В отдельных случаях могут наблюдаться головокружения, головная боль, диспептические расстройства.

Пирантел (комбантрин, немозид, гельминтокс) плохо всасывается из ЖКТ. Применяется при анкилостомидозе, энтеробиозе, аскаридозе. Переносится хорошо.

Мебендазол (вермокс, вермакар) является производным имидазола. Плохо всасывается из ЖКТ. Обладает широким спектром противоглистного действия, эффективен при всех кишечных нематодозах, кишечных цестодозах и внекишечных гельминтозах. Способствует делению тела гельминта на фрагменты и растворяет его. Переносится хорошо, побочные эффекты возникают редко (головная боль, аллергические реакции, диспептические явления).

Альбендазол (немозол) — аналог мебендазола, оказывает влияние на личинки гельминтов. Применяют при различных гельминтозах, активен при токсокарозе.

Лекарственные средства, применяемые при кишечных цестодозах. Возбудителями являются ленточные гельминты: свиной цепень, бычий цепень, широкий лентец, карликовый цепень и др.

Фенасал (никлозамид) влияет на все виды ленточных глистов, вызывает их гибель, малотоксичен. Серьезных побочных эффектов не вызывает.

При кишечных цестодозах могут использоваться *семена тыквы* (300,0 г измельченных семян на прием), *мебендазол*.

Лекарственные средства, применяемые при кишечных трематодозах. *Празиквантел (билтрицид)* дает высокий лечебный эффект и обычно хорошо переносится. Применяют также *мебендазол, альбендазол*.

Лекарственные средства, применяемые при внекишечных гельминтозах. Заболевания встречаются редко. Чаще всего поражаются глаза, кровеносные сосуды, кишечник, селезенка, мочеполовой тракт, печень.

При внекишечных гельминтозах применяют *карбамазин, флоксил, празиквантел*, препарат сурьмы — *антимонила натрия цитрат* (табл. 49).

Таблица 49. **Формы выпуска и способы применения ЛС**

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Piperazini adipinas	Таблетки 0,2; 0,5	По 3–4 таблетки (за 1 ч до еды или через 1 ч после еды) 2 раза в сутки в течение 2 суток — при аскаридозе
Pyrantelum (Combantrinum, Nemocidum) (Б)	Таблетки 0,125; 0,25 Суспензия 5% — 15 мл	По 3 таблетки или 3 чайные ложки однократно после завтрака или после ужина
Levamisolum (Decaris) (Б)	Таблетки 0,15; 0,05	По 1 таблетке после ужина однократно
Mebendazolium (Б) (Vermox, Vermacar)	Таблетки 0,1	По 1 таблетке однократно после ужина (через неделю можно повторить)
Niclosamidum (Phenasalum) (Б)	Таблетки 0,5	По 8–12 таблеток однократно (разжевывать) натощак утром или через 3–4 ч после ужина
Albendasolum (Nemosolum)	Таблетки 0,2	По 0,2–0,4 однократно

Контрольные вопросы и задания

1. Какие антибиотики оказывают противогрибковое действие?
2. Чем *гризеофульвин* отличается от *нистатина*?
3. В чем заключается особенность действия и применения «противогрибковых азолов»?
4. Укажите лекарственные средства, применяемые при гриппе, дайте их классификацию.
5. Каковы особенности применения *ацикловира*?
6. Перечислите показания к применению интерферонов.
7. Опишите механизм действия и дайте классификацию антигельминтных средств.
8. Каковы особенности применения противоглистных ЛС?

Тесты для закрепления материала

1. При кишечных нематодозах применяют:

- а) пирантел;
- б) празиквантел;
- в) мебендазол;
- г) фенасал.

2. Левамизол эффективен при:

- а) аскаридозе;
- б) трихоцефалезе;
- в) трихостронгилоидозе;
- г) анкилостомидозе.

3. Мебендазол:

- а) обладает широким спектром антигельминтного действия;
- б) вызывает паралич гельминтов;
- в) плохо всасывается из ЖКТ;
- г) хорошо всасывается из ЖКТ.

4. Отметить противогрибковые антибиотики:

- а) кетоконазол;
- б) тербинафин;
- в) нистатин;
- г) пимафуцин.

5. Клотримазол:

- а) применяют при системных микозах;
- б) применяют при кандидамикозах;

- в) назначают внутрь;
- г) обладает гепатотоксичностью.

6. Указать средства, применяемые при дерматомикозах:

- а) тербинафин;
- б) нистатин;
- в) гризеофульвин;
- г) микосептин.

7. При герпетическом кератите применяют:

- а) идоксуридин;
- б) ремантадин;
- в) зидовудин;
- г) оксолин.

8. При гриппе, вызванном вирусом типа А и В, эффективны:

- а) арбидол;
- б) ремантадин;
- в) ацикловир;
- г) осельтамивир.

Противоопухолевые средства

Опухоль возникает вследствие воздействия на организм неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Ее формирование зависит от особенностей организма, а также от злокачественности и продолжительности действия факторов. Возникновение онкозаболеваний в настоящее время связывают с нарушением регулярных механизмов организма, изменениями в иммунной, эндокринной, нервной системах, генетическими и внешними факторами. Канцерогенными факторами внешней среды являются химические вещества (нитрозосоединения, углеводороды и др.), взаимодействующие с ДНК и РНК, физические факторы (облучение) и др.

Доброкачественная опухоль растет медленно, раздвигая окружающие ткани, имеет четкие границы, капсулу, состоящую из клеток, сходных с окружающей тканью. Клетки ее не способны к метастазированию и рецидивам.

Злокачественная опухоль растет быстро, клетки утрачивают специфические свойства и характерную структуру (атипич-

ные). Клетки злокачественной опухоли способны врастать в окружающие ткани и разрушать их. Отделяясь, они распространяются по кровеносным и лимфатическим сосудам и образуют метастазы (новые опухоли).

Злокачественные опухоли: рак — опухоли эпителиальной ткани; саркома — опухоль соединительной ткани, гемобластоз — злокачественное заболевание крови.

Лечение онкозаболеваний основывается на использовании трех основных методов: хирургического, лучевой терапии и химиотерапии с помощью противобластомных ЛС. Важным условием в лечении является ранняя стадия диагностики опухолевого процесса.

Большинство противоопухолевых средств по принципу действия относят к *цитостатикам*, задерживающим рост и размножение клеток. Избирательность их цитостатического действия в отношении злокачественных опухолей связана с тем, что число активно делящихся клеток в опухолевой ткани значительно выше, чем в здоровых тканях организма.

К недостаткам противобластомных средств следует отнести сравнительно быстрое привыкание опухолевых клеток к ЛС и малую избирательность действия в отношении опухолей. Противоопухолевые средства оказывают токсическое действие не только на опухолевые клетки, но и на активно размножающиеся нормальные клетки организма, особенно клетки костного мозга, эпителия ЖКТ и волосяных фолликулов. С этим связывают *осложнения*: угнетение кроветворения, угнетение иммунитета, дистрофические изменения ткани печени, изъязвление слизистой оболочки полости рта и ЖКТ, тошнота, рвота, диарея, алоpecia (выпадение волос), а также мутагенность, эмбриотоксичность. С целью повышения эффективности и уменьшения токсичности ЛС можно вводить внутриаrтериально или использовать перфузию области с опухолью, чтобы обеспечить поступление веществ непосредственно в опухоль.

Противопоказания к применению: беременность, лактация, выраженные нарушения функции почек и печени, гипоплазия костного мозга, острые инфекции и др.

Механизм действия противоопухолевых ЛС разнообразен: нарушают процессы митотического деления клеток, влияют на обмен РНК и ДНК клеток и выключают их из деления, имеют

сходное строение с некоторыми веществами, участвующими в синтезе нуклеиновых кислот и включаются в обмен вместо них и др.

Противоопухолевые средства классифицируются в зависимости от характера их действия на синтез макромолекул опухолевых клеток.

Алкилирующие средства. ЛС этой группы являются азотистыми аналогами иприта, способны реагировать с нуклеофильными центрами белковых молекул, угнетая синтез ДНК и РНК, в результате чего нарушается жизнедеятельность клеток и блокируется их митотическое деление. К ним чувствительны и нуклеопротеиды ядер кроветворных органов, происходит угнетение кроветворения. ЛС оказывают иммунодепрессивное действие.

Циклофосфамид (циклофосфан), мелфалан (алкеран), цисплатин применяют при болезнях крови, саркомах, раке молочной железы, яичников и др. При лечении необходимо следить за картиной крови.

Антиметаболиты. Они химически сходны с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями нуклеиновых кислот. Замещая их в опухолевых клетках, ЛС подавляют синтез ДНК и РНК, при этом ингибируется митоз.

Метотрексат, меркаптопурин применяют при лейкемии, опухолях в области головы и шеи, раке молочной железы, бронхов, желудка и др. Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, меркаптопурин – антиметаболитом пуринов.

Антибиотики. Цитотоксические свойства этих ЛС обусловлены угнетением синтеза и функции нуклеиновых кислот.

Дактиномицин, доксорубицин и другие противоопухолевые антибиотики являются довольно эффективными ЛС. Их применяют при острых лейкозах, лимфомах и истинных опухолях. Часто используют для комбинации с другими ЛС. Все они обладают иммунодепрессивным действием.

ЛС растительного происхождения. Противоопухолевой активностью обладают алкалоиды барвинка розового (катарантуса розового). Они блокируют митоз опухолевых клеток.

Винкристин используют при остром лейкозе, лимфомах и других опухолях. ЛС оказывает выраженное нейротоксическое действие.

Колхамин (омаин) — алкалоид безвременника великолепного и безвременника осеннего. Обладает выраженной антимитотической активностью. Применяют в таблетках при раке пищевода, желудка, печени, в виде мази — при раке кожи. Довольно сильно угнетает кроветворение.

Гормональные и антигормональные средства. Из гормональных ЛС для лечения опухолей используют в основном андрогены, эстрогены, глюкокортикостероиды.

Андрогены (тестостерона пропионат, тэстэнат) применяют при раке молочной железы. Они подавляют продукцию эстрогенов. Их назначают женщинам с сохраненным менструальным циклом, в том числе, когда менопауза не превышает 5 лет.

Эстрогены (синэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол) начинают при раке молочной железы женщинам с менопаузой более 5 лет. Эстрогены подавляют продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, которые косвенно стимулируют рост опухолевых клеток. Их применяют также при раке предстательной железы у мужчин, они подавляют продукцию естественных андрогенных гормонов.

Глюкокортикостероиды (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.) угнетают процессы деления клеток, влияя на синтез ДНК. Эти гормоны широко используют в комплексной терапии лейкозов, а также лимфомах и раке молочной железы.

Тамоксифена цитрат является антагонистом гормонов, антиэстрогенным средством. Он специфически связывается с эстрогенными рецепторами молочной железы и устраняет действие эндогенных эстрогенов на рост опухоли. Применяют при раке молочной железы.

Ферментные лекарственные средства. *L-аспарагиназа* — фермент, применяемый при остром лейкозе, лимфосаркоме, ретикулосаркоме. Механизм ее действия связан с гидролизом аспарагина, необходимого опухолевым клеткам, что приводит к нарушению синтеза белка и гибели клеток.

Лекарственные средства различных групп. *Гидроксимочевина (гидроксикарбамид)* применяется при лейкозах, меланоме, раке яичников, опухолях головы и шеи и др. Тормозит синтез ДНК. Не оказывает влияния на синтез белка и РНК. Применяют внутрь.

Эти ЛС поступают в специализированные аптеки онкодиспансеров. Из аптечной сети не отпускаются.

Глава 12. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Помощь при *острых отравлениях* состоит из следующих мероприятий:

- 1) предупреждения всасывания яда в кровь;
- 2) ускорения выведения яда из организма;
- 3) антидотной терапии (нейтрализации яда);
- 4) симптоматической терапии.

Предупреждение всасывания яда в кровь. С поверхности кожи и слизистых оболочек яд следует смыть обильным количеством холодной воды или изотонического раствора натрия хлорида.

При попадании яда внутрь вызывают рвоту (если нет повреждающего действия на слизистую желудка) либо промывают желудок. Рвоту вызывают механическим раздражением корня языка или приемом внутрь 2–3 стаканов теплого раствора поваренной соли (2–3 чайные ложки на стакан воды). Промывание желудка проводят с помощью толстого зонда водой комнатной температуры до чистоты промывных вод. При отравлении некоторыми ядами (например, *морфином*), обладающими способностью после всасывания в кровь выделяться через слизистые оболочки желудка, промывание необходимо делать через каждые 4–6 ч. Затем через зонд вводится солевое слабительное (*натрия сульфат* или *магния сульфат*) – 20–30 г на прием, запивая 2 стаканами воды. Слабительные средства не применяют при отравлении кислотами и щелочами, так как они способствуют продвижению этих веществ по пищеварительному тракту, вследствие чего могут возникать поражения слизистых оболочек.

Для уменьшения всасывания яда из ЖКТ используют также адсорбирующие средства: *уголь активированный* по 30–40 г в 1–2 стаканах воды. Для промывания желудка используют также *0,5% раствор танина* или *0,05–0,1% раствор калия перманганата*.

Ускорение выведения яда. Для ускорения выведения ядов из организма после их всасывания в кровь используются разные методы:

1) метод форсированного диуреза – заключается в том, что пострадавшему вводят в вену значительное количество (до 2,5 л) *изотонического раствора натрия хлорида*, а затем активное мочегонное средство – *фуросемид* или *маннит*. При этом зна-

чительно усиливается диурез и стимулируется выведение яда с мочой;

2) гемодиализ — проводится путем подключения аппарата «искусственная почка»;

3) перитонеальный диализ — промывание брюшной полости специальными диализирующими растворами. Их вводят через катетер, вставленный с помощью фистулы в переднюю брюшную стенку;

4) гемосорбция — метод удаления яда из крови с помощью сорбционных колонок, заполненных особыми сортами активированного угля. При пропускании крови через эти колонки яды адсорбируются на активированном угле, а очищенная кровь вновь поступает в вену;

5) плазмаферез — удаление плазмы крови с содержащимися в ней токсическими веществами с последующей заменой ее донорской кровью или плазмозамещающими растворами.

Антидотная терапия. Антидотная терапия заключается в обезвреживании или ослаблении действия яда с помощью противоядий (антидотов) или функциональных антагонистов. Универсальным антидотом является *уголь активированный*. Он обладает способностью инактивировать вещества различного химического строения (табл. 50).

Таблица 50. Некоторые антидоты и антагонисты

Отравляющие вещества	Антидоты
Соли тяжелых металлов	Унитиол, тетацин-кальций
Алкалоиды	Калия перманганат
Морфин	Налоксон
М-холиномиметики	Атропин
М-холиноблокаторы	Неостигмин
ФОС	Изонитрозин, дипироксим
Цианиды	Метиленовый синий

Симптоматическая и патогенетическая терапия. Симптоматическая и патогенетическая терапия острых отравлений проводится в зависимости от механизмов токсического действия ЛС и основных симптомов интоксикации. Так при угнетении дыхания применяют аналептики или проводят оксигенотерапию. При острой сердечной недостаточности используют *строфантин* или *коргликон*, при сосудистом коллапсе — *адреналин* или *мезатон*. При выраженном болевом синдроме назначают наркотические анальгетики, при судорогах — нейролептики или транквилизаторы, при анафилактическом шоке — *адреналин*, глюкокортикоиды или антигистаминные средства и т.д.

КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

Абсорбция — всасывание, поглощение газа или растворенного вещества жидкостью или твердым телом.

Абстиненция — полное воздержание от употребления наркотиков, алкоголя, табака.

Авитаминоз — витаминная недостаточность.

Агонист — вещество, которое при взаимодействии с рецептором вызывает изменение его структуры и аналогичный медиатору фармакодинамический эффект.

Агранулоцитоз — отсутствие нейтрофильных гранулоцитов в крови или уменьшение их количества ниже 100 в 1 мкл.

Агрегация — склеивание форменных элементов крови (тромбоцитов, эритроцитов и др.).

Адаптация — приспособляемость строения и функций организма к меняющимся условиям существования.

Адсорбция — поглощение газов или растворенных веществ на поверхности твердого тела.

Акромегалия — эндокринное заболевание, обусловленное избыточной продукцией гормона роста.

Алиментарные заболевания — заболевания, связанные с неправильным питанием.

Аллерген — вещество антигенной природы, обладающее способностью сенсibilизировать организм и вызывать аллергию.

Аллергия — повышенная или извращенная чувствительность организма к какому-либо веществу (аллергену).

Алопеция — выпадение волос, облысение.

Алкалоз — сдвиг кислотно-щелочного равновесия в щелочную сторону.

Альдостерон — гормон коры надпочечников, регулирующий минеральный обмен.

Альцгеймера болезнь — дегенеративное заболевание головного мозга, характеризующееся прогрессирующей деменцией (нарушением памяти).

Анаболический эффект — стимуляция синтеза белка в организме.

Аменорея — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более.

Аналептики — ЛС, возбуждающие дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Анальгезия — снижение болевой чувствительности.

Анальгетики — ЛС, ослабляющие или устраняющие боль.

Анафилаксия — аллергическая реакция немедленного типа, возникающая при парентеральном введении аллергена.

Анаэробы — организмы, живущие без кислорода.

Ангиопротекторы – ЛС, улучшающие проницаемость и метаболические процессы в стенках сосудов, микроциркуляцию

Ангинозная боль – боль при стенокардии.

Ангиотензин – гормон, образующийся в крови человека, регулирует АД и водно-солевой обмен организма.

Андрогены – мужские половые гормоны.

Анемия – уменьшение количества эритроцитов и (или) гемоглобина в крови (малокровие).

Анестезия – отсутствие чувствительности.

Анксиолитики – транквилизаторы, средства, устраняющие или ослабляющие состояние беспокойства, тревоги, страха.

Анорексия – отсутствие аппетита.

Анорексигенные средства – ЛС, снижающие аппетит.

Антагонизм – ослабление действия одного лекарства другим.

Антациды – ЛС, нейтрализующие соляную кислоту в желудке.

Антиангинальные средства – ЛС, применяемые при стенокардии.

Антиген – высокомолекулярное соединение, способное вызывать синтез специфического антитела.

Антиагреганты – ЛС, уменьшающие тромбообразование путем торможения агрегации тромбоцитов.

Антидоты – средства, предназначенные для обезвреживания попавших в организм ядов.

Антикоагулянты – средства, тормозящие свертывание крови.

Антиоксидант – вещества, предотвращающие или замедляющие окисление молекулярным кислородом.

Антисептики – неизбирательные противомикробные средства, применяемые для воздействия на микроорганизмы на поверхности тела человека.

Антитела – защитные белки (глобулины), синтезируемые иммунной системой человека в ответ на антигены.

Апатия – расстройство эмоционально-волевой сферы, проявляющееся безучастностью, равнодушием, отсутствием интереса к людям и событиям.

Апликации – жидкие или мазеподобные лекарственные формы, предназначенные для нанесения на кожу при ее поражениях.

Арахидоновая кислота – высшая карбоновая кислота, являющаяся исходным веществом для синтеза простагландинов в организме.

Аритмии сердца – нарушение частоты и (или) последовательности сердечных сокращений.

Артериит – воспаление стенки артерии.

Артрит – общее название воспалительных заболеваний суставов.

Астения – угнетение настроения, снижение психической активности и т.д.

Асфиксия – удушье, обусловленное кислородным голоданием и избытком углекислоты в крови и тканях.

Атеросклероз — хроническое заболевание, характеризующееся уплотнением артериальной стенки, образованием так называемых атеросклеротических бляшек, сужением просвета сосуда и ухудшением кровоснабжения органов.

Атония — отсутствие тонуса органов, мышц скелета и др.

Атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) — нарушение атриовентрикулярной (от предсердий к желудочкам сердца) проводимости: замедление проведения возбуждения и (или) выпадение отдельных комплексов желудочковых сокращений.

Аудиометрия — измерение и оценка различных показателей слуха человека.

Аутоиммунные болезни — болезни, обусловленные реакциями иммунитета, направленными против собственных тканей и органов, что приводит к их повреждению.

Афония — отсутствие звучного голоса при сохранении шепота.

Аффект — кратковременное психическое расстройство, возникающее в ответ на интенсивную внезапную психическую травму.

Афферентные нервы — нервы, по которым импульс проводится от периферических рецепторов в ЦНС.

Ахилия — временное или постоянное отсутствие пепсина и соляной кислоты в желудочном соке.

Ацетилхолин — нейромедиатор в синапсах холинергических нервов.

Ацетилхолинэстераза — фермент, катализирующий распад ацетилхолина с образованием холина и уксусной кислоты.

Ацидоз — сдвиг кислотно-щелочного равновесия в организме в сторону увеличения анионов кислот.

Брадикардия — замедленная частота сердечных сокращений (менее 60 в 1 мин).

Бронхит — воспаление бронхов.

Бронходилататоры (бронхолитики) — ЛС, расслабляющие мускулатуру бронхов.

Бронхоспазм — кратковременное или продолжительное сужение просвета бронхов.

Вазодилатация — эффект расширения сосудов.

Вазопрессин — антидиуретический гормон задней доли гипофиза.

Вводный наркоз — наркоз, с помощью которого выключается первоначально сознание больного, минуя стадию возбуждения.

Вестибулярный аппарат (анализатор) — система, воспринимающая положение и движение тела в пространстве.

Ветрогонные средства — ЛС, применяемые при метеоризме.

Вилочковая железа (тимус) — центральный орган системы иммунитета, ответственный за формирование и функционирование клеточного иммунитета.

Волчанка красная — аутоиммунное заболевание из группы системных болезней соединительной ткани (коллагенозов).

Галлюцинации — психопатологическое состояние, характеризующееся непроизвольно возникающим мнимым восприятием несуществующих объектов.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — естественный метаболит ткани мозга, является универсальным тормозным медиатором.

Гамма-глобулины — иммуноглобулины плазмы крови, содержащие большинство антител.

Гастрин — полипептид слизистой оболочки желудка, вызывающий усиление секреции желудочного сока и усиление перистальтики ЖКТ.

Гастрит — воспаление слизистой оболочки желудка.

Гематома — ограниченное скопление крови в тканях с образованием в них полостей.

Гематурия — наличие крови (эритроцитов) в моче.

Гемоглобин — сложный дыхательный белок крови.

Гемолиз — разрушение эритроцитов с выделением в окружающую среду гемоглобина.

Геморрагия — истечение крови из сосудов при нарушении их целостности, проницаемости их стенок.

Геморрой — расширение вен нижнего отдела прямой кишки с образованием узлов.

Гемостатические средства — кровоостанавливающие средства.

Гемофилия — наследственное заболевание, характеризующееся отсутствием одного из факторов свертывания крови и проявляющееся кровоточивостью.

Гепарин — натуральный антисвертывающий фактор крови.

Гепатит — воспалительное заболевание печени.

Гепатоцит (печеночная клетка) — секреторная клетка паренхимы печени.

Гепатопротекторы — ЛС, улучшающие метаболические процессы в печени, повышающие ее устойчивость к патогенным воздействиям.

Гериатрия — раздел медицины о болезнях пожилых и стариков.

Геронтология — наука о закономерностях старения человека.

Гингивит — воспаление слизистой оболочки десен.

Гинекомастия — увеличение молочных желез у мужчин.

Гидрофильный — «водолюбивый», водорастворимый.

Гидрофобный — не растворимый в воде.

Гипергликемия — повышение глюкозы в крови выше нормы.

Гиперемия — местное увеличение количества крови в органах и тканях в связи с затрудненным ее оттоком.

Гиперсенсibilизация — повышенная чувствительность организма к воздействию какого-либо фактора окружающей среды.

Гипертензия — повышенное давление в сосудах, полых органах, полостях организма.

Гипертонические растворы — растворы, превышающие осмотическое давление плазмы крови.

Гипокалиемия — пониженное содержание калия в сыворотке крови.

Гипоксия — пониженное содержание кислорода в тканях.

Гипотензия — пониженное давление в сосудах, полых органах и полостях организма.

Гипотензия артериальная — пониженное АД.

Гипотония — снижение тонуса мышц.

Гистамин — биогенный амин, являющийся медиатором.

Глаукома — заболевание глаз, связанное с повышенным внутриглазным давлением.

Гликогенолиз — процесс образования глюкозы и гликогена из молочной кислоты.

Глоссит — воспаление языка.

Гомеостаз — динамическое равновесие состава, свойств внутренней среды и основных функций организма.

Гуморальный — относящийся к жидким внутренним средам организма.

Дегидратация — лечение, направленное на уменьшение отечности тканей.

Дезинтоксикация — мероприятия по прекращению или снижению действия на организм токсических веществ.

Дезинфицирующие средства — противомикробные средства, используемые для уничтожения микроорганизмов в окружающей среде.

Дезодорирующие средства — вещества, применяемые для устранения или ослабления неприятных запахов.

Деменция — приобретенное снижение интеллекта в связи с органическим поражением головного мозга, нарушение памяти, речи, мышления и др.

Депрессия — психическое состояние, характеризующееся угнетенным или тоскливым настроением и т.д.

Дерматит — воспалительное поражение кожи различного происхождения.

Дерматомикоз — грибковое поражение кожи.

Диарея — понос.

Дилатация — расширение.

Дисбактериоз — нарушение количественного и качественного состава нормальной микрофлоры органа, сопровождающихся ростом нетипичных для него микроорганизмов.

Дискинезия — нарушение координированной двигательной активности, в том числе внутренних органов.

Дисменорея — нарушение менструальной функции.

Диспепсия — нарушение пищеварения в виде изжоги, отрыжки, вздутия живота, поноса и др.

Диффузия — стремление молекул двигаться в направлении объемов с более низкой концентрацией.

Допинг — вещество, временно усиливающее психическую и физическую деятельность, запрещено для применения спортсменами во время соревнований.

Дуоденит — воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Зоб — увеличение щитовидной железы.

Идиосинкразия — необычный (атипичный) эффект лекарства.

Изжога — болезненное ощущение жжения преимущественно в нижнем отделе пищевода, сопровождается неприятным вкусом во рту. Обусловлено забрасыванием кислого содержимого желудка в пищевод.

Изотонический раствор — раствор, осмотическое давление которого равно осмотическому давлению плазмы крови.

Иммуноглобулины — белки, обладающие активностью антител. Образуются в плазме и участвуют в создании иммунитета.

Иммунодепрессанты — средства, угнетающие иммунитет.

Иммуномодуляторы — вещества, способные изменить иммунный ответ.

Иммуностимуляторы — средства, стимулирующие процессы иммунитета.

Инактивация — потеря веществом биологической активности.

Инвазия — проникновение в организм человека паразитов животного происхождения.

Инотропное действие — действие, направленное на мышечную ткань.

Инсульт — заболевание с внезапным нарушением кровообращения мозга.

Интерлейкины — факторы клеточного иммунитета, являющиеся медиаторами иммунных реакций.

Интерферон — вирусный ингибитор; белок, вырабатываемый клетками макроорганизма, зараженными вирусом.

Инфекция — проникновение и размножение микроорганизмов в макроорганизме с развитием заболевания.

Ишемия — нарушение кровоснабжения участка органа или ткани.

Канцерогенные вещества (канцерогены) — химические вещества, воздействие которых на организм при определенных условиях вызывает развитие опухолей.

Катаболизм — фаза метаболизма, включающая распад молекул питательных веществ (белков и др.) с выделением энергии.

Кахексия — предельное истощение организма.

Кератолитические средства — лекарства для размягчения и отторжения измененного рогового слоя эпидермиса.

Клиренс — очищение организма от ЛС за единицу времени.

Колика — резкие схваткообразные боли при заболеваниях органов брюшной полости.

Колит — воспаление слизистой оболочки толстой кишки.

Коллапс — тяжелое состояние с падением артериального и венозного давления.

Коллагенозы — поражение соединительной ткани.

Кома — угрожающее жизни состояние глубокого угнетения функций ЦНС с утратой сознания и реакции на внешние раздражители.

Комбинированный наркоз — наркоз, который достигается одновременным использованием нескольких анестетиков и других ЛС.

Конъюнктивит — воспаление слизистой оболочки (конъюнктивы) глаз.

Кретинизм — эндокринное заболевание, связанное с дефицитом гормонов щитовидной железы.

Криз гипертонический — резкое повышение АД.

Ксенобиотики — чужеродные для организма вещества.

Кумуляция — накопление в организме и суммирование действия некоторых ЛС.

Лейкопения — уменьшение числа лейкоцитов ниже нормы.

Лейкотриены — метаболиты арахидоновой кислоты, выделяемые лейкоцитами, тучными клетками.

Лизис — аутолиз (растворение) клеток и тканей под действием ферментов, ЛС.

Липид — нерастворимое в воде вещество со свойствами жира или масла.

Липопротеин — сложный белок, содержащий липид.

Лихорадка — повышение температуры тела.

Маниакально-депрессивный психоз — заболевание, характеризующееся периодической сменой состояний повышенного настроения, эйфории с периодами полной ремиссии.

Метаболизм — обмен веществ и энергии.

Миастения — нарушение нервно-мышечной передачи, проявляющееся слабостью и утомляемостью скелетных мышц.

Микозы — заболевания, вызываемые паразитическими грибами.

Миоз — сужение зрачка.

Миозит — воспаление скелетных мышц.

Миокардит — воспаление сердечной мышцы.

Миорелаксанты — вещества, вызывающие расслабление скелетной мускулатуры.

Мигрень — повторяющиеся приступы интенсивной головной боли.

Мутагенность — специфическая токсичность, определяющая способность веществ нарушать генетический код.

Невралгия — синдром приступообразных болей по ходу нерва или его ветвей: седалищного, тройничного и др.

Неврастения — невроз, характеризующийся повышенной возбудимостью, расстройством сна и др.

Неврит — заболевание периферической нервной системы различного происхождения.

Неврозы — общее название заболеваний ЦНС, обусловленных воздействием психотравмирующих факторов и протекающих с эмоциональными и соматовегетативными расстройствами.

Нейротропные средства — ЛС, обладающие средством и избирательностью действия на нервную ткань

Некроз — гибель части живого организма, необратимое прекращение жизнедеятельности его клеток и тканей (омертвление).

Нефрит — воспалительное заболевание почек.

Нефропатия — заболевание почек невоспалительного характера.

Обкрадывания синдром — усиление ишемии в бассейне закупоренного сосуда в результате оттока крови в соседние, неишемизированные участки при воздействии сосудорасширяющих средств.

Обстипация — запор.

Обструкция — нарушение проходимости, закрытие просвета полового органа, в том числе бронхов, сосудов.

Одышка — нарушение частоты, ритма, глубины дыхания.

Опиатные рецепторы — специализированные участки в мембранах нейронов центральной и периферической нервной системы, некоторых тканей, с которыми образуют связь эндорфины, энкефалины, морфин и другие опиаты; способны воспринимать болевые ноцицептивные импульсы.

Осмоз — перемещение жидкости через полупроницаемую мембрану из одной водной фазы в другую с более высокой концентрацией растворенного вещества.

Остеопороз — размягчение костной ткани, снижение прочности костей.

Отек — скопление избыточной жидкости в тканях.

Отит — воспаление какого-либо отдела уха.

Ототоксичность — побочный эффект лекарства, проявляющийся в нарушении слуха.

Панкреатит — заболевание поджелудочной железы с острым и хроническим течением.

Парез — частичный, неполный паралич; снижение мышечной силы.

Пеллагра — гиповитаминоз витамина РР (никотиновой кислоты).

Перфорация (прободение) — возникновение сквозного дефекта в стенке полого органа.

Пиодермии — гнойничковые болезни кожи, вызываемые микроорганизмами.

Пневмония — воспаление легких.

Подагра — заболевание, обусловленное нарушением обмена мочевой кислоты и отложением ее солей в суставах.

Полиартрит — воспалительное одновременное поражение многих суставов.

Полиневрит — множественное воспаление периферических нервов с периферическими параличами, вегетососудистыми расстройствами преимущественно конечностей.

Поллиноз (сенная лихорадка) — аллергическое заболевание, вызываемое пылью растений, с воспалительными изменениями слизистой оболочки глаз, дыхательных путей.

Постсинаптическая мембрана — высокоспециализированная поверхностная мембрана клетки в области синапса, обладающая чувствительностью к конкретному медиатору.

Потенцирование — значительное усиление фармакологического эффекта одного вещества другим.

Премедикация — применение ЛС при подготовке больного к общей или местной анестезии с целью повышения их эффективности и профилактики осложнений.

Пресинаптическая мембрана — специализированная часть поверхностной мембраны нервного волокна, через которую в синаптическую щель выделяется медиатор.

Привыкание — сниженная, ослабленная реакция организма на повторное применение лекарств.

Прогестерон — женский гестагенный половой гормон.

Пролекарство — вещество, которое в организме превращается в активное лекарство с характерным для него фармакологическим действием.

Пролиферация — разрастание, увеличение числа клеток какой-либо ткани вследствие их быстрого размножения.

Простагландины — класс биологически активных веществ (БАВ), вырабатываемых клетками различных органов и тканей и выполняющих различные функции в организме.

Психоз — болезненное расстройство психики, проявляющееся расстройством мышления, поведения (бредом, галлюцинациями и др.).

Радикулит — воспаление корешков спинномозговых нервов с болевым синдромом.

Радиопротекторы — средства, ослабляющие поражающее действие ионизирующего поражения.

Рахит — гиповитаминоз D с нарушением костеобразования, функций внутренних органов, нервной системы.

Ревматизм — системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы и суставов.

Резистентность — устойчивость организма к воздействию повреждающих факторов.

Релаксация — расслабление скелетной мускулатуры.

Ремиссия — временное ослабление или исчезновение проявлений болезни.

Ренин — фермент, регулирующий тонус сосудов (прессорная функция), катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин.

Репарация (регенерация) — восстановление исходной биологической структуры.

Репозиция — искусственное восстановление правильного положения смещенных при переломе отломков костей.

Рефлекс — реакция организма на раздражение при участии нервной системы.

Рефлюкс — передвижение жидкого содержимого полых органов в обратном порядке.

Рецепторы — специализированные чувствительные образования, воспринимающие различные раздражения из внешней или внутренней среды организма и преобразующие их в нервные импульсы.

Рецидив — повторное появление признаков болезни после их временного исчезновения.

Ригидность — повышение мышечного тонуса конечностей и туловища.

Ринит — насморк (воспаление слизистой оболочки полости носа).

Салуретики — мочегонные средства, усиливающие выделение из организма ионов натрия и хлора.

Саркома — злокачественная опухоль соединительной ткани.

Сепсис — системная воспалительная реакция на инфекцию.

Серотонин — биогенный амин, нейромедиатор ЦНС, обладает сильным сосудосуживающим действием.

Синапс — место функционального контакта, обеспечивающее передачу нервного импульса на орган или с одного нейрона на другой.

Синдром отмены — эффект отрицательного фармакодинамического действия при быстрой отмене лекарства после курсового лечения.

Синергизм — усиление фармакологического эффекта.

Сурфактант — липидно-белково-углеводный комплекс, располагающийся в виде пленки на границе раздела фаз воздух — жидкость в альвеолах легких.

Тахикардия — увеличение частоты сердечных сокращений до 100–180 в 1 мин.

Тахифилаксия — толерантность, быстрое привыкание (снижение эффекта при повторном применении ЛС).

Тератогенное действие — способность лекарств вызывать нарушения в развитии плода, приводящее к уродствам.

Тетания — клинический синдром, проявляющийся мышечными спазмами и тоническими судорогами.

Тестостерон — мужской половой гормон.

Тимолептики — антидепрессанты.

Тимус — вилочковая железа.

Тиреоидные гормоны — гормоны щитовидной железы.

Токолитики — ЛС, расслабляющие мускулатуру матки.

Тонзиллит — воспаление небных миндалин.

Транквилизирующее действие — устранение страха, тревоги.

Тремор — дрожание, произвольные ритмичные колебательные движения части тела.

Триместр — треть периода беременности.

Тромбоз — образование тромба в просвете сосуда.

Тромболизис (фибринолиз) — процесс растворения фибрина.

Тромбоэмболия — острая закупорка кровеносного сосуда в результате отрыва части тромба.

Тучные клетки — особая функциональная группа клеток соединительной ткани, продуцирующих различные БАВ — гистамин, простагландины и др.

Фарингит — воспаление слизистой оболочки глотки.

Феминизация — появление у лиц мужского пола женских вторичных половых признаков.

Ферменты (энзимы) — белки, катализирующие различные метаболические реакции.

Фетотоксическое действие — влияние на плод во 2–3-м триместре беременности, приводящее к возникновению заболевания и функциональным расстройствам плода.

Флебит — воспаление стенки вены.

Фотодерматоз — болезнь кожи, обусловленная повышенной чувствительностью к солнечному излучению.

Фотосенсибилизирующие средства — средства, повышающие чувствительность кожи к воздействию солнечного света.

Хейлоз — гиповитаминоз В₂, шелушение губ, трещины в уголках рта.

Холангит — воспаление желчных протоков.

Холестерин — стероидное вещество с разнообразными функциями, содержится в сыворотке крови.

Холецистит — воспаление желчного пузыря.

Цианоз — синюшное окрашивание кожных покровов.

Цинга — авитаминоз С.

Цирроз — разрастание соединительной ткани в паренхиматозном органе.

Цистит — воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря.

Эйфория — повышенное благодушное настроение в сочетании с беспечностью, необоснованным оптимизмом и т.д.

Эмбриотоксичность — свойство лекарства или вещества при попадании в организм матери вызывать нарушения развития или гибель плода.

Экзогенные факторы — факторы внешней среды.

Экскреция — выделение из организма конечных продуктов обмена.

Экстрасистолия — аритмия, характеризующаяся преждевременным сокращением сердца (перебоями в работе).

Экстрапиримидные синдромы — расстройства организации движений.

Эндаартериит — воспаление внутренней оболочки артерий.

Эндогенные факторы — факторы, возникающие в организме вследствие внутренних причин.

Эндорфины (энкефалины) — опиоидные пептиды головного мозга, связываются с опиатными рецепторами, играют важную роль в формировании боли.

Эндотелий — слой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, полостей организма.

Энтерит — воспаление тонкой кишки.

Энцефалопатии — невоспалительные поражения головного мозга.

Эстрогены — женские половые гормоны яичников.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Глава 4. ВОПРОСЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

- | | |
|-----------------|--------------|
| 1 – а, в, з, ж. | 6 – а, б, з. |
| 2 – в, д, е. | 7 – а, б, в. |
| 3 – б, з. | 8 – а. |
| 4 – б, в. | 9 – з. |
| 5 – а, б, е. | |

Глава 5. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Средства, действующие в области афферентных (чувствительных) нервов

- | | |
|--------------|--------------|
| 1 – б, з, д. | 4 – а, б, в. |
| 2 – б, в. | 5 – а, б, д. |
| 3 – б, в. | 6 – в, з. |

Средства, влияющие на эфферентную иннервацию

- | | |
|--------------|-----------|
| 1 – б, в. | 5 – в, з. |
| 2 – б, з, д. | 6 – в. |
| 3 – б. | 7 – б. |
| 4 – а, з. | |

Средства, действующие в области адренергических синапсов

- | | |
|--------------|-----------|
| 1 – а, з, е. | 6 – б. |
| 2 – б, в. | 7 – б, з. |
| 3 – а, б, з. | 8 – в. |
| 4 – а, б, з. | 9 – б. |
| 5 – б, в. | |

Глава 6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦНС

Лекарственные средства, угнетающие ЦНС

- | | |
|--------------|-----------------|
| 1 – а, в, д. | 3 – б, з. |
| 2 – б, в, д. | 4 – а, в, з, д. |

**Снотворные, противосудорожные
(противоэпилептические и противопаркинсонические)
лекарственные средства**

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1 – а, б. | 4 – а, в. |
| 2 – а, б. | 5 – в. |
| 3 – б, в, г. | 6 – б, в, д. |

Анальгетики

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1 – б, в, е. | 4 – а, б, д. |
| 2 – б. | 5 – а. |
| 3 – а, б, в. | |

Психотропные средства

- | | |
|------------------------|---------------------|
| 1 – а, б, в, г. | 4 – б, г. |
| 2 – б, в. | 5 – б, в, г. |
| 3 – а, д. | 6 – в. |

Лекарственные средства, возбуждающие ЦНС

- | | |
|---------------------|------------------|
| 1 – б, г. | 4 – б, г. |
| 2 – б, в, д. | 5 – б, в. |
| 3 – а, г. | 6 – в, г. |

**Глава 7. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ОРГАНОВ И СИСТЕМ**

**Лекарственные средства, влияющие на функции
органов дыхания**

- | | |
|------------------|---------------|
| 1 – в. | 4 – в. |
| 2 – а, в. | 5 – б. |
| 3 – а, б. | |

**Лекарственные средства, применяемые при бронхообструктивном
синдроме и отеке легких**

- | | |
|---------------------|------------------|
| 1 – а, в. | 4 – а, г. |
| 2 – а, в, д. | 5 – в, г. |
| 3 – б, в, д. | |

Мочегонные средства (диуретики)

- | | |
|--------------|-----------|
| 1 – а, з. | 5 – з. |
| 2 – а, б, з. | 6 – б, з. |
| 3 – в, з. | 7 – б, з. |
| 4 – б. | |

Антигипертензивные средства

- | | |
|--------------|--------------|
| 1 – в, д. | 5 – в. |
| 2 – в. | 6 – б, в, з. |
| 3 – б, в, з. | 7 – б, з. |
| 4 – б. | 8 – а, б, в. |

Лекарственные средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения

- | | |
|--------------|--------------|
| 1 – б, з. | 6 – з, д. |
| 2 – а, в. | 7 – б, в. |
| 3 – в. | 8 – а, б, з. |
| 4 – з. | 9 – а, в, з. |
| 5 – в, з, д. | |

Антиаритмические средства

- | | |
|-----------|--------------|
| 1 – а, в. | 5 – в, з. |
| 2 – в. | 6 – б. |
| 3 – а. | 7 – а, в, з. |
| 4 – б. | 8 – а, б, в. |

Средства, применяемые при сердечной недостаточности

- | | |
|-----------------|-----------|
| 1 – в, з. | 5 – а, з. |
| 2 – в. | 6 – в. |
| 3 – б, з, д. | 7 – б, в. |
| 4 – а, б, в, з. | 8 – з. |

Средства, улучшающие мозговое кровообращение

- | | |
|-----------|-----------|
| 1 – а, в. | 4 – б, з. |
| 2 – б, з. | 5 – б, в. |
| 3 – в, з. | |

**Лекарственные средства, влияющие
на систему крови**

Средства, влияющие на кроветворение

- | | |
|-----------|-----------|
| 1 – а, в. | 4 – в, г. |
| 2 – а, б. | 5 – в. |
| 3 – б. | |

**Средства, влияющие на систему свертывания
крови и фибринолиз**

- | | |
|-----------|-----------------|
| 1 – а, в. | 5 – а, г, д. |
| 2 – б, в. | 6 – а, б, в, д. |
| 3 – б. | 7 – а. |
| 4 – б, в. | 8 – б. |

**Лекарственные средства, влияющие
на органы пищеварения**

- | | |
|--------------|--------------|
| 1 – б, в. | 5 – б, в. |
| 2 – б, в, д. | 6 – б, в, д. |
| 3 – а, г, д. | 7 – в, г. |
| 4 – а. | 8 – б. |

**Средства, применяемые при панкреатитах;
препараты, влияющие на желчеобразование
и желчевыделение;
средства, регулирующие моторную
функцию ЖКТ**

- | | |
|-----------|-----------|
| 1 – а, д. | 5 – б, д. |
| 2 – в, д. | 6 – б. |
| 3 – а, г. | 7 – б, в. |
| 4 – б, в. | 8 – б. |

**Лекарственные средства, влияющие на миометрий
(маточные средства)**

- | | |
|--------------|-----------|
| 1 – б, в, г. | 4 – а, г. |
| 2 – б, в. | 5 – б, в. |
| 3 – б, в. | |

Глава 8. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Гормональные лекарственные средства

Лекарственные средства гормонов гипофиза,
щитовидной и паращитовидных желез, поджелудочной железы
и пероральные противодиабетические средства

- | | |
|--------------|--------------|
| 1 – а, в, д. | 5 – а, б, в. |
| 2 – б, в. | 6 – б, в. |
| 3 – в, д. | 7 – а, б, в. |
| 4 – а, з. | 8 – б, в. |

Лекарственные средства коры надпочечников, половых гормонов

- | | |
|--------------|--------------|
| 1 – а, в, д. | 5 – а, в, з. |
| 2 – а, б, з. | 6 – а, в, е. |
| 3 – в, з. | 7 – а, з. |
| 4 – а, в. | |

Витамины

- | | |
|--------------|------------------|
| 1 – а, в, з. | 6 – а, в. |
| 2 – б, в. | 7 – а, в. |
| 3 – а, в. | 8 – в, д. |
| 4 – а, б. | 9 – а, б. |
| 5 – з, д. | 10 – а, б, в, з. |

Средства неспецифической стимулирующей терапии. Биогенные стимуляторы

- | | |
|-----------|-----------|
| 1 – д. | 3 – б, в. |
| 2 – а, б. | 4 – б, в. |

Глава 9. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

- | | |
|-----------|--------------|
| 1 – б, з. | 6 – в, з. |
| 2 – а, в. | 7 – б, в, з. |
| 3 – в. | 8 – б, д. |
| 4 – а, б. | 9 – б. |
| 5 – в, з. | 10 – а, з. |

Глава 10. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

Средства для лечения гипериммунных состояний

- 1 – а, б, д. 4 – а, б, в.
2 – а, б, г. 5 – в, г.
3 – б, в.

Средства для лечения гипоиммунных состояний

- 1 – б, в. 3 – б, в.
2 – а. 4 – а.

Глава 11. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Антисептические и дезинфицирующие средства

- 1 – а, б, в. 4 – а, б.
2 – а, б, г. 5 – в, г.
3 – в, г.

Химиотерапевтические средства

Антибиотики

- 1 – а, г, д. 5 – в, ж.
2 – а, в, д. 6 – в, г, д.
3 – а, б, г, д. 7 – б, в, д.
4 – а, в. 8 – а, в.

Синтетические противомикробные средства

- 1 – а, в, г. 4 – б.
2 – в, г. 5 – б, в.
3 – а. 6 – а, в, д.

Противотуберкулезные, противопротозойные средства

- 1 – б, в, г. 4 – б, в.
2 – в, г. 5 – б, г.
3 – а, в. 6 – а.

Противогрибковые, противовирусные, противоглистные средства

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1 – а, в. | 5 – б. |
| 2 – а, б. | 6 – а, в, г. |
| 3 – а, б, в. | 7 – а. |
| 4 – в, г. | 8 – а, г. |

ЛИТЕРАТУРА

Бородулин, В.И. Полный современный медицинский справочник / В.И. Бородулин [и др.]. М., 2002.

Воронов, Г.Г. Клиническая фармакология / Г.Г. Воронов, А.Г. Захаренко. Минск, 2001.

Гончарова, Т.А. Энциклопедия лекарственных растений: лечение травами / Т.А. Гончарова. М., 1997.

Захаревский, А.С. Фармакология с рецептурой / А.С. Захаревский, Б.Б. Кузьмицкий, Л.Д. Курлович. Минск, 2004.

Каркищенко, Н.Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях / Н.Н. Каркищенко. М., 1995.

Курбат, Н.М. Фармакорепециурный справочник врача / Н.М. Курбат, П.Б. Станкевич. Минск, 1999.

Кржечковская, В.В. Фармакодинамика, фармакокинетика с основами общей фармакологии / В.В. Кржечковская, Р.Ш. Вахтагшвили. Ростов/нД, 2007.

Лекарственные средства, разрешенные к применению в Республике Беларусь. Минск, 2001.

Лесиовская, Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии / Е.Е. Лесиовская. М., 2003.

Лоуренс, Д.Р. Клиническая фармакология / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт. М., 1993.

Майкл, Дж. Н. Наглядная фармакология / Дж. Н. Майкл / пер. с англ.; под ред. М.А. Демидовой. М., 1999.

Майский, В.В. Фармакология с рецептурой / В.В. Майский, В.К. Муратов. М., 1985.

Маркова, И.В. Нежелательные эффекты лекарственных средств / И.В. Маркова, И.Б. Михайлов. СПб., 1995.

Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. М., 2005.

Николайчук, Л.В. Растения-целители / Л.В. Николайчук, Е.С. Козюк. Минск, 1996.

Регистр лекарственных средств России. М., 2000.

Справочник Видаль: лекарственные средства в России. М., 1998.

Федюкович, Н.И. Фармакология для медицинских училищ и колледжей / Н.И. Федюкович. Ростов/нД, 2008.

Формуляр лекарственных средств (справочное руководство для врачей). Минск, 2006.

Харкевич, Д.А. Фармакология / Д.А. Харкевич. М., 2004.

Харкевич, Д.А. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии / Д.А. Харкевич. М., 2004.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4

Раздел I. РОЛЬ И МЕСТО ФАРМАКОЛОГИИ В СИСТЕМЕ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ.....

5

Глава 1. Предмет и задачи фармакологии, история ее развития.	5
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	<i>9</i>

Глава 2. Общая рецептура.	10
Твердые лекарственные формы	10
Жидкие лекарственные формы	12
Мягкие лекарственные формы	15
Другие лекарственные формы	17
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	<i>18</i>

Раздел II. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ.....

19

Глава 3. Вопросы фармакокинетики	19
Пути введения лекарственных средств	19
Всасывание лекарственных средств	21
Распределение лекарственных средств в организме, депонирование	23
Метаболизм лекарственных средств	24
Выведение лекарственных средств из организма (экскреция)	25

Глава 4. Вопросы фармакодинамики	27
Механизм действия лекарственных средств	27
Виды действия лекарственных средств	30
Условия, влияющие на действие лекарственных средств	33
Изменение действия лекарственных средств при повторных введениях	36
Комбинированное действие лекарственных средств	37
Несовместимость лекарственных средств	38
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	<i>39</i>
<i>Тесты для закрепления материала</i>	<i>40</i>

Раздел III. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	42
Глава 5. Средства, влияющие на нервную систему	42
Средства, действующие в области афферентных (чувствительных) нервов	42
Местноанестезирующие средства	43
Вяжущие средства	46
Обволакивающие средства	47
Адсорбирующие средства	48
Раздражающие средства	49
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	51
<i>Тесты для закрепления материала</i>	52
Средства, влияющие на эфферентную иннервацию	53
Средства, действующие в области холинергических синапсов (холинергические средства)	55
Холиностимулирующие средства	58
Антихолинэстеразные средства	62
Холиноблокирующие средства	65
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	73
<i>Тесты для закрепления материала</i>	73
Средства, действующие в области адренергических синапсов (адренергические средства)	74
Адреномиметические средства	76
Антиадренергические (адреноблокирующие) средства ..	81
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	89
<i>Тесты для закрепления материала</i>	90
Глава 6. Лекарственные средства, влияющие на ЦНС	91
Лекарственные средства, угнетающие ЦНС	92
Средства для наркоза	92
Спирт этиловый	95
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	98
<i>Тесты для закрепления материала</i>	99
Снотворные средства	99
Противосудорожные средства	104
Противоэпилептические средства	105
Противопаркинсонические средства	107
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	111
<i>Тесты для закрепления материала</i>	111

Анальгетики	112
Наркотические (опиоидные) анальгетики	113
Ненаркотические (неопиоидные) анальгетики	117
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	121
<i>Тесты для закрепления материала</i>	121
Психотропные средства	122
Нейролептики	122
Нормотимические средства	124
Транквилизаторы (анксиолитики)	125
Седативные средства	127
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	130
<i>Тесты для закрепления материала</i>	130
Лекарственные средства, возбуждающие ЦНС	131
Антидепрессанты	131
Психостимуляторы	134
Ноотропные средства	135
Общетонизирующие средства	136
Аналептики («оживляющие» средства)	137
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	140
<i>Тесты для закрепления материала</i>	140
Глава 7. Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем	141
Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания	141
Стимуляторы дыхания	142
Противокашлевые средства	143
Отхаркивающие и муколитические средства	145
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	149
<i>Тесты для закрепления материала</i>	150
Средства, применяемые при бронхообструктивном синдроме	151
Средства, применяемые при отеке легких	155
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	156
<i>Тесты для закрепления материала</i>	156
Мочегонные средства (диуретики)	157
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	163
<i>Тесты для закрепления материала</i>	164

Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	165
Антигипертензивные средства	165
Средства, уменьшающие объем циркулирующей крови. . .	167
Средства, угнетающие периферическую симпатическую иннервацию сосудов	167
Средства, ослабляющие преимущественно центральную симпатическую иннервацию сосудов	168
Средства, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.	170
Средства, расслабляющие гладкую мускулатуру сосудов . .	172
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	177
<i>Тесты для закрепления материала</i>	178
Лекарственные средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения	179
Антиангинальные средства.	180
Средства, применяемые при инфаркте миокарда	186
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	188
<i>Тесты для закрепления материала</i>	188
Антиаритмические средства	190
Противоаритмические средства, применяемые при тахикардиях	192
Противоаритмические средства, применяемые при брадикардиях	195
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	196
<i>Тесты для закрепления материала</i>	196
Средства, применяемые при сердечной недостаточности. . . .	197
Сердечные гликозиды	198
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	202
<i>Тесты для закрепления материала</i>	203
Гиполипидемические (антиатеросклеротические) средства . . .	204
Средства, улучшающие мозговое кровообращение	207
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	211
<i>Тесты для закрепления материала</i>	212
Лекарственные средства, влияющие на систему крови	212
Средства, влияющие на кроветворение	213
Средства, стимулирующие эритропоэз.	213
Средства, стимулирующие лейкопоэз.	216
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	217
<i>Тесты для закрепления материала</i>	218

Средства, влияющие на систему свертывания крови и фибринолиз	218
Средства, тормозящие свертывание крови	220
Средства, стимулирующие процессы свертывания крови. . .	225
Плазмозамещающие растворы	229
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	230
<i>Тесты для закрепления материала</i>	231
Лекарственные средства, влияющие на органы пищеварения	232
Средства, влияющие на аппетит	232
Средства, влияющие на функции желудка.	233
Средства, применяемые при пониженной секреции желез желудка.	234
Средства, применяемые при повышенной секреции желез желудка.	236
Средства, применяемые при язвенной болезни желудка.	242
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	244
<i>Тесты для закрепления материала</i>	244
Средства, применяемые при нарушении секреторной функции поджелудочной железы	245
Средства, влияющие на процессы желчеобразования и желчевыделения	246
Средства, регулирующие моторную функцию желудочно-кишечного тракта	248
Слабительные средства	248
Антидиарейные средства	251
Рвотные и противорвотные средства	251
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	255
<i>Тесты для закрепления материала</i>	255
Лекарственные средства, влияющие на миометрий (маточные средства).	257
Средства, усиливающие ритмические сокращения миометрия (токомиметические средства).	257
Средства, усиливающие тонические сокращения миометрия (утеротонические средства)	258
Средства, расслабляющие мускулатуру матки (токолитические средства)	259
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	260
<i>Тесты для закрепления материала</i>	260

Глава 8. Лекарственные средства, регулирующие процессы обмена веществ	261
Гормональные лекарственные средства	261
Лекарственные средства гормонов гипофиза	262
Лекарственные средства гормонов щитовидной железы	265
Лекарственные средства гормонов паращитовидных желез	267
Гормональные лекарственные средства поджелудочной железы и пероральные противодиабетические средства	268
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	274
<i>Тесты для закрепления материала</i>	275
Гормональные лекарственные средства коры надпочечников	276
Лекарственные средства половых гормонов	281
Лекарственные средства женских половых гормонов	281
Комбинированные оральные контрацептивы	284
Лекарственные средства мужских половых гормонов	285
Анаболические стероиды	285
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	288
<i>Тесты для закрепления материала</i>	289
Витамины	290
Поливитаминовые лекарственные средства	300
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	303
<i>Тесты для закрепления материала</i>	303
Средства неспецифической стимулирующей терапии. Биогенные стимуляторы	305
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	308
<i>Тесты для закрепления материала</i>	308
Глава 9. Противовоспалительные средства	309
Стероидные и нестероидные противовоспалительные средства	309
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	314
<i>Тесты для закрепления материала</i>	315
Глава 10. Лекарственные средства, влияющие на иммунные процессы	316
Средства для лечения гипериммунных состояний (противоаллергические средства)	317
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	327
<i>Тесты для закрепления материала</i>	328
Средства, применяемые при гипоиммунных состояниях	329
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	333
<i>Тесты для закрепления материала</i>	333

Глава 11. Противомикробные и противопаразитарные средства.	334
Антисептические и дезинфицирующие средства	334
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	<i>344</i>
<i>Тесты для закрепления материала.</i>	<i>345</i>
Химиотерапевтические средства	345
Антибиотики	349
Пенициллины	351
Цефалоспорины	355
Карбапенемы.	357
Монобактамы	358
Тетрациклины	358
Левомецетины (хлорамфениколы)	360
Аминогликозиды	361
Макролиды и азалиды	364
Полимиксины	366
Линкозамиды	366
Гликопептиды	367
Оксазолидиноны.	368
Антибиотики разных групп	368
Комбинированное применение антибиотиков.	369
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	<i>375</i>
<i>Тесты для закрепления материала.</i>	<i>375</i>
Синтетические противомикробные средства.	376
Сульфаниламидные лекарственные средства	376
Производные нитрофурана	381
Производные нитроимидазола.	382
Хинолоны.	383
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	<i>388</i>
<i>Тесты для закрепления материала.</i>	<i>388</i>
Противотуберкулезные средства	389
Противопротозойные средства	393
Средства для лечения амебиаза	393
Средства, применяемые для лечения лямблиоза.	394
Средства, применяемые для лечения трихомоноза	395
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	<i>396</i>
<i>Тесты для закрепления материала.</i>	<i>397</i>
Противогрибковые средства	398
Противовирусные средства	401

Противоглистные (антигельминтные) средства	407
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	410
<i>Тесты для закрепления материала</i>	410
Противобластомные средства	411
Глава 12. Принципы терапии острых отравлений лекарственными средствами	415
КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ	417
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ	429
ЛИТЕРАТУРА	436

Учебное издание

Чабанова Валентина Степановна

ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Редактор *В.В. Такушевич*

Художественный редактор *Т.В. Шабунько*

Технический редактор *Н.А. Лебедевич*

Корректор *Е.З. Липень*

Компьютерная верстка *И.С. Оликсевич*

Подписано в печать 19.04.2011. Формат 84×108/32. Бумага для офсетной печати.

Гарнитура «Нимбус». Офсетная печать. Усл. печ. л. 23,52. Уч.-изд. л. 23,47.

Тираж 2000 экз. Заказ 1036.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”».

ЛИ № 02330/0494062 от 03.02.2009. Пр. Победителей, 11, 220048, Минск.

e-mail: info@vshph.by <http://vshph.by>

Филиал № 1 открытого акционерного общества «Красная звезда».

ЛП № 02330/0494160 от 03.04.2009. Ул. Советская, 80, 225409, Барановичи.

Чабанова, В. С.
Ч-12 Фармакология : учеб. пособие / В. С. Чабанова. — 3-е изд.,
испр. — Минск : Выш. шк., 2011. — 445 с. : ил.
ISBN 978-985-06-1988-4.

Даны сведения по общей фармакологии (фармакодинамике, фармакокинетике, распределении и экскреции лекарственных средств). Освещены вопросы частной фармакологии с описанием каждой фармакологической группы и ее представителей.

Предыдущее издание вышло в 2010 г.

Для учащихся медицинских училищ и колледжей, фармацевтов.

УДК 615(075.32)

ББК 52.81я723