

**Курс
лекций
по
фармакологии**

Лекция №1.**ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ.**

Фармакология – (греч. Pharmakon – лекарство) наука, изучающая взаимодействие химических соединений биологического и небιологического происхождения с организмом человека и животных.

Главная задача фармакологии: поиск, разработка и изучение новых лекарств для профилактики, лечения и диагностики различных заболеваний и патологических состояний.

Круг вопросов, которые изучает фармакология:

- классификация ЛС;
- фармакодинамика, в т.ч. механизм действия;
- фармакокинетика;
- показания и противопоказания к применению;
- побочные эффекты ЛС и осложнения;
- взаимодействие ЛС при их комбинированном введении;
- оказание помощи при отравлении ЛС.

Фармакология делится на общую и частную.

Общая фармакология изучает общие закономерности взаимодействия ЛС с организмом, т.е. фармакодинамику и фармакокинетiku.

Частная фармакология изучает фармакологические свойства конкретных фармакологических групп и отдельных ЛС.

Разделы фармакологии:

1. Педиатрическая фармакология – изучает особенности действия лекарств на детский организм.
2. Перинатальная фармакология – изучает действие ЛС на плод (от 24 нед. до родов) и организм новорожденного (в первые 4 недели жизни).
3. Гериатрическая фармакология – изучает особенности действия и применения ЛС у лиц пожилого и старческого возраста.
4. Фармокогенетика – изучает роль генетических факторов в чувствительности организма к лекарствам.
5. Хронофармакология – изучает зависимость фармакологических эффектов веществ от суточных и сезонных ритмов.
6. Клиническая фармакология – изучает действие лекарств на организм больного человека.
7. Лекарственная токсикология – изучает эффекты токсических, смертельных доз ЛС и методы обезвреживания организма при отравлениях ЛС.

Фармакодинамика.

Фармакодинамика – раздел фармакологии, который изучает совокупность эффектов, вызываемых ЛС в т.ч. механизмы их действия.

Лечебно-профилактический эффект любого ЛС проявляется за счет усиления или торможения физиологических или биохимических процессов в организме. Это достигается следующим образом:

- Путем взаимодействия препарата с рецептором (ЛС + R).
- Путем действия ЛС на активность ферментов (ЛС + фермент).
- Путем действия ЛС на биомембраны (ЛС + биомембрана).
- Путем взаимодействия одних ЛС с другими ЛС либо с эндогенными веществами.

1. Взаимодействие препарата с рецепторами.

Рецептор – это белок или гликопротеид, обладающий высокой чувствительностью и сродством к определенному химическому соединению, в том числе и ЛС.

Агонист – ЛС, которое при взаимодействии с рецепторами вызывает фармакологический эффект.

Антагонист – ЛС, которое уменьшает или полностью устраняет действие другого ЛС.

Антидоты – ЛС, которые устраняют действие других ЛС, вызывающих отравление.

Антагонизм бывает двух видов:

- конкурентный (прямой);
- неконкурентный (непрямой).

Конкурентный антагонизм осуществляется путем конкуренции различных ЛС за места связывания на одном и том же рецепторе, что приводит к уменьшению эффектов одного ЛС другим. Неконкурентный антагонизм связан с различными рецепторами.

Синергизм – взаимное усиление фармакологического эффекта одного ЛС другим.

Суммация – общий эффект двух и более одновременно применяемых ЛС, который равен арифметической сумме эффектов каждого из этих ЛС.

Потенцирование – это когда общий эффект комбинируемых препаратов больше, чем арифметическая сумма их фармакологических эффектов.

2. Действие ЛС на активность ферментов.

Некоторые ЛС способны увеличивать или уменьшать активность ферментов, оказывая, таким образом, свое фармакотерапевтическое действие. Например, аспирин проявляет обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие за счет способности избирательно ингибировать фермент циклооксигеназу.

3. Взаимодействие с биомембранами.

Ряд ЛС способны изменять физико-химические свойства клеточных и субклеточных мембран, изменяя таким образом трансмембранный ток ионов (Ca^{2+} , Na^+ , K^+). Такой принцип заложен в основу механизма действия противоаритмических кризов местных анестетиков, блокаторов кальциевых каналов и некоторых других ЛС.

4. Взаимодействие ЛС с ЛС.

По принципу действия антидотов. (см. выше)

Виды действия лекарств.

Основное – такое действие лекарства, на которое рассчитывает врач при его применении.

Нежелательное:

- побочное;
- аллергическое;
- токсическое.

Побочное действие – это нежелательная реакция организма, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС, и наблюдается при применении его в дозах, рекомендуемых для лечения. Возникают одновременно с основным лечебным эффектом. Эти реакции не опасны для жизни, а иногда используются и как основное действие. Например, побочный (снотворный) эффект противоаллергического средства димедрол часто используется в качестве основного.

Аллергическое действие – это способность ЛС вызывать к ним же повышенную чувствительность за счет активации реакции антиген-антитело.

Токсическое действие – это реакции, которые возникают при поступлении в организм очень больших доз ЛС, что приводит к т.н. абсолютной передозировке.

Относительная передозировка – это токсические реакции, которые могут возникнуть при поступлении в организм даже среднетерапевтических доз, если у больного нарушены функции метаболизирующих и экскретирующих ЛС органов.

Тератогенное действие (tetras – урод) – это нежелательное действие ЛС на плод, которое приводит к рождению ребенка с аномалиями или уродствами.

Эмбриотоксическое действие – это токсическое действие ЛС на плод до 12 недель беременности.

Фетотоксическое действие – это токсическое действие на плод после 12 недель беременности.

Мутагенное действие – способность ЛС нарушать генетический аппарат зародышевых клеток, изменяя генотип потомства.

Канцерогенное действие – способность веществ вызывать образование злокачественных опухолей.

Местное действие лекарств – это проявление лечебно-профилактического эффекта ЛС в месте аппликации (нанесения) ЛС.

Резорбтивное действие лекарств – проявление фармакотерапевтического эффекта ЛС после всасывания препарата в системный кровоток.

Виды доз.

Пороговая – это минимальная доза ЛС, которая вызывает какой-либо биологический эффект.

Среднетерапевтическая – доза препарата, которая вызывает оптимальный лечебный эффект.

Высшая терапевтическая – доза, которая вызывает наибольший фармакологический эффект.

Широта терапевтического действия – это интервал между пороговой и высшей терапевтической дозами.

Токсическая – доза, при которой возникают симптомы отравления.

Смертельная – доза, которая вызывает смерть.

Разовая – pro dosi – доза на один прием.

Курсовая – доза на курс лечения.

Ударная – доза, назначаемая в начале лечения, которая превышает среднетерапевтическую в 2-3 раза и назначается с целью быстрого достижения необходимой концентрации ЛС в крови или других биосредах.

Поддерживающая – доза, назначаемая после ударной, и она соответствует, как правило, среднетерапевтической.

Действие лекарств при их повторном введении в организм.

При повторном применении эффективность лекарственных средств может изменяться как в сторону повышения, так и в сторону снижения. Возникают нежелательные эффекты.

Повышение фармакологического эффекта связано с его способностью к кумуляции. *Кумуляция* (cumulatio) – это усиление действия ЛС при их повторном введении в организм.

Кумуляция бывает двух видов: материальная (физическая) и функциональная.

Материальная кумуляция – реализуется, когда увеличение лечебного эффекта происходит за счет накопления в организме ЛС.

Функциональная кумуляция – это когда увеличение лечебного эффекта и появление симптомов передозировки происходит быстрее, чем накопление в организме самого препарата.

Привыкание – это снижение фармакологической активности препарата при его повторном введении в организм.

Перекрестное привыкание – это привыкание к препаратам, сходного (близкого) химического строения.

Лекция №2.**ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ (продолжение).**

Фармакокинетика – это раздел фармакологии, который изучает различные этапы прохождения лекарства в организме: всасывание (абсорбция), биотранспорт (связывание с сывороточными белками), распределение по органам и тканям, биотрансформация (метаболизм), выведение (экскреция) ЛС из организма.

Пути введения ЛС в организм.

От пути введения препарата в организм зависит:

- скорость и полнота доставки ЛС в очаг болезни;
- эффективность и безопасность применения лекарств, т.е. без осложнений фармакотерапии.

1. Энтеральный путь введения – путь поступления лекарств в организм через ЖКТ.

К достоинствам энтерального пути введения:

- удобство применения;
- безопасность применения;
- проявление местного и резорбтивного эффектов.

К энтеральному пути относятся:

- пероральный (per os) – через рот (внутрижелудочно);
- сублингвальный (Sub lingua) – под язык;
- интрадуоденальный (Intra duodenum) – в 12-перстную кишку.
- ректальный (per rectum) – через прямую кишку.

2. Парентеральный путь введения – это поступление ЛС в организм, минуя органы ЖКТ.

К достоинствам парентерального пути относятся:

- достижение точной дозировки;
- быстрая реализация эффекта ЛС.

К парентеральному пути относятся:

- внутривенное введение;
- внутриартериальное введение;
- внутримышечное введение;
- подкожное введение;
- интратрахеальное введение;
- интравагинальное введение;
- внутрикостное введение.

Характеристика отдельных этапов фармакокинетики.

1. Всасывание (абсорбция) - процесс поступления лекарства из места его введения в системный кровоток при внесосудистом введении.

Скорость всасывания ЛС зависит от:

- лекарственной формы препарата;
- степени растворимости ЛС в жирах или в воде;
- дозы или концентрации ЛС;
- пути введения;
- интенсивности кровоснабжения органов и тканей.

Скорость всасывания при пероральном применении ЛС зависит от:

- pH среды в различных отделах ЖКТ;
- характера и объема содержимого желудка;
- микробной обсемененности кишок;
- активности пищевых ферментов;
- состояния моторики ЖКТ;
- интервала между приемом лекарства и пищи.

Процесс всасывания ЛС характеризуется следующими фармакокинетическими параметрами:

- *Биодоступность (f)* – относительное количество препарата, которое поступает из места введения в кровь (%).
- *Константа скорости всасывания (K_{01})* – параметр, который характеризует скорость поступления ЛС из места введения в кровь (ч^{-1} , мин^{-1}).
- *Период полуабсорбции ($t_{1/2a}$)* – время, необходимое для всасывания из места введения в кровь $1/2$ введенной дозы (ч, мин).
- *Время достижения максимальной концентрации (t_{max})* – это время, за которое достигается максимальная концентрация ЛС в крови (ч, мин).

Интенсивность процессов всасывания ЛС у детей достигают уровня взрослых лишь к трем годам жизни. До трех лет жизни абсорбция лекарств снижена, главным образом, из-за недостаточной микробной обсемененности кишечника, а также из-за недостатка желчеобразования. У людей старше 55 лет абсорбция также снижена. Поэтому детям и старикам нужно лекарства дозировать с учетом возрастных анатомо-физиологических особенностей организма.

2. Биотранспорт – обратимые взаимодействия ЛВ с транспортными белками плазмы крови и мембранами эритроцитов.

Подавляющее число лекарств (90%) обратимо взаимодействуют с человеческим сывороточным альбумином. Кроме того, ЛС образуют обратимые комплексы с глобулинами, липопroteидами, гликопротеидами. Концентрация связанной с белком фракции соответствует свободной, т.е. не связанной с белком фракции: $[C_{\text{связ}}] = [C_{\text{своб}}]$.

Фармакологической активностью обладает лишь свободная (несвязанная с белком) фракция, а связанная – является своего рода резервом препарата в крови.

Связанная часть ЛС с транспортным белком определяет:

- силу фармакологического действия лекарства;
- продолжительность фармакотерапевтического действия.

Места связывания белка являются общими для многих веществ.

Процесс обратимого взаимодействия лекарств с транспортными белками характеризуется следующими фармакокинетическими параметрами:

- *Константа ассоциации (K_{acc})* – характеризует степень сродства препарата к белку сыворотки крови (моль^{-1}).
- *Число мест связывание (N)* – показатель активных центров белка, на которых фиксируется одна молекула препарата.

3. Распределение лекарств в организме.

Как правило, лекарства в организме распределяются по органам и тканям неравномерно с учетом их тропности (сродства).

На характер распределения лекарств в организме влияют следующие факторы:

- степень растворимости в липидах;
- интенсивность регионарного (местного) кровоснабжения;
- степень сродства к транспортным белкам;
- состояние биологических барьеров (гематоэнцефалического, плацентарного).

Основными местами распределения ЛС в организме являются:

- внеклеточная жидкость;
- внутриклеточная жидкость;
- жировая ткань.

Фармакокинетический параметр, характеризующий этап распределения:

Объем распределения (Vd) - степень захвата ЛС тканями из крови (л, мл).

4. Биотрансформация (метаболизм).

Один из центральных этапов фармакокинетики и основной путь детоксикации (обезвреживания) ЛС в организме.

В биотрансформации принимают участие: печень, почки, легкие, кожа, плацента.

Биотрансформация осуществляется в 2 фазы.

Реакции I фазы (биотрансформации) – это гидроксирование, окисление, восстановление, дезаминирование, дезалкилирование и т.д. В процессе реакций I фазы происходит изменение структуры молекулы ЛС, таким образом, что он становится более гидрофильной. Это обеспечивает более легкую экскрецию метаболитов из организма с мочой.

Реакции I фазы осуществляются с помощью ферментов эндоплазматического ретикула (микросомальные ферменты или ферменты монооксигеназной системы), основным из которых является цитохром P - 450. Лекарства могут как усиливать, так и уменьшать активность этого фермента. ЛС, прошедшие I фазу, структурно подготовлены к реакциям II фазы биотрансформации.

В процессе *реакций II фазы* образуются конъюгаты или парные соединения препарата с одним из эндогенных веществ (например, с глюкуроновой кислотой, глутатионом, глицином серной кислоты). Образование конъюгатов происходит при каталитической активности одного из одноименных ферментов. Так, например, конъюгат препарат + глюкуроновая кислота – образуется при помощи фермента глюкуронидтрансферазы. Образовавшиеся конъюгаты являются фармакологически неактивными веществами и легко выводятся из организма с одним из экскретов. Однако не вся введенная доза ЛС подвергается биотрансформации, часть ее выводится в неизменном виде.

5. Выведение (экскреция).

Является завершающим этапом фармакокинетики, в процессе которого лекарство в виде метаболитов или в неизменном виде выводятся из организма с одним из экскретов. Чаще всего ЛС выводятся из организма с мочой, желчью, выдыхаемым воздухом,

слюной, потом, грудным молоком. Наибольший удельный вес экскреции приходится на почки. При этом реализуются следующие механизмы:

- клубочковая фильтрация;
- канальцевая секреция;
- канальцевая реабсорбция.

Основные фармакокинетические параметры:

- *Константа экскреции* (K_{ex}) – характеризует скорость выделения лекарства из организма с каким-либо экскретом ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$).
- *Константа элиминации* (K_{el}) – характеризует скорость исчезновения препарата из организма путем экскреции и биотрансформации ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$).
- *Период полужизни* ($t_{1/2}$) – это время исчезновения из организма лекарства путем биотрансформации и экскреции $1/2$ введенной или поступившей и всосавшейся дозы (ч, мин.).

Лекции №3.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ В ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ.

Препараты, влияющие на холинергические синапсы, могут быть систематизированы следующим образом.

Классификация.

Средства, влияющие на м- и н-холинорецепторы:

- *м-, н-холиномиметики:*
 - карбахолин.
- *м-, н-холиноблокаторы:*
 - циклодол.

2. *Антихолинэстеразные средства:*

- *Обратимого действия:*
 - физостигмина салицилат;
 - прозерин;
 - галантамина гидробромид;
 - пиридостигмина бромид.
- *Необратимого действия:*
 - армин.

3. *Реактиваторы холинэстеразы:*

- дипироксим;
- изонитрозин;
- аллоксим.

4. *Средства, влияющие на м-холинорецепторы:*

- *м-холиномиметики:*
 - пилокарпина гидрохлорид;
 - ацеклидин.
- *м-холиноблокаторы:*
 - атропина сульфат;
 - скополамина гидробромид;
 - платифиллина гидротартрат;
 - метацин;
 - гоматропина гидробромид;
 - экстракт красавки;
 - пирензепин;
 - ипратропия бромид.

5. *Средства, влияющие на н-холинорецепторы:*

- *н-холиномиметики:*
 - цититон;

- лобелина гидрохлорид.
- *н-холинблокаторы:*
Ганглиоблокирующие средства:
 - бензогексоний;
 - пентамин;
 - гигроний;
 - пирилен;
 - арфонад.

Курареподобные средства (миорелаксанты):

- тубокурарина хлорид;
- панкурония бромид;
- пипекурония бромид;
- дитилин;
- мелликтин.

Лекарственные средства, влияющие на мускарин- и никотинчувствительные холинорецепторы.

Лекарственные средства, стимулирующие м- и н- холинорецепторы (м,н – холиномиметики).

К веществам этой группы относятся ацетилхолин (АХ) и его аналоги. В качестве лекарственного препарата его практически не применяют, т.к. действует очень кратковременно (несколько минут).

Эта группа препаратов повторяет эффекты медиатора парасимпатической нервной системы (ПСНС) – АХ на органы и системы.

При применении м,н-холиномиметиков преобладают эффекты возбуждения м-холинорецепторов:

- миоз;
- снижение внутриглазного давления;
- увеличение секреции желез бронхов, пищеварительного тракта и др.
- усиление потоотделения;
- повышение тонуса и сократительной активности мышц бронхов,
- повышение тонуса и перистальтики ЖКТ,
- снижение частоты сердечных сокращений;
- замедление скорости проведения возбуждения по проводящей системе сердца;
- расширение сосудов (снижение системного артериального давления);
- сокращение мышц матки, жёлчного и мочевого пузыря; мочеточников.

Стимулирующее влияние АХ на н-холинорецепторы вегетативных ганглиев (симпатических и парасимпатических) маскируется его м-холиномиметическим действием.

Н-холиномиметический эффект проявляется при блокаде м-холинорецепторов (например, атропином):

- повышение системного артериального давления;
- облегчение нервно-мышечной передачи;
- одышка.

Антихолинэстеразные средства.

Инактивация медиатора АХ осуществляется в основном ферментом ацетилхолинэстеразой (АХЭ), которая локализуется в значительных количествах у мест выделения АХ, в постсинаптической мембране, что способствует быстрому энзиматическому гидролизу АХ с превращением его в холин и уксусную кислоту. Поэтому для облегчения передачи возбуждения необходимо заблокировать АХЭ и замедлить процесс гидролиза АХ. С этой целью применяют ***антихолинэстеразные средства***. Это проявляется более выраженным и продолжительным действием АХ на холинорецепторы.

Исходя из стойкости взаимодействия антихолинэстеразных препаратов с АХЭ, их можно подразделить на две группы: *обратимого и необратимого действия* (см. классификацию).

Выбор препаратов определяется их активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, наличием раздражающих свойств, токсичностью.

Показания к применению.

Прозерин – применяют при глаукоме, миастении, периферических параличах, атрофии зрительного нерва, атонии кишечника и мочевого пузыря. Является антагонистом антидеполяризующих миорелаксантов.

Галантамина гидробромид – применяют при миастении, периферических параличах (проникает через ГЭБ), атонии кишечника и мочевого пузыря. Оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы, потому для лечения глаукомы не применяется.

Пиридостигмина бромид (калимин) - менее активен, по сравнению с прозеринном, но действие продолжительнее, поэтому предпочтителен в амбулаторной практике. Применяют при миастении, двигательных нарушениях после травм, периферических параличах (после полиомиелита).

Армин - действует значительно сильнее и продолжительнее, чем антихолинэстеразные средства обратимого действия. Из-за высокой токсичности используется только как противоглаукоматозное средство.

Средства, блокирующие м – холинорецепторы (м – холиноблокаторы).

М-холиноблокаторы – это вещества, блокирующие м-холинорецепторы. Основные эффекты м-холиноблокаторов связаны с тем, что они блокируют периферические м-холинорецепторы мембран эффекторных клеток (у окончаний постганглионарных холинергических волокон), м-холинорецепторы в ЦНС (если проникают через ГЭБ) и тем самым препятствуют взаимодействию с ними медиатора АХ.

М-холиноблокаторы уменьшают или устраняют эффекты раздражения холинергических (парасимпатических) нервов и действие веществ, обладающих м-холиномиметической активностью (АХ и его аналогов, антихолинэстеразных средств, а также м-холиномиметиков).

Блокируя м-холинорецепторы, атропин вызывает:

- спазмолитическое действие – снижается тонус мышц ЖКТ, желчных протоков и желчного пузыря, бронхов, мочевого пузыря;
- расширение зрачка (мидриаз), как следствие блока м-холинорецепторов круговой мышцы радужки;
- повышение внутриглазного давления, как следствие затруднения оттока жидкости из передней камеры глаза (особенно при глаукоме);
- паралич аккомодации, как следствие угнетения м-холинорецепторов ресничной мышцы (*m. ciliaris*), что приводит к ее расслаблению и натяжению цинковой связки (ресничного пояса) и уменьшению кривизны хрусталика. Глаз устанавливается на дальнюю точку видения;
- тахикардию, как результат уменьшения холинергических влияний блуждающего нерва на сердце. На этом фоне преобладает тонус адренергической (симпатической) иннервации;
- подавление секреции желез (бронхиальных, носоглоточных, пищеварительных, потовых и слезных желез). Проявляется это сухостью слизистой оболочки полости рта, кожи, изменением тембра голоса. Уменьшение потоотделения может привести к повышению температуры тела.

Показания к применению атропина.

1. При спазмах гладкомышечных органов: ЖКТ, желчных протоков, при бронхоспазме;
2. при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остром панкреатите для уменьшения секреции желез, для устранения гиперсаливации (при паркинсонизме, отравлении солями тяжелых металлов);
3. для премедикации (подавление секреции слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез);
4. при атриовентрикулярном блоке вагусного происхождения;
5. для диагностических целей в офтальмологии (для исследования сетчатки, при подборе очков) и при лечении ряда заболеваний глаз (иридоциклита и др.);
6. при лечении отравлений м-холиномиметическими и антихолинэстеражными средствами.

Побочные эффекты атропина.

1. Сухость полости рта;
2. нарушение аккомодации;
3. тахикардия;
4. повышение внутриглазного давления;
5. обстипация;
6. нарушение мочеотделения.

При отравлении атропином наблюдаются симптомы, связанные с подавлением холинергических влияний и воздействием вещества на ЦНС. Отмечается сухость слизистой оболочки полости рта, носоглотки, что сопровождается нарушением глотания, речи. Кожа становится сухой. Температура тела повышается. Зрачки широкие, характерна фотофобия. Двигательное и речевое возбуждение, нарушение памяти и ориентации, возможны галлюцинации. Протекает отравление по типу острого психоза.

Помощь при отравлении атропином.

1. Удаление невсосавшегося атропина из ЖКТ (промывание желудка, танин, активированный уголь, солевые слабительные);
2. ускорение выведения из организма (форсированный диурез, гемосорбция);
3. применение физиологических антагонистов (антихолинэстеразных средств, хорошо проникающих в ЦНС);
4. при возбуждении – сибазон (диазепам);
5. при чрезмерной тахикардии - β-адреноблокаторы;
6. снижение температуры тела достигается наружным охлаждением;
7. вследствие фотофобии больных целесообразно помещать в затемненное помещение.

Лекарственные средства, влияющие на никотиночувствительные холинорецепторы

Н-холинорецепторы имеют разнообразную локализацию и принимают участие в:

- передаче эфферентных импульсов в вегетативных ганглиях;
- передаче эфферентных импульсов в мозговом слое надпочечников;

- передаче эфферентных импульсов в нервно-мышечных синапсах;
- в хеморецепции и генерации афферентных импульсов в каротидном клубочке;
- в межнейронной передаче возбуждения в ЦНС.

Чувствительность н-холинорецепторов разной локализации к химическим соединениям неодинакова, на чем и основана возможность получения веществ:

- с преимущественным влиянием на ЦНС - *дыхательные аналептики*;
- с преимущественным влиянием на вегетативные ганглии— *ганглиоблокаторы* ;
- с преимущественным влиянием на холинорецепторы нервно-мышечных синапсов — *миорелаксанты* (*курареподобные средства*).

Ганглиоблокаторы.

Пирилен - хорошо всасывается в кишечнике, проявляет быстрое и выраженное ганглиоблокирующее и гипотензивное действие, проникает через ГЭБ. Применяется при гипертонической болезни, спазмах периферических сосудов, язвенной болезни, токсикозе беременных.

Пентамин — снижает кровяное давление, используется для лечения гипертонической болезни, эндартериитов, кишечных, печёночных коликов, бронхиальной астмы.

Бензогексоний применяется при отеке легких, гипертонических кризах, язвенной болезни. К препарату быстро развивается привыкание, что требует постоянного увеличения дозы.

Гигроний - кратковременно действующий ганглиоблокирующий препарат (применяют для управляемой гипотонии), с высокой избирательностью действия: блокирует симпатические ганглии и снижает АД.

Миорелаксанты.

Механизм действия курареподобных веществ

АХ, выделяющийся в момент перехода импульса с двигательного нерва на мышечное волокно, резко увеличивает проницаемость мембраны. В результате наступает деполяризация концевой пластинки. В период повышения проницаемости и деполяризации концевая пластинка становится временно невозбудимой, неспособной отвечать на раздражение.

После разрушения ацетилхолина холинэстеразой восстанавливается избирательный характер проницаемости мембраны, и она вновь поляризуется.

Благодаря системе ацетилхолин - холинэстераза в нервно-мышечных синапсах скелетных мышц осуществляется физиологическое чередование процессов поляризации - деполяризации.

Все курареподобные препараты разделены на *пахикаurare* (тубокурарин) и *лептокураре* (дитилин).

Пахикураре - средства, находящиеся с ацетилхолином в отношениях конкурентного антагонизма. Благодаря структурному сходству (наличие четвертичного азота) они замещают ацетилхолин, но не могут выполнять его функции. Этим достигается блокада эффектов ацетилхолина и предупреждается обычно наступающая под влиянием ацетилхолина деполяризация концевых пластинок. Таким образом, пахикураре обеспечивают длительную поляризацию нервно-мышечных синапсов. Это действие ослабляется антихолинэстеразными средствами.

Лептокураре - средства, вызывающие стойкую деполяризацию концевых пластинок. Действие лептокураре можно рассматривать как действие АХ. АХЭ средства усиливают действие лептокураре.

Лекция №4.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ В АДРЕНЕГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ.

Классификация адреномиметиков.

1. Адреномиметики прямого действия:

- α, β – адреномиметики:
 - адреналина гидрохлорид;
 - норадреналина гидротартрат.
- α – адреномиметики:
 - мезатон;
 - нафтизин;
 - галазолин.
- $\beta_1\beta_2$ – адреномиметики:
 - изадрин.
- β_2 – адреномиметики (селективные препараты):
 - сальбутамол;
 - фенотерол;
 - тербуталин.

2. Адреномиметики непрямого действия:

- эфедрина гидрохлорид.

Классификация адреноблокаторов.

- $\alpha_1\alpha_2$ -адреноблокаторы:
 - пирроксан;
 - тропофен;
 - фентоламина гидрохлорид.
- α_1 -адреноблокаторы:
 - празозин.
- $\beta_1\beta_2$ – адреноблокаторы:
 - анаприлин;
 - окспренолол.
- β_1 – адреноблокаторы (кардиоселективные):
 - метапролол;
 - талинолол;
 - атенолол.
- Симпатолитики:
 - октадин;
 - резерпин.

Адреномиметические средства прямого действия.

Адреналин - действует на α и β - адренорецепторы.

Основными эффектами адреналина являются:

- сужение сосудов во всех областях тела, за исключением головного мозга, легочных, венечных сосудов и скелетной мускулатуры, которые расширяются;
- расслабление тонуса бронхиальной и кишечной мускулатуры;
- мидриатическое действие без нарушения аккомодации;
- снижение внутриглазного давления;
- стабилизация оболочек тучных клеток, снижение выхода содержащихся в них биологически активных веществ.

Показания к применению адреналина.

1. Местно как кровоостанавливающее средство при операциях в отоларингологии);
2. как противовоспалительное средство при насморке (остром, аллергическом),
3. в глазной практике как противовоспалительное и кровоостанавливающее средство;
4. для расширения бронхов - в небольших дозах, обычно подкожно или путем ингаляции;
5. в комбинации с местноанестезирующими средствами для пролонгирования их действия;
6. для ликвидации аллергических реакций - сывороточной болезни, ангионевротического отека;
7. при остановке сердца (электротравме, утоплении) 0,3 - 0,5 мл 0,1% раствора в сердце;
8. при гипогликемической коме.

Мезатон - синтетический препарат, стимулирует периферические α - адренорецепторы, но менее выражено, чем норадреналин.

- повышает АД (систолическое и диастолическое) более длительно (20 - 50 мин); подъем АД сопровождается брадикардией, которую можно частично блокировать атропином, сердечный выброс снижается незначительно;

- периферическое сопротивление сосудов увеличивается за счет сужения большинства сосудов, в том числе и вен;
- снижается почечный, селезеночный, кожный кровоток, а также кровообращение в конечностях;
- улучшается коронарный кровоток, повышается давление в легочных сосудах;

Нафтизин - оказывает α - адреномиметическое действие. По сравнению с норадреналином и мезатоном вызывает более длительное сужение периферических сосудов, повышает артериальное давление, расширяет зрачок. Сосудосуживающий эффект обуславливает противовоспалительное длительное действие. При ринитах облегчает носовое дыхание, уменьшая приток крови к венозным синусам.

Изадрин возбуждает β_1 и β_2 – адренорецепторы, поэтому влияние на бронхи, сердечнососудистую систему и другие органы, имеющие β – адренорецепторы, не является избирательным. Оказывает сильный бронхорасширяющий эффект (β_2), учащение и усиление сокращений сердца, увеличивает сердечный выброс (β_1).

Уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, снижает АД, уменьшает наполнение желудочков сердца, повышает потребность миокарда в кислороде.

В механизме бронхорасширяющего действия изадрина и других β - адреномиметиков лежит способность стимулировать аденилатциклазу, что приводит к накоплению в клетках цАМФ. Последний, влияя на систему протеинкиназы, лишает миозин способности соединяться с актином. Это снижает сократительную способность гладкой мускулатуры.

β - адреномиметики также тормозят высвобождение из тучных клеток химических факторов (гистамина, лейкотриена), способствующих бронхоспазму и явлениям воспаления.

Сальбутамол – по структуре и действию близок к другим β_2 - адреномиметикам. Оказывает бронхорасширяющее и токолитическое действие. Не вызывает тахикардии и изменения АД. Применяют при бронхиальной астме и других заболеваниях верхних дыхательных путей, протекающих со спастическими состояниями бронхов.

Адреноблокаторы.

Фармакодинамика α - адреноблокаторов.

- Уменьшают возбуждающие эффекты адреналина (сосудосуживающее действие, влияние на радиальную мышцу глаза);
- не устраняют бронхолитического действия адреналина;
- «извращают» действие адреналина на артериальное давление;
- мало изменяют действие адреналина на сердце и обмен веществ.

Показания к применению.

1. Феохромоцитома;
2. эндартериит;
3. тромбозы;
4. купирование гипертонического кризиса.

Празозин – избирательно блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы. Расширяет артериальные и венозные сосуды за счет блокирования α_1 – адренорецепторов, находящихся в сосудистой стенке и, очевидно, благодаря прямому миотропному действию, механизм которого недостаточно выяснен. Применяется преимущественно при гипертонической болезни.

β — адреноблокаторы.

Анаприлин - блокирует β_1 и β_2 – адренорецепторы. Ослабляет симпатическое влияние на сердце:

- уменьшает ССС и ЧСС;
- снижает величину сердечного выброса;
- снижает потребность миокарда в кислороде;
- понижает АД;

На органы дыхания:

- тонус бронхов повышается в связи с блокадой β_2 - адренорецепторов;

На матку:

- усиливает сокращения матки, вызванные маточными средствами.

Кардиоселективные препараты оказывают преимущественное действие на сердце.

Показания к применению β — адреноблокаторов.

1. ИБС (эффективны при резистентности к другим препаратам);
2. нарушение сердечного ритма (при синусовой и пароксизмальной тахикардии, мерцании и трепетании предсердий), при желудочковой экстрасистолии после перенесенного инфаркта миокарда;
3. гипертоническая болезнь (начальные стадии заболевания с гиперкинетическим типом кровообращения и при повышенном содержании ренина); понижение АД происходит за счет брадикардии и уменьшении ударного объема сердца; периферическое сопротивление умеренно повышается, не вызывает ортостатической гипотензии;
4. в акушерско-гинекологической практике - для профилактики послеродовых кровотечений, для родовспоможения и стимулирования родовой деятельности.

Противопоказания.

1. Синусовая брадикардия;
2. сердечная недостаточность;
3. гипотония;
4. бронхиальная астма;
5. беременность;
6. нарушение периферического артериального кровообращения;
7. несовместимы с нейролептиками и транквилизаторами;
8. не применяют у лиц, работающих на движущихся механизмах.

Лекция №5.

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ.

Анальгетические средства (от греч. an – отрицание, algos - боль) – это группа ЛС, которые избирательно подавляют болевую чувствительность без выключения сознания и других видов чувствительности (тактильная, температурная и др.)

Механизмы генерации и подавления боли в организме.

Боль возникает, когда происходит раздражение болевых рецепторов (ноцицепторов). Это окончания афферентных нервных волокон, расположенные в коже, слизистых оболочках, мышцах и внутренних органах. В передаче болевых импульсов большую роль играют *медиаторы боли* (пептиды, которые синтезируются в организме):

- вещество P;
- соматостатин;
- холецистокинин.

Путь следования болевого импульса.

Ноцицептор (б R) → Афферентное нервное волокно → Задние рога спинного мозга → Вставочные нейроны спинного мозга → Продолговатый мозг → Средний мозг → Ретикулярная формация → Гипоталамус → Таламус → Лимбическая система → Кора головного мозга.

Все эти компоненты (ноцицепторы, медиаторы боли), участвующие в восприятии, генерации и проведении болевого импульса, образуют *ноцицептивную болевую систему*.

В организме существует также система, которая обладает анальгетической способностью. Это *антиноцицептивная система*, которая представлена пептидами (эндоопиоидами):

- энкефалины;
- эндорфин;

- неоэндофин;
- динарфин.

Эндоопиоиды взаимодействуют с опиатными рецепторами, при этом происходит подавление боли в организме за счет угнетения восприятия и проведения импульсов в ЦНС.

Ноцицептивная система	Антиноцицептивная система
1. Ноцицепторы (6 R). 2. Медиаторы боли: <ul style="list-style-type: none"> - вещество P; - соматостатин; - холецистокинин. 3. Увеличение боли. 4. Оборонительные рефлексы.	1. Опиатные рецепторы. 2. Эндоопиоиды: <ul style="list-style-type: none"> - энкефалин; - эндорфин; - неоэндофин; - динарфин. 3. Уменьшение боли. 4. Увеличивает порог восприятия боли.

Анальгетики

Наркотические

Ненаркотические

Наркотические анальгетики – это ЛС, которые подавляют боль и при повторных введениях вызывают физическую и психическую зависимость, т.е. наркоманию.

Классификация наркотических анальгетиков.

1. Агонисты:

- | | |
|-------------|-------------|
| - опий; | - фентанил; |
| - морфин; | - омнопон; |
| - промедол; | - кодеин. |
| - метадон; | |

2. Агонисты – антагонисты (частичные агонисты):

- пентазоцин;
- налорфин.

3. Антагонисты:

- налоксон.

Механизм действия наркотических анальгетиков.

Он обусловлен взаимодействием НА с опиатными рецепторами, расположенными преимущественно в пресинаптических мембранах и играющих тормозную роль. Степень сродства НА к опиатному рецептору пропорциональна анальгетической активности.

Под воздействием НА происходит нарушение межнейронной передачи болевых импульсов на разных уровнях ЦНС. Это достигается следующим образом:

- НА имитируют физиологическое действие эндоопиоидов;
- нарушается выброс «медиаторов» боли в синаптическую щель и их взаимодействие с постсинаптически расположенными ноцицепторами. В результате этого нарушается проведение болевого импульса и его восприятие в ЦНС. В конечном итоге проявляется анальгезия.

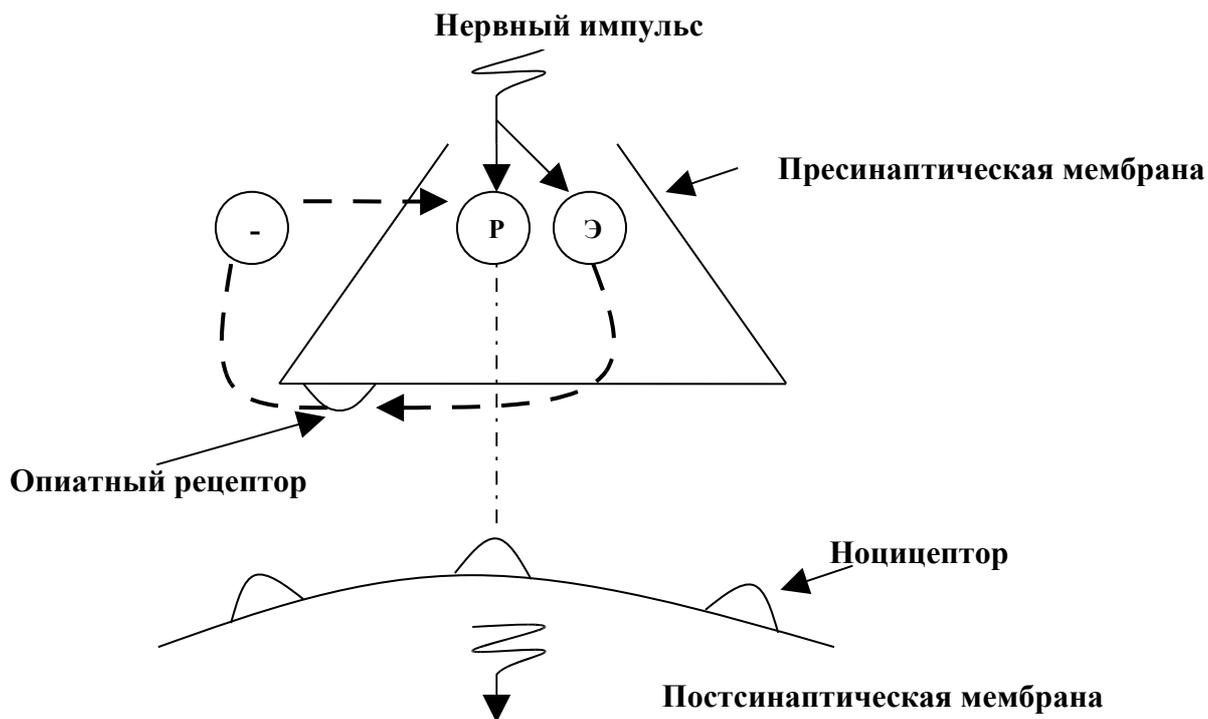


Рис. Механизм действия наркотических анальгетиков
 + — медиатор боли
 Э — эндоопиоиды
Фармакодинамика.
 (на примере морфина)

1. *Эффекты со стороны ЦНС:*

- анальгезия;
- седативный (снотворный) эффект;
- угнетение дыхания;
- снижение температуры тела;
- противорвотный (рвотный) эффект;
- противокашлевой эффект;
- эйфория (дисфория);
- снижение агрессивности;
- анксиолитический эффект;
- повышение внутричерепного давления;
- снижение полового влечения;
- привыкание;
- угнетение центра голода;
- гиперпроявления коленного, локтевого рефлексов.

2. *Эффекты со стороны ЖКТ:*

- повышение тонуса сфинктеров (Одди, желчных протоков, мочевого пузыря);
- повышение тонуса полых органов;
- угнетение желчевыделения;

- снижение секреции поджелудочной железы;
 - снижение аппетита.
3. *Эффекты со стороны других органов и систем:*
- тахикардия, переходящая в брадикардию;
 - миоз;
 - гипергликемия.

Фармакокинетика морфина.

При всех путях поступления в организм НА хорошо всасываются в кровь и быстро проникают в мозг, через плаценту, в грудное молоко. Биодоступность при пероральном введении – 60%, при внутримышечном и подкожном введении – 100%. Период полувыведения – 3-5ч. C_{max} при внутримышечном и подкожном введении через 20 мин. В процессе биотрансформации 35% препарата обратимо взаимодействует с сывороточными альбуминами. В I фазе биотрансформации НА подвергаются диметилированию и диацетилированию. Во II фазе образуются парные соединения с глюкоуроновой кислотой. Экскреция – 75% с мочой, 10% с желчью.

Показания к применению.

1. Предупреждение болевого шока при:
 - ИМ;
 - острым панкреатите;
 - перитоните;
 - ожогах, тяжелых механических травмах.
2. Для премедикации, в предоперационном периоде.
3. Для обезболивания в послеоперационном периоде (при неэффективности ненаркотических анальгетиков).
4. Купирование боли у онкологических больных.
5. Приступы почечной и печеночной колики.
6. Для обезболивания родов.
7. Для проведения нейролептаналгезии и транквилоаналгезии (разновидность общего обезболивания с сохранением сознания).

Противопоказания.

1. Детям до трех лет и людям пожилого возраста (по причине угнетения дыхания);
2. черепно-мозговые травмы (за счет угнетения дыхания и повышения внутричерепного давления);
3. при "остром" животе.

Побочные эффекты.

1. Тошнота, рвота;
2. брадикардия;
3. головокружение.

Клиника острого отравления НА.

- Эйфория;
- беспокойство;
- сухость во рту;
- ощущение жара;
- головокружение, головная боль;
- сонливость;
- позывы к мочеиспусканию;
- коматозное состояние;
- миоз, сменяющийся мидриазом;
- редкое (до пяти дыхательных движений в минуту), поверхностное дыхание;

- АД снижено.

Оказание помощи.

- Устранение дыхательных расстройств с помощью аппарата ИВЛ с интубацией трахеи;
- введение антидотов (налорфин, налоксон);
- промывание желудка.

Механизм антидотного действия налоксона

Основан на конкурентном вытеснении из связи с опиатным рецептором клеток дыхательного центра молекул НА, которым вызвано отравление т.к. степень сродства налоксона к опиатным рецепторам значительно выше, чем у любого агониста.

Лекция №6.

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ.

Это группа ЛС, которые обладают одновременно анальгетической активностью, а также противовоспалительным и жаропонижающим действием, не вызывая (в отличии от НА) при повторных введениях наркомании.

Требования, предъявляемые к ННА:

- значительная сила анальгетического действия;
- малый латентный период;
- большая широта терапевтического действия;
- большая продолжительность анальгетического действия;
- высокая эффективность при различных путях введения;
- не должны вызывать привыкание и пристрастие;
- не должны влиять на психическое состояние больного и ЖКТ.

Классификация.

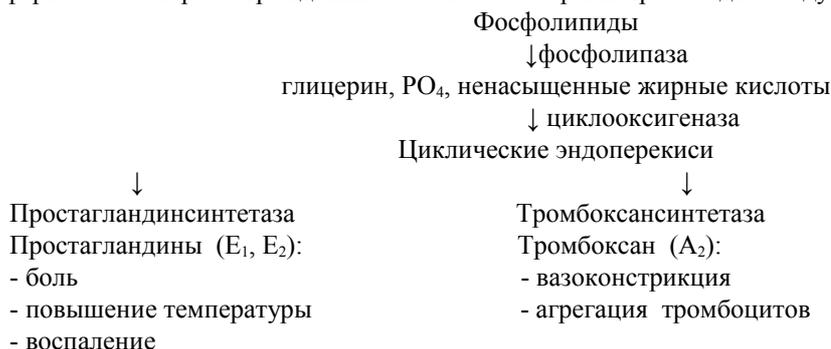
1. Производные пиразолона:

- анальгин;
- бутадиион;
- трибузон;

- реопирин (пирабутол).
- 2. **Производные парааминофенола:**
 - фенацетин;
 - парацетамол.
- 3. **Производные салициловой кислоты:**
 - ацетилсалициловая кислота (аспирин);
 - ацелизин;
 - натрия салицилат;
 - салициламид;
 - метилсалицилат;
 - месалазин.
- 4. **Производные пропионовой кислоты:**
 - ибупрофен (бруфен);
 - фенопрофен;
 - кетопрофен;
 - напроксен (напроксин).
- 5. **Производные оксикама:**
 - пироксикам.
- 6. **Коксибы:**
 - целекоксиб (целебрекс).

Механизм действия.

Обезболивающий эффект, в отличие от НА состоит не из центрального компонента, а из периферического. При повреждении клеточной мембраны происходит следующее:



Механизм действия ненаркотических анальгетиков (ННА)

Заключается в способности ННА различного химического строения избирательно ингибировать активность ЦОГ, катализирующий один из этапов процесса образования простагландинов. Последние вызывают в организме боль, воспаление и гипертонию. В результате ингибирования активности ЦОГ ННА угнетается продукция простагландинов, что проявляется анальгезией, противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Кроме того, в результате ингибирования ЦОГ уменьшается чувствительность ноцицепторов к раздражению, т.е. порог чувствительности рецепторов к болевым стимулам увеличивается. При применении ННА при болях воспалительного генеза происходит уменьшение отека и инфильтрации тканей в результате чего снижается механическое давление на ноцицепторы, что в конечном итоге реализуется анальгезирующим и эксудативным (противоотечным действием).

Жаропонижающий эффект ННА связан с их способностью предупреждать пирогенное влияние простагландина E₁ на центр теплопродукции в гипоталамусе. Это приводит к расширению сосудов и увеличению теплоотдачи, т.е. к реализации жаропонижающего эффекта препаратов этой группы.

Показания к применению.

1. Невралгии; миалгии, артралгии, преимущественно простудного и травматического характера;
2. травмы, ушибы, разрывы и растяжение связок, трещины костей;
3. головная боль, зубная боль (преимущественно воспалительного и простудного характера);
4. спазмы (но не колики) мочевыводящих путей, желчевыводящих путей;
5. послеоперационные боли, менструальные боли.

Противопоказания.

1. Снижение свертываемости крови (в т.ч. геморрагии);
2. обострение язвенной болезни желудка и 12 – ти перстной кишки, гастриты;
3. легочные, носовые, желудочные, маточные кровотечения;
4. бронхиальная астма (в период приступов).

Для производных пиразолона:

1. Болезни крови;
2. беременность (особенно первый триместр);
3. индивидуальная непереносимость.

Побочные эффекты.

1. Со стороны ЖКТ:

- гастропатия;
- тошнота;
- тяжесть и боль в эпигастрии;
- снижение аппетита;
- рвота;
- понос;
- гастрит;
- язвенное действие.

2. Со стороны ЦНС:

- шум и звон в ушах;
- головокружение;
- галлюцинации;
- спутанность сознания;
- снижение внимания, депрессии.

3. Со стороны почек и печени:

- нефротоксичность;
- гепатотоксичность.

4. Кровь:

- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз;
- нейтропения;
- снижение свертываемости крови.

5. Кожа:

- сыпи;
- васкулиты.

6. Иммунная система:

- снижение устойчивости организма к внешним воздействиям и заболеваниям;
- аллергические реакции.

Основные симптомы отравления салицилатами.

- Нарушение сна;
- повышенная утомляемость;
- вялость;
- сонливость;
- головокружение;
- шум и звон в ушах;
- повышенная потливость;
- снижение слуха;
- жажда;
- рвота;
- понос;
- гипервентиляция (частое, шумное, глубокое дыхание).

Оказание помощи.

- Отмена препарата;
- промывание желудка;

- назначение энтеросорбентов;
- назначение солевых слабительных;
- коррекция кислотно-основного равновесия.

Особенности назначения парацетамола детям.

- ННА и, в частности парацетамол, назначаются детям лишь в исключительных случаях;
- ректальное введение, предпочтительнее пероральное;
- доза 30-70 мг на кг массы тела в сутки (4-6 приемов).
- продолжительность применения не более 3 дней.

Лекция №7.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Противоэпилептические средства - это группа ЛС, которые применяют для предупреждения или уменьшения интенсивности и частоты судорог и соответствующих им эквивалентов, наблюдающихся при приступах различных форм эпилепсии.

Формы эпилепсии.

1. **Grand mal** - большие судорожные приступы, которые характеризуются генерализованными судорожными реакциями, сопровождающимися клонико-тоническими судорогами, потерей сознания, протяжным криком, пеной изо рта.
2. **Petit mal** – малые судорожные приступы. Сознание утрачивается кратковременно, отмечаются судорожные реакции со стороны отдельных групп мышц.
3. **Миоклонус-эпилепсия** – при приступах эпилепсии наблюдается подергивание мышц лица, иногда без потери сознания.
4. **Психомоторные эквиваленты** – приступы расстройства поведения, характеризуются немотивированными и неосознанными поступками, автоматизмами.

При эпилепсии может возникать *эпилептический статус* – это длительные, непрекращающиеся судорожные приступы, подтверждаемые изменениями на энцефалограмме.

Симптоматическая эпилепсия – это судорожные реакции, которые периодически возникают после органических повреждений мозга (травмы, инфекции, опухоли, инсульт и др.).

Классификация противоэпилептических средств.

1. **Препараты, применяемые для предупреждения Grand mal:**
 - 1-го ряда:
 - натрия вальпроат;
 - дифенин.
 - 2-го ряда
 - фенobarбитал;
 - карбамазепин.
2. **Препараты, применяемые для предупреждения Petit mal:**
 - 1-го ряда:
 - этосуксемид.
 - 2-го ряда:
 - натрия вальпроат;

- клоназепам.

3. Препараты, применяемые для предупреждения миоклонус-эпилепсии:

- 1-го ряда:
 - натрия вальпроат
- 2-го ряда:
 - клоназепам

4. Препараты, применяемые для предупреждения психомоторных эквивалентов:

- 1-го ряда:
 - карбамазепин
- 2-го ряда:
 - дифенин;
 - фенобарбитал.

5. Препараты, применяемые для купирования эпилептического статуса:

- 1-го ряда:
 - диазепам
- 2-го ряда:
 - дифенин;
 - фенобарбитал;
 - клоназепам.

Требования, предъявляемые к противоэпилептическим средствам:

- высокая активность при пероральном введении;
- большая продолжительность действия;
- хорошая всасываемость из ЖКТ;
- эффективность при различных формах эпилепсии;
- малое количество побочных явлений;
- не должны вызывать кумуляции, привыкания, лекарственной зависимости.

Механизмы действия.

- Угнетают процессы возбуждения нейронов, препятствуют иррадации эпилептогенного очага.
- Усиливают тормозные влияния в ЦНС, повышают ГАМК-ергическую передачу.

Фармакологическая характеристика противоэпилептические средств.

Фенобарбитал. Обладает седативным, снотворным, противосудорожным действием. Механизм действия заключается в снижении проведения возбуждения в синапсах различных структур мозга. Кроме этого, в ЦНС в последнее время были выделены барбитуровые рецепторы, которые стимулируют фенобарбитал. При этом и усиливается чувствительность ГАМК - рецепторов к ГАМК.

Дифенин. Механизм действия состоит в снижении иррадации эпилептических разрядов на мозговые центры и через эфферентные нейроны на мышечную систему, за счет снижения процессов энергообеспечения эпилептического разряда (угнетает НАД – дегидрогеназную активность в митохондриях) в отличие фенобарбитала; практически не изменяет нормальных функций мозга.

Карбамазепин.

Механизм действия:

- снижает количество ц-АМФ в эпилептическом очаге (снижает энергетические процессы);
- снижает активность Na–K-зависимой АТФ–азы;
- нормализует обмен медиаторов ЦНС (уравновешивает адренергические, катехолинергические и холинергические процессы).

Особенность применения в карбамазепина – улучшает настроение; (устраняет чувство страха); не затрагивает личностных качеств больного при длительном применении.

Натрия вальпроат. Механизм действия: блокирует фермент ГАМК–деаминазу, который разрушает ГАМК. Это приводит к увеличению количества ГАМК, что в свою очередь угнетает активность чрезмерного возбуждения ЦНС.

Особенности действия:

- Повышает настроение.
- Не оказывает гипнотического эффекта.

Побочные эффекты противоэпилептических средств.

1. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии);
2. привыкание (наиболее выражено у фенобарбитала и дифенина);
3. токсическое действие на кровь: эозинофилия и нейтропения (наиболее выражено у этосуксемида);

4. гипнотическое действие: снотворный и седативный эффект (наиболее выражено у фенобарбитала и дифенина);
5. гепатотоксичность (натрия вальпроат);
6. аллергические реакции.

Принципы купирования эпилептического статуса.

При длительных реакциях применяют:

1. Диазепам для купирования судорожных реакций
2. Внутривенную анестезию гексаналом или тиопенталом натрия
3. В случае неудачи погружают больного в ингаляционный наркоз
4. При необходимости проводят интубацию трахеи с ИВЛ.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Болезнь Паркинсона была описана в XVIII в. Этиология до конца не изучена. Считают, что в основе заболевания лежит склероз мозговых артерий с нарушением механизма ауторегуляции функций экстрапирамидной системы.

Заболевание характеризуется:

- *Минус-симптомами:* мышечная скованность, бедность движений, нарушение моторной функции организма, трудность сделать первый шаг.
- *Плюс-симптомами:* тремор, кивательные движения головой, произвольные мышечные подергивания.

В основе патогенеза заболевания лежит нарушение соотношения между такими медиаторами – дофамином и ацетилхолином. В экстрапирамидной системе наблюдается повышение холинергической и снижение ДОФА-ергической передачи.

Классификация противопаркинсонических средств.

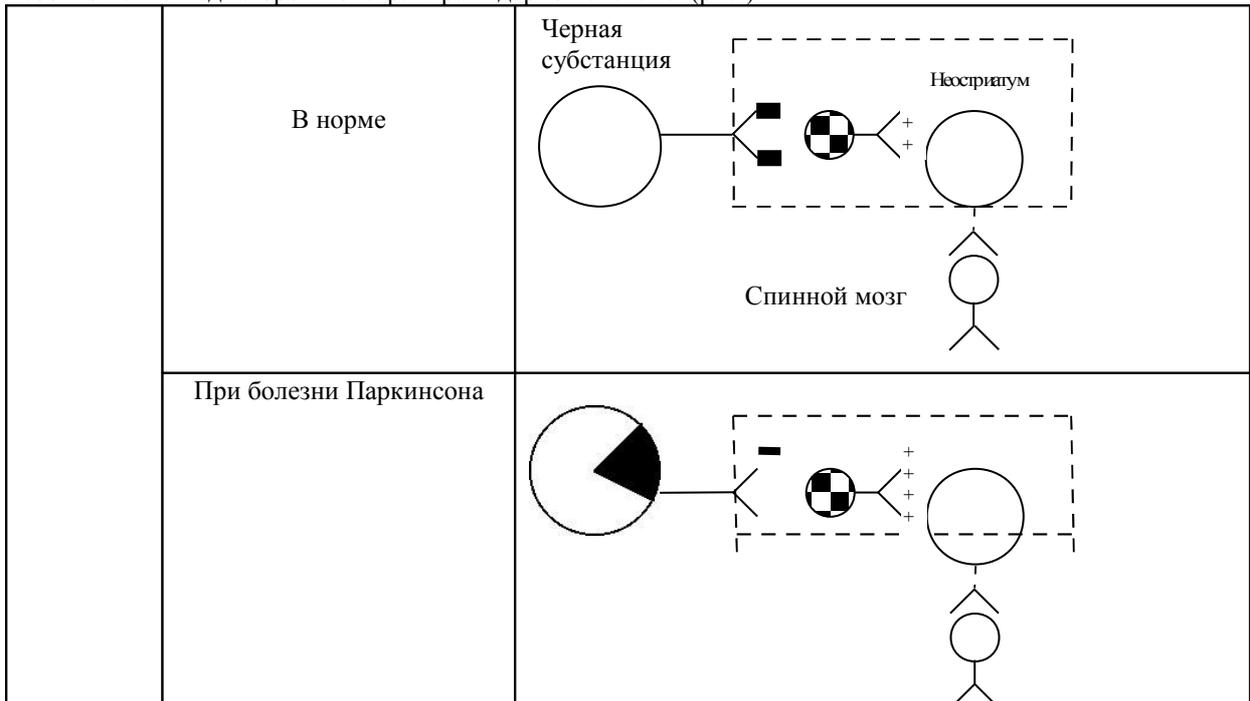
1. Средства, оказывающие ДОФА-ергическое влияние.

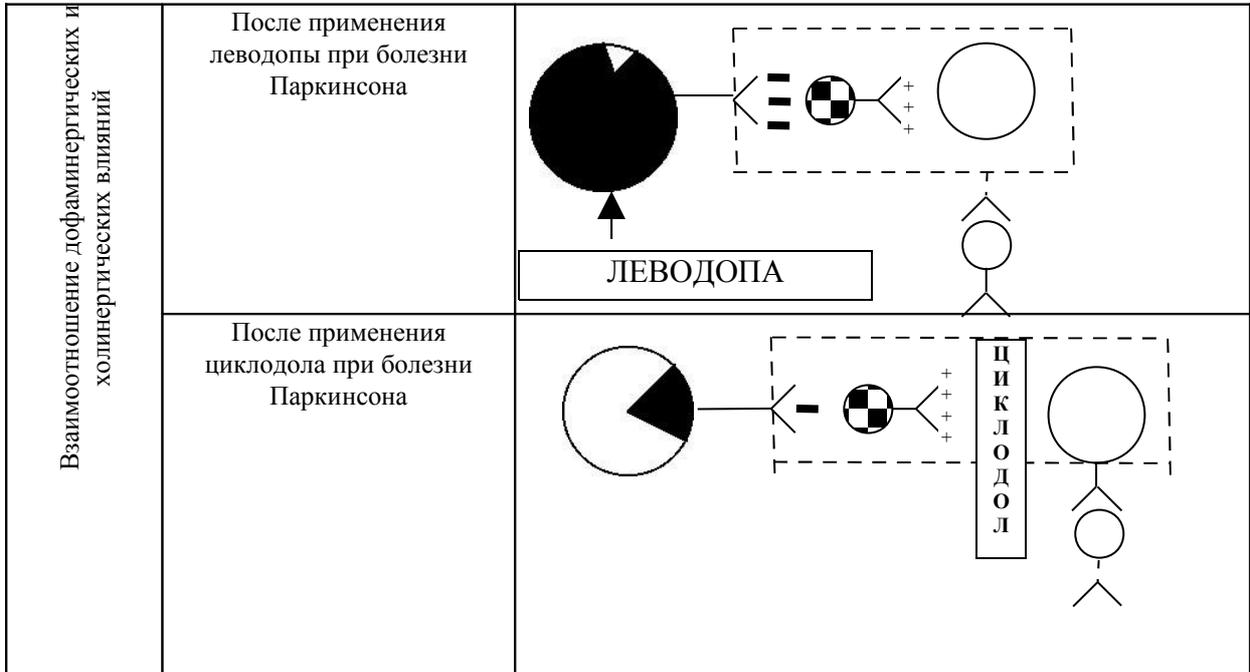
- *Предшественники дофамина:*
 - леводопа.
- *Средства, которые усиливают влияние дофамина в синаптической щели:*
 - мидантан.
- *Средства, стимулирующие дофаминовые-рецепторы.*
 - бромокриптин.

2. Средства, угнетающие холинергическое влияние:

- циклодол.

Леводопа. Механизм действия: проникая через ГЭБ, включается в синтез дофамина и нормализует соотношение медиаторов в экстрапирамидарной системе: (рис.)





Побочные эффекты.

1. Снижение аппетита;
2. усиление тонуса ЦНС;
3. повышение тремора;
4. тахикардия, сердечная аритмия, повышение АД.

Мидантан – увеличивает чувствительность дофаминовых-рецепторов к дофамину; увеличивает экскрецию медиатора в синаптическую щель.

Циклодол – блокирует центральные м-холинорецепторы.

Побочные эффекты.

1. Сухость во рту;
2. тахикардия;
3. нарушение аккомодации;
4. повышение внутриглазного давления;
5. задержка мочеиспускания.

Лекция №8.**ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА.**

Психотропные средства – это препараты, которые изменяют (нормализуют) психическую и эмоциональную деятельность человека.

Клинические проявления психических заболеваний:

Бред – нарушение мышления, умозаключений и рассуждений человека, которые не поддаются коррекции путем переубеждений.

Галлюцинации – мнимое восприятие несуществующих в реальности звуков, запахов, предметов (слуховые, обонятельные, зрительные).

Амнезия – частичная или полная потеря памяти.

Психомоторное возбуждение – чрезмерная неконтролируемая двигательная и речевая активность.

В основе патогенеза психических заболеваний лежит дисбаланс нейромедиаторов головного мозга. Установлена зависимость между терапевтическим эффектом психотропных средств и изменениями в обмене различных медиаторов синаптической передачи в различных структурах мозга.

Передачу импульсов в синапсах различных отделов головного мозга обеспечивают следующие медиаторы: норадреналин, адреналин, дофамин, серотанин, ацетилхолин, гистамин, ГАМК, аденозин, простагландины, нейропептиды.

Основными точками приложения ЛС являются:

- ретикулярная формация;
- лимбическая система;
- гипоталамус.

В настоящее время установлена роль вышеперечисленных нейромедиаторов в возникновении и развитии психических нарушений. Так, например, при психомоторном возбуждении повышается содержание норадреналина. Бред и галлюцинации обусловлены повышением содержания дофамина. Астенодепрессивные состояния – снижением уровня дофамина, норадреналина, адреналина, серотонина. Одновременно агрессивность и конфликтность – повышением содержания адреналина и снижением серотонина. Гиперсексуальное поведение обусловлено снижением одновременно содержания дофамина и серотонина.

Классификация психотропных средств.**1. Угнетающего (депрессирующего):**

- нейролептики;
- соли лития;
- транквилизаторы;
- седативные средства.

2. Возбуждающего действия:

- антидепрессанты;
- психостимуляторы;
- ноотропные средства;
- адаптогены;
- актопротекторы;
- галлюциногены.

Нейролептики (греч. neuron – нейрон, leptos – тонкий, нежный.) – это группа психотропных препаратов, которые обладают антипсихотическим (устраняют бред и галлюцинации) и психоседативным (устраняют тревогу, беспокойство, возбуждение) действием.

Классификация нейролептиков.**1. Производные фенотиазина:**

- аминазин;
- трифтазин;

- фторфеназин;
 - этаперазин.
2. **Производные бутирофенона:**
- галоперидол;
 - дроперидол.
3. **Производные тиоксантена:**
- хлорпротиксен.
4. **Производные дибензодиазепина**
- клозапин (азалептин).

Механизм действия нейролептиков.

Оказывают свое действие путем влияния на нейромедиаторы как в головном мозге, так и на периферии. Поскольку нейролептики легко и быстро проникают через ГЭБ (в головной мозг), то их центральное действие превалирует над периферическим.

В основе механизма действия лежит их способность:

- Блокировать постсинаптические, главным образом, дофаминовые рецепторы, а также (в меньшей степени) α -адренорецепторы, м-холинорецепторы и H_1 -гистаминовые рецепторы.
- Уменьшать выброс нейромедиаторов из пресинаптической мембраны в синаптическую щель.
- Угнетать процесс обратного захвата нейромедиаторов из синаптической щели в пресинаптическое нервное окончание.

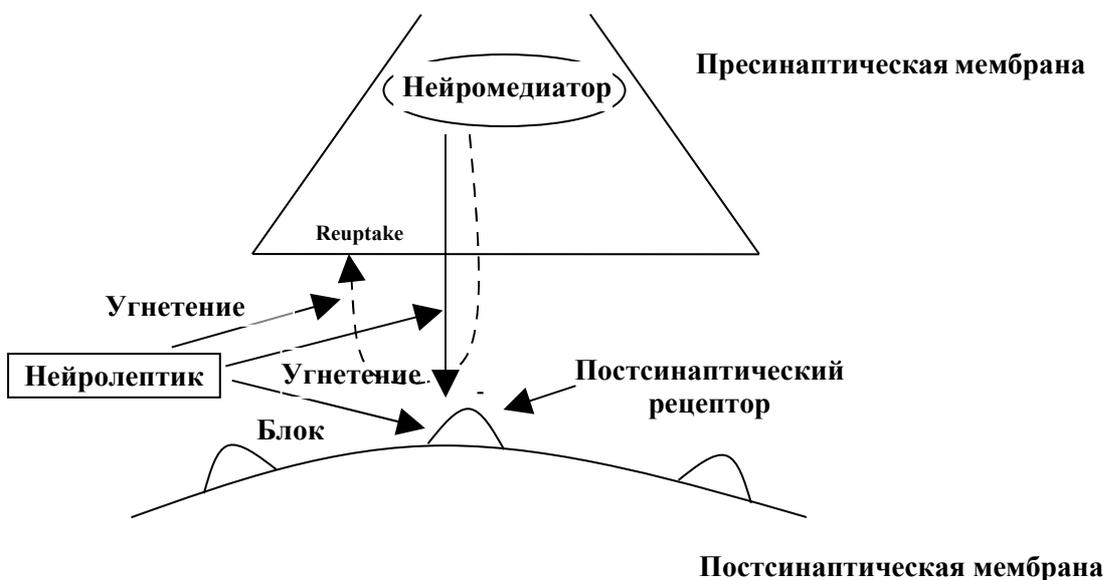


Рис. Механизм действия нейролептиков

Фармакодинамика нейролептиков.

1. Психоседативный эффект (возникает заторможенность, вялость, сонливость, апатия), снижается двигательная активность, развивается коллаптоидное состояние).
2. Антипсихотическое действие (устранение бреда и галлюцинаций; экстрапирамидные нарушения по типу паркинсонизма: повышается мышечный тонус, появление желаний работать).
3. Противорвотный эффект (проявляется дофамин-блокирующим действием на клетки триггер-зоны рвотного центра).
4. Противоикотный эффект (в т.ч. устранение тошноты).
5. Противосудорожный эффект, в том числе способность потенцировать действие других противосудорожных средств. Однако при передозировке нейролептиков могут возникать тремор и судороги.
6. Потенцирование действия средств для наркоза, миорелаксантов, снотворных средств, наркотических анальгетиков, транквилизаторов и антигистаминных препаратов.
7. Гипотензивный эффект (за счет α -адреноблокирующего действия).
8. Угнетение секреции слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез (за счет м-холиноблокирующего действия).
9. Противоаллергический эффект (за счет блокады H_1 -гистаминовых рецепторов).

10. Гипотермическое действие (за счет угнетения центра терморегуляции).

Показания к применению нейролептиков.

1. Все виды шизофрений;
2. маниакально-депрессивный психоз (МДП) в стадии маний;
3. эпилепсия;
4. нейролептанальгезия;
5. купирование агрессивности, бреда, галлюцинаций;
6. психомоторные возбуждения (в том числе при черепно-мозговых травмах и инфекциях);
7. синдром абстиненции;
8. тошнота, рвота (кроме беременности).

Побочные явления.

1. Экстрапирамидные нарушения по типу паркинсонизма (у женщин встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин).
2. Снижение артериального давления, вплоть до коллапса.
3. Атропиноподобные эффекты: сухость во рту, мидриаз, повышение внутриглазного давления, снижение моторики кишечника и тонуса мочевого пузыря.
4. Эндокринные нарушения:
 - у женщин: гинекомастия, галакторея, аменорея;
 - у мужчин: снижение семяизвержения, импотенция.
5. Гепатотоксичность, которая проявляется, как правило, в виде желтух.
6. Акатазия (появление у больных неумемного желания к движению).
7. Пигментация кожи.

Соли лития

Используются для предупреждения и устранения маний (mania – безумие). Маний характеризуются эйфорией, дурашливостью, бредовыми идеями, речевым и двигательным возбуждением, легкомысленностью.

Механизм действия.

При маниях содержание Na^+ внутри клетки увеличивается в 3 раза выше. Механизм действия лития основан на его способности вытеснять из клеток Na^+ . Это происходит за счет того, что скорость выхода лития из клетки в фазе реполяризации в 10 раз меньше, чем Na^+ . Иными словами происходит, своего рода, вытеснение ионами лития ионов натрия из клетки, что в конечном итоге приводит к нормализации концентрации Na^+ в клетке.

Побочные эффекты.

1. Сонливость;
2. головные боли;
3. тремор конечностей;
4. диарея;
5. тошнота, рвота;
6. полиурия;
7. жажда;
8. экстрасистолия;
9. нередко развивается дизартрия (нарушение артикуляции речи) и атаксия (шаткая походка).

Помощь при отравлении солями лития.

- Отмена препарата;
- обильное питье;
- назначение избыточного количества поваренной соли;
- назначение осмотических и калийсберегающих диуретиков.

Противопоказания.

1. Беременность;
2. лактация.

*Лекция №9.***ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА. АНТИДЕПРЕССАНТЫ.
ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ.*****Транквилизаторы.***

Транквилизаторы (tranquillium – спокойствие) – это ЛС, обладающие анксиолитическим и седативным действием, которые используются для коррекции психоэмоциональной сферы человека. Транквилизаторы еще называют *анксиолитики*.

По химическому строению транквилизаторы относятся к классу – бензодиазепинов.

- Хлордиазепоксид (хлорзепид, элениум);
- диазепам (сибазон, седуксен, реланиум);
- медазепам (мезапам, рудотель);
- нозепам (оксазепам, тазепам);
- феназепам.

Механизм действия транквилизаторов.

Бензодиазепиновые транквилизаторы взаимодействуют с одноименными (бензодиазепиновыми) рецепторами. Сила действия препарата пропорциональна его сродству к рецептору.

Точкой приложения бензодиазепинов является лимбическая система.

Бензодиазепиновые рецепторы структурно и функционально связаны с ГАМК – рецепторами. При взаимодействии транквилизаторов с бензодиазепиновыми рецепторами происходит активация ГАМК–рецепторов, что это проявляется ГАМК–миметической активностью, поскольку сродство ГАМК–рецепторов к своему медиатору резко увеличивается. В конечном итоге это проявляется успокоением больного, поскольку ГАМК является тормозным, угнетающим психику медиатором.

Кроме того, при активации ГАМК – рецепторов происходит открытие хлорных каналов, увеличивается вход Cl⁻ внутрь постсинаптического окончания – что эквивалентно тормозному состоянию нейронов. Таким образом, затрудняется возбуждение нейронов при воздействии на их рецепторы возбуждающих медиаторов, таких как норадреналин, адреналин, ДОФА, серотонин.

Фармакодинамика транквилизаторов и показания к применению.

1. Анксиолитический эффект.

Проявляется устранением чувства страха, гнева, паники, тревоги, конфликтности и внутреннего напряжения.

2. Седативно-гипнотическое действие.

Проявляется устранением раздражительности, психической возбудимости, снижением внимания и скорости мышления.

3. Снотворное действие.

Ускорение наступления сна и увеличения его продолжительности.

4. Миорелаксантное действие.

Используются при проведении транквилоанестезии, премедикации, в лечении кривошеи, миозитов, спастических параличей.

5. Противосудорожное, в том числе противоэпилептическое действие.

6. Потенцирование действия снотворных препаратов, средств для наркоза, наркотических анальгетиков, нейролептиков и противосудорожных препаратов.

Побочные эффекты.

1. Снижение работоспособности, настроения, внимания;
2. сонливость, мышечная слабость, депрессивное состояние.

Осложнения фармакотерапии транквилизаторами.

- Привыкание (поэтому продолжительность лечения не должна составлять более 7 – 10 недель);
- перекрестное привыкание;
- синдром отмены (при резкой отмене препарата возникает бессонница, тревога, раздражительность и даже психомоторное возбуждение в более выраженной степени, чем до начала применения транквилизаторов).

Седативные средства.

Седативные средства (sedatio – успокоение) – это ЛС, которые оказывают успокаивающее действие на ВНД за счет усиления процессов торможения в нейронах головного мозга.

Механизм действия седативных средств.

Механизм действия этой группы лекарств до настоящего времени окончательно не изучен. Однако известно, что эти препараты, в отличие от нейролептиков и транквилизаторов, не взаимодействуют с рецепторами и не влияют на обмен медиаторов в нейронах головного мозга. Они не оказывают антипсихотического и психоседативного действия.

Седативными свойствами обладают:

- Бромиды (KBr, NaBr);
- валерьяна;
- пустырник.

Применение этих препаратов эффективно лишь при курсовом применении.

Показания к применению.

Различные виды неврозов: неврастения, истерия, психастения.

Фармакодинамика.

- Уменьшение раздражительности;
- уменьшение взрывчатости человека (речевой и двигательной несдержанности);
- купирование эмоциональной лабильности (резкий переход от радости к печали и наоборот);
- уменьшение эмоциональной напряженности (немотивированное ожидание неприятностей);
- облегчение наступления сна.

Бромиды (Na и K соли бромистоводородной кислоты). Бромиды в организме диссоциируют с образованием ионов брома, которые избирательно накапливаются в нейронах головного мозга. В результате этого происходит усиление процессов торможения, но при этом на процессы возбуждения бромиды влияния не оказывают. Таким образом, бромиды нормализуют психическое состояние, восстанавливая правильное соотношение процессов возбуждения и торможения.

Лицам со слабым типом нервной системы бромиды назначают в малых дозах: 0,5 – 1 г/сут. А больным с сильным типом нервной системы в сравнительно высоких дозах 1 – 1,5 г/сут.

Препараты брома нетоксичны, но медленно выводятся из организма, способствуя, таким образом, развитию кумуляции, которая в конечном итоге приводит к хронической интоксикации – бромизму.

Клиническая картина бромизма.

При хронической интоксикации бромидами происходит угнетение ВНД, что проявляется апатией, сонливостью, адинамией. Снижаются острота зрения, слух, память. Возникает воспаление слизистых оболочек в виде конъюнктивита, ринита, стоматита, бронхита, гастроэнтерита. Появляется кожная сыпь по типу угревидной.

Лечение бромизма.

- Отмена препарата;
- назначение избыточных количеств поваренной соли (10-25 г/сут);
- назначение обильного питья (3-5 л/сут).

Препараты валерианы (настой, настойка, экстракт). Обладают седативным действием в сочетании со спазмолитическими свойствами. Основными показаниями к применению являются неврозы, которые сопровождаются дисфункцией со стороны сердечно – сосудистой системы и ЖКТ, т.е. при таких вегетоневрозах как невроз сердца (сердцебиение, коронарospазм), диспепсия желчных путей, спазм кишечника и т.п.

Антидепрессанты.

Антидепрессанты – препараты, которые повышают настроение и вызывают эмоциональный подъем, и поэтому применяются при депрессивных состояниях.

Депрессии характеризуются гнетущим, тягостным настроением, иногда достигающим степени отчаяния, которая доводит больного до самоубийства.

Классификация антидепрессантов.

1. Трициклические:

- имизин (имипрамин);
- amitриптилин;
- нортриптилин;
- азафен.

2. Ингибиторы MAO:

- ниаламид.

3. Смешанного типа (присущи свойства препаратов 1-й и 2-й групп):

- пиразидол.

Основными медиаторами мозга, которые формируют настроение у человека являются: норадреналин, дофамин, серотонин.

Механизм действия ТАД

Заключается в активации норадренергической передачи в нейронах головного мозга, что приводит к антидепрессивному, психостимулирующему и антиастеническому эффектам. Это достигается следующим образом:

- повышение чувствительности (сенситизация) постсинаптических адренорецепторов к норадреналину;
- угнетение процесса обратного нейронального захвата (реабсорбции) норадреналина;
- блокирование пресинаптических α_2 – адренорецепторов, которые ограничивают выход норадреналина в синаптическую щель по механизму обратной отрицательной связи.

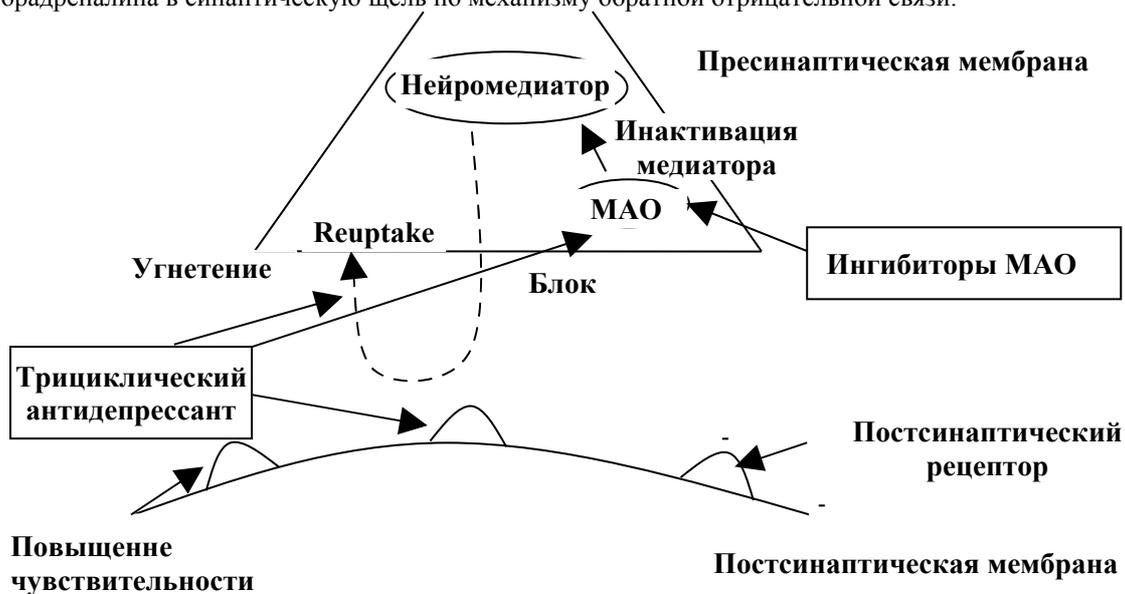


Рис. Механизм действия антидепрессантов

Механизм действия ингибиторов MAO.

Моноаминоксидаза (MAO) – фермент, который участвует в окислительном дезаминировании катехоламинов (норадреналина, дофамина, серотонина).

Ингибирование МАО с помощью ниамида приводит к тому, что в норадренергических, ДОФАминергических и серотонинергических нервных окончаниях приводит к угнетению окислительного дезаминирования норадреналина, дофамина и серотонина, а, следовательно, к уменьшению их инактивации. В результате увеличивается выход нейромедиаторов в синаптическую щель, улучшается синаптическая передача в нейронах головного мозга, а это, в свою очередь, приводит к повышению настроения.

Фармакодинамика антидепрессантов.

- Повышение настроения (исчезают тоска, пессимизм, безнадежность, подавленность, суицидные мысли);
- активация психомоторики (наблюдается бодрость, инициатива, исчезает умственная и физическая усталость);
- психоседативный эффект (исчезает чувство страха, тревоги, беспокойство, психический дискомфорт, на лице исчезает мимика печали и скорби).

Побочные эффекты.

1. Вегетативные расстройства:

- тахикардия;
- сухость во рту;
- нарушение аккомодации;
- запор;
- уменьшение мочеиспускания.

2. Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- дерматит;
- эозинофилия;
- агранулоцитоз;
- боли в животе с анорексией.

3. Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- гипотензия;
- нарушение сердечного ритма.

4. Со стороны печени:

- токсический гепатит, переходящий в цирроз;
- внутрипеченочная желтуха.

5. Неврологические расстройства (по типу экстрапирамидных нарушений):

- тремор пальцев;
- повышенный тонус мышц;
- дизартрия;
- гиперрефлексия.

6. Эндокринные расстройства:

- галакторея;
- гинекомастия;
- аменорея;
- импотенция.

Психостимуляторы.

Психостимуляторы - ЛС, которые за счет стимуляции психической активности снижают чувство усталости и повышают умственную и физическую работоспособность.

Классификация психостимуляторов.

1. Производные фенилалкиламина:

- фенамин.

2. Производные пиперидина:

- меридил.

3. Производные сиднонимина:

- сиднокарб.
- 4. **Производные ксантина:**
 - кофеин.
- 5. **Лекарственные растения:**
 - жень-шень;
 - китайский лимонник;
 - элеутерококк;
 - кофе, чай.

Механизм действия.

В основе лежит активация адренергической передачи на всех уровнях (от ЦНС до исполнительных органов). Это происходит за счет следующих процессов (см. рис.):

- психостимуляторы являются непрямыми адреномиметиками, т.е. способствуют выделению адреналина и норадреналина в синаптическую щель и взаимодействию с адренорецепторами;
- психостимуляторы угнетают процесс обратного захвата медиаторов в пресинаптическое волокно;
- психостимуляторы являются конкурентными ингибиторами MAO.

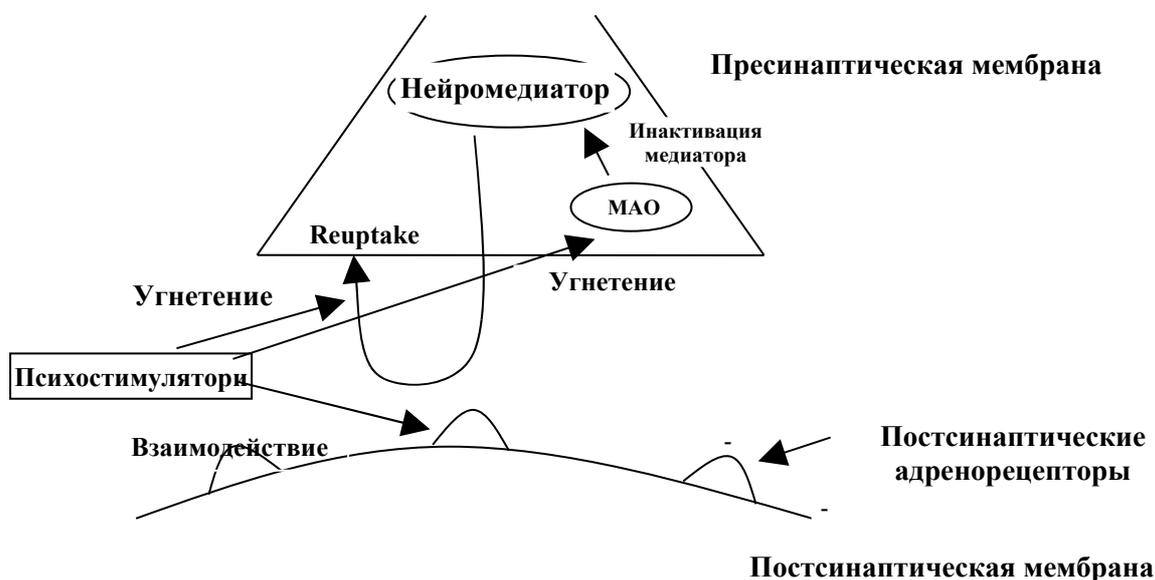


Рис. Механизм действия психостимуляторов

Фармакодинамика.

- Психостимулирующее действие. Пропадает сонливость (на 10-12 часов), появляется желание работать, целеустремленность, эйфория. Однако, снижается внимание и увеличивается количество ошибок при выполнении работы. У психически больных и у здоровых при передозировке способны провоцировать бредовые идеи, мании и галлюцинации.
- Повышение физической выносливости. У человека повышается темп и объем выполняемой работы. Однако происходит ослабление контроля опасности предела физических нагрузок (т.е. развивается «допинговый эффект»).
- Сужение сосудов, повышение АД, тахикардия.
- Усиление гликогенолиза в печени, мышцах, миокарде; липолиза в жировой ткани.
- Вызывают анорексию.

Показания к применению.

1. Депрессивные состояния с явлениями заторможенности;
2. астения и астенические неврозы при нейроинфекциях;
3. адинамия при гипертиреозе.

Побочные эффекты.

1. Сухость во рту;

2. повышение АД;
3. головная боль;
4. боль в области сердца;
5. аллергические сыпи;
6. нарушение суточного ритма сна;
7. развитие пристрастия при длительном применении (кофеизм).

Лекция №10.

НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА. АДАПТОГЕНЫ. АКТОПРОТЕКТОРЫ. ОБЩИЕ СВОЙСТВА. ЛС «ЭКОНОМИЗИРУЮЩЕГО ТИПА».

- Стимулирующий эффект препарата зависит от его способности нормализовать обмен веществ.
- Применение препаратов не приводит к активации функции симпато-адреналовой системы, не зависит от обмена катехоламинов, не является допингом.
- Препараты малотоксичны. Побочные эффекты малочисленны.
- Могут быть применены не только у больных людей, но и у здоровых с целью повышения умственной и физической работоспособности.

Ноотропные средства.

Ноотропные средства (noos-разум) – это группа ЛС, оказывающие специфическое активирующее влияние на интегративные функции мозга, стимулирующие обучение, умственную деятельность, повышающие устойчивость организма к агрессивному воздействию, а также способные улучшать мозговое кровообращение.

Классификация ноотропных средств.

1. ***Производные пирролидона:***
 - пирацетам (ноотропил).
2. ***Производные ГАМК:***
 - натрия оксibuтират;
 - фенибут;
 - аминалон;
 - пикамилон.
3. ***Нейропептиды:***
 - тиролиберин.
4. ***Цереброваскулярные средства:***
 - кавинтон (винпоцетин);
 - циннаризин;
 - сермион;
 - пентоксифиллин.
5. ***Антиоксиданты:***
 - *препараты витаминов:*
 - токоферола ацетат (вит. Е);
 - аскорбиновая кислота (вит. С);
 - никотиновая кислота (вит. РР);
 - кверцетин (вит. Р).
6. ***Разные средства:***
 - актовегин;
 - церебролизин;
 - глутаминовая кислота.

Механизм действия ноотропных средств.

В основе механизма действия лежит в изменение биоэнергетических процессов в нервной клетке:

- увеличивается потребление глюкозы и кислорода нейронами;
- усиливается утилизация глюкозы;
- активация аденилатциклазы;
- усиление кругооборота АТФ;
- стимулирование синтеза РНК и белков;
- усиление в мозговой ткани обмена фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина.

Ноотропные средства также оказывают влияние на обмен медиаторов: им присуща N-метилдеаспартат потенцирующая активность, а также способность активизировать глутаматергические и ГАМК-ергические процессы.

Таким образом, ноотропные средства, называемые нейрометаболическими церебропротекторами оказывают как нейромедиаторный эффект, так и метаболический, который реализуется стимуляцией скорости и активности процессов энергообеспечения нейронов.

Фармакодинамика ноотропов.

- Ноотропный эффект – влияют на задержку развития или нарушение высших корковых функций, повышают уровень суждений и критических возможностей мозга;
- психостимулирующее действие – устраняется апатия и психическая заторможенность;
- седативный эффект – уменьшается раздражительность и эмоциональная возбудимость;
- атиастеническое действие;
- мнемотропное действие (способствуют улучшению запоминания).
- антидепрессивное действие;
- адаптогенное действие (повышают устойчивость мозга к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды);
- антиэпилептическое действие – предупреждают деградирование личности при применении противосудорожных средств;
- антипаркинсоническое действие;
- иммунокорректирующее действие;
- повышение уровня бодрствования сознания.
- проявляют антигипоксический эффект.

Показания к применению.

1. Олигофрения: лечение олигофрении ноотропами проводится с целью повышения интеллектуальных возможностей мозга, а также стимуляции обучаемости.
2. В геронтологической практике для лечения старческой деменции, в том числе при болезни Альцгеймера. Применение ноотропов позволяет сохранить интеллектуальные способности пожилых людей на более длительный срок.
3. Лечение алкогольного слабоумия.
4. Различные цереброваскулярные расстройства (последствия черепно-мозговых травм, инсультов) для ускорения и расширения процессов функциональной реабилитации.
5. Комплексная терапия депрессий.
6. Эпилепсия – в комплексной терапии с противосудорожными препаратами.
7. ИБС и другие заболевания, сопровождающиеся ишемией.

Побочные явления.

1. Диспепсические расстройства;
2. возбуждающее действие (пирацетам);
3. сонливость (фенибут и натрия оксипутират);
4. снижение АД и брадикардия (аминалон и кавинтон).

Адаптогены.

Адаптогены – это группа ЛС, повышающих неспецифическую сопротивляемость организма и увеличивающих его устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

Классификация адаптогенов.

1. Препараты растительного происхождения.

- настойка жень-шеня;
- экстракт элеутерококка;
- настойка лимонника китайского;
- препараты эхинацеи (настойка эхинацеи, имунал).

2. Препараты животного происхождения.

- рантарин;
- пантокрин.

Механизм действия адаптогенов.

Активируют адаптивный синтез РНК и белков за счет мембранопротекторного действия и регуляции селективной проницаемости мембран. Антиоксидантное действие, которое реализуется путем повышения эндогенных антиоксидантов в организме. Ослабляют биохимические и функциональные сдвиги при стресс-реакциях.

Фармакодинамика.

- Адаптогенное действие – повышают устойчивость организма к воздействию экстремальных факторов;
- тонизирующее действие – улучшают функции ЦНС, не вызывая эйфории и не нарушая суточных ритмов;
- актопротекторное действие;
- повышают устойчивость организма к инфекционным агентам;
- антиоксидантное действие, которое реализуется путем повышения эндогенных антиоксидантов в организме;
- защитное действие при интоксикации ксенобиотиками.

Показания к применению:

1. Неврозы и пограничные состояния.
2. Астенические состояния.
3. Общее ослабление функций организма после перенесенных заболеваний.
4. Синдром хронической усталости (СХУ).
5. Для профилактики стрессовых реакций.

Правила приема адаптогенов.

1. Длительность курса около 3-х месяцев.
2. Время приема: осень, зима.
3. Режим приема: настойки принимают натощак за 30 минут до еды по 15-20 капель.
4. Режим питания: исключение из рациона жирных и пряных блюд, алкоголя.

Побочные явления:

1. Возбуждение ЦНС;
2. повышение АД (редко).

Актопротекторы.

Актопротекторы – это группа ЛС, повышающих физическую и умственную работоспособность в экстремальных условиях. К ним относятся следующие препараты:

- ацефен
- бемитил

Механизм действия.

Улучшают метаболизм клеток организма. Бемитил стимулирует активность ферментов глюконеогенеза, что стимулирует аэробные пути деградации глюкозы.

Показания к применению: (см. адаптогены).

Побочные явления:

1. Гипергликемия;
2. диспепсические расстройства.

Лекция №11.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это острое или хроническое заболевание, которое возникает в результате уменьшения или прекращения кровоснабжения миокарда в связи с поражением коронарных сосудов.

ИБС является собирательным понятием и включает стенокардию (*angina pectoris*) и инфаркт миокарда (ИМ).

Ключевым звеном патогенеза ИБС является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде (крови) и его доставка.

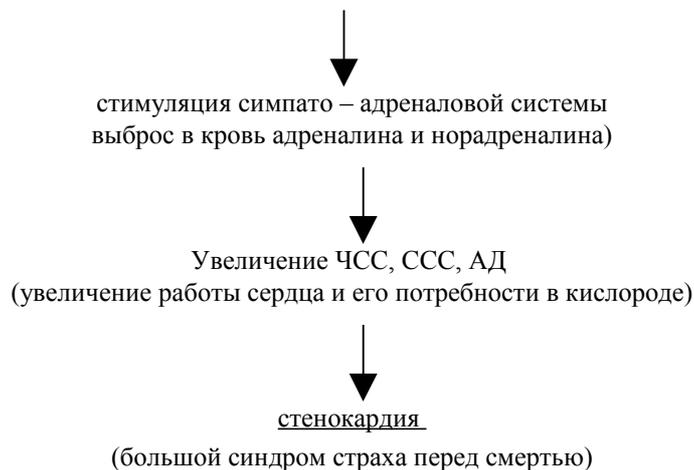
Этиопатогенез ИБС.

1. *Причины, вызывающие уменьшение доставки кислорода к сердцу:*
 - атеросклероз коронарных артерий;
 - тромбоз коронарных артерий;
 - спазм коронарных артерий;
 - нарушение микроциркуляции в миокарде в силу усиления агрегации тромбоцитов и снижения фибринолиза;
 - гипотония и брадикардия;
 - сердечная недостаточность.
2. *Причины, вызывающие увеличение потребности миокарда в кислороде (крови):*
 - стресс психоэмоциональный;
 - сильное физическое перенапряжение;
 - гипертрофия миокарда (у спортсменов);
 - тиреотоксикоз;
 - гипертония и тахикардия;
 - инфекционный миокардит.

Пример развития «порочного круга» при ИБС в условиях стресса.

стресс





Основные принципы фармакотерапии ИБС.

- Уменьшение потребления сердцем кислорода (энергии) за счет снижения ЧСС, ССС, АД;
- увеличение энергообеспечения (доставки кислорода) сердца за счет усиления коронарного кровотока в результате расширения коронарных артерий;
- коррекция нервнопсихотического состояния больного и метаболизма в миокарде.

Факторы риска:

- нерациональное питание (холестеринемия – атеросклероз);
- работа или учеба (стрессы);
- образ жизни: гиподинамия, вредные привычки.

Классификация антиангинальных средств.

1. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде:

- *Органические нитраты:*
 - нитроглицерин;
 - сустак;
 - нитронг;
 - тринитролонг;
 - нитросорбид;
 - эринит.
- *Блокаторы кальциевых каналов.*
 - дилтиазем;
 - нифедипин (фенигидин).
- *β-блокаторы (кардиоселективные β₁-блокаторы):*
 - талинолол;
 - окспренолол;
 - метапролол;
 - небиволол.

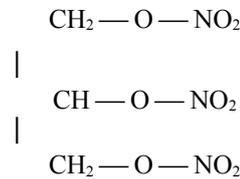
2. Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду:

- *Ингибиторы фосфодиэстеразы:*
 - но-шпа;
 - эуфиллин;
 - папаверин;
 - карбокромен;
 - пентоксифиллин.
- *Ингибиторы аденозиндезаминазы:*
 - дипиридамол (курантил).
- *Антиагреганты:*
 - ацетилсалициловая кислота (аспирин).
- *Коронарорасширяющие средства, рефлекторного действия (коронаролитики):*
 - валидол.

1. Средства, увеличивающие устойчивость сердечной мышцы к гипоксии:

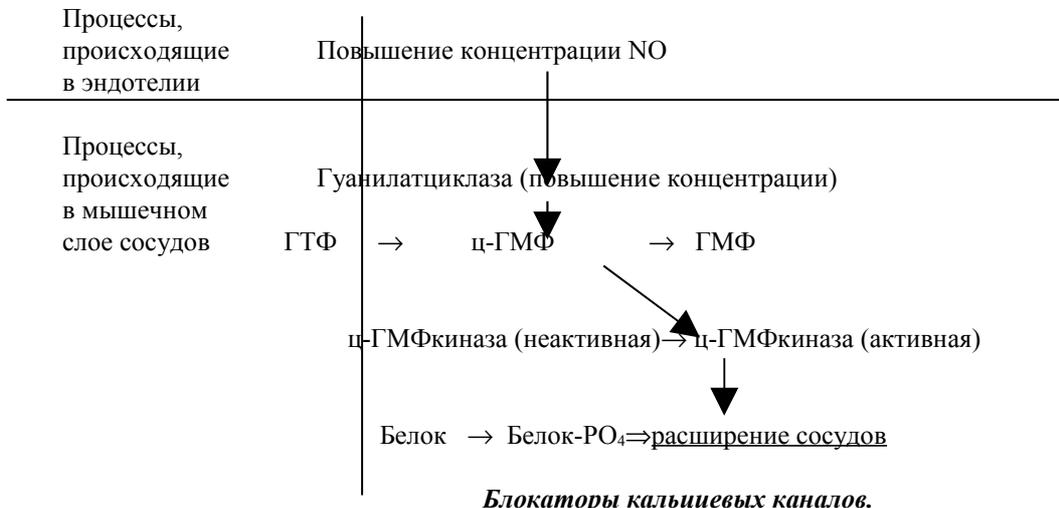
- Средства, нормализующие электролитный баланс в миокарде:
 - калия хлорид;
 - аспаркам (панангин);
 - калия оротат.
- Антиоксиданты:
 - витамин Е;
 - витамин С;
 - кверцетин;
 - витамин А;
 - липоивая кислота.
- Средства, нормализующие окислительно-восстановительные процессы в миокарде:
 - цитохром С;
 - рибоксин;
 - фосфаден.

Нитроглицерин. Является производным глицерина



Ранее существовало представление о том, что в основе антиангинального действия нитроглицерина лежит его способность расширять коронарные сосуды, т.е. оказывать коронаролитический эффект. Однако, позже инструментальными методами было доказано, что нитроглицерин практически не обладает коронаролитической активностью. Но, в тоже время, нитроглицерин оказывает выраженный вазодилатирующий эффект в отношении как резистивных (артерии, артериолы), так и емкостных (вены, венулы) сосудов. В результате этого происходит уменьшение как пред-, так и постнагрузки на сердце, что проявляется снижением выполняемой сердцем работы, а значит и уменьшения потребления миокардом кислорода, т. о. реализуется антиангинальная активность нитроглицерина и других препаратов из группы органических нитратов.

Остается открытым вопрос о механизме расширения емкостных и резистивных сосудов под действием нитроглицерина. Для ответа на данный вопрос были проведены многолетние исследования ученых различных специальностей. Установлено, что под действием нитроглицерина происходит накопление в эндотелии сосудов EDRF – релаксирующего фактора, что приводит к расширению сосудов. Так как природа EDRF включает в себя NO-группу, то нитроглицерин является донатором NO группы.



Ионы кальция, проходя по своим медленным каналам внутрь клетки, непосредственно участвуют в гладкомышечном сокращении. При блокаде кальциевых каналов с помощью препаратов

4. Для восстановления кислотно-основного равновесия при образовании некротической зоны - щелочные препараты.

Лекция №12.

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА.

Общие анестетики – это группа Л.С., которые при введении в организм различными путями вызывают временную (обратимую) потерю сознания, всех видов чувствительности, снижение мышечного тонуса, рефлекторной активности, при сохранении жизненно-важных функций.

В настоящее время применяется большое количество препаратов. Необходимость в значительном числе однотипно действующих средств обусловлено:

- Отсутствием «идеального» анестетика, полностью удовлетворяющего требованиям практики;
- При разных условиях хороши различные анестетики;
- Целесообразность сочетания препаратов, что позволяет максимально использовать достоинства каждого из них и свести к минимуму побочные эффекты.

Классификация.

1. Ингаляционные анестетики (вводятся через дыхательные пути):

- *летучие жидкости:*
 - диэтиловый эфир;
 - фторотан;
 - метоксифлуран;
 - изофлуран;
 - энфлуран.
- *газообразные вещества:*
 - закись азота;
 - циклопропан.

2. Неингаляционные анестетики (как правило вводятся внутривенно):

- *Препараты короткого действия (до 10 – 15 минут):*
 - кетамин гидрохлорид;
 - Пропанидид (Сомбревин).
- *Препараты средней продолжительности действия (20 – 50 минут):*
 - натрия тиопентал;
 - гексенал.
- *Препараты длительного действия (60 минут и более):*
 - натрия оксибутират.

Механизм действия.

Для объяснения механизма взаимодействия анестетиков с клетками широко привлекаются физико-химические закономерности. Наиболее жизнеспособной оказалась липоидная - теория Овертона-Мейера, усовершенствованная Н.В. Лазаревым, которая состоит из 3 постулатов:

- все липофильные химически инертные соединения обладают свойством анестетиков;
- сила наркотического действия пропорциональна степени липофильности;
- ЦНС весьма богата липидами ткань, склонна избирательно сорбировать анестетики, которые накапливаются в ее мембранах.

Накопление анестетиков в гидрофобных зонах мембран ведет к изменению тонкой структуры липидной фазы и ассоциированных с липидами белков, что сопровождается нарушением ряда свойств мембран. В результате внедрения молекул анестетика липидная основа набухает, в результате чего суживаются ионные каналы. Ионы натрия имеют значительно большую гидратную оболочку, чем ионы

калия, поэтому в фазу возбуждения натрия не проникает в клетку, нарушается процесс деполяризации, и при отсутствии передачи импульса развивается наркотическое состояние. Кроме того, страдает также выход медиаторов ЦНС из везикул через пресинаптическую мембрану.

Третьим следствием высказанного действия ЛС является нарушение структурно-функциональной организации ферментов дыхательной цепи в мембранах митохондрий и, возможно, перемещения через мембраны крупных ионов. В результате снижается интенсивность дыхания клеток, потребление кислорода мозгом и организмом в целом, снижается продукция АТФ.

Наряду с изложенным резорбтивным действием, средства для наркоза оказывают местное действие (эфир) и рефлекторное (возбуждение рефлексов верхних дыхательных путей – угнетение дыхания, повышается тонус сосудов, повышается АД, активируются рефлексы с нижних дыхательных путей – учащение ЧДД, ЧСС, снижение тонуса сосудов, понижение АД).

Ингаляционные наркотические средства.

Ингаляцию летучих жидкостей и газообразных веществ проводят при помощи интубационной трубки (интратрахеальный наркоз) или наркозную маску с воздуховодами (масочный наркоз). С целью точного дозирования анестетика используется специальная аппаратура, которая сводит к минимуму возможность передозировки, позволяет добавлять в дыхательную смесь необходимую концентрацию кислорода, проводить при необходимости ИВЛ. Из организма общие анестетики выводятся легкими. Элиминацию их можно форсировать при помощи усиленной ИВЛ.

Требования к ингаляционным анестетикам.

- Высокая наркотическая активность
- Большая наркотическая широта, т.е. достаточное соотношение концентраций анестетика в крови, вызывающих нужный уровень хирургического наркоза и концентраций, приводящих к параличу жизненно-важных функций (чаще дыхательного центра).
- Высокая анальгезирующая активность, которая позволила бы использовать анестетик для анальгезии без выключения сознания, потенцировала защитное действие средств премедикации против хирургической «агрессии» и сохранялась в ближайшем посленаркозном периоде.
- Хорошая управляемость наркозом – быстрое введение, хорошая регулируемость его глубины при изменении концентрации анестетика во вдыхаемой смеси, быстрое пробуждение без выраженной посленаркозной депрессии.
- Отсутствие стадии возбуждения – при введении в наркоз и выходе из него.
- Отсутствие раздражающего действия на слизистые дыхательных путей, которое вызывает чувство удушья и на сосудодвигательный центр.
- Отсутствие токсического влияния на печень и почки.
- Ряд технических условий – длительность хранения, невоспламеняемость, удобство и простота в применении.

К сожалению ни один из существующих препаратов полностью не соответствует вышеперечисленным требованиям – каждый обладает преимуществами и недостатками, что требует осуществление рационального выбора препарата с учетом характера патологии у больного и условий проведения наркоза.

Независимо от индивидуальных особенностей больных, в клинической картине наркоза выделяют следующие стадии, последовательно сменяющие друг друга по мере углубления наркотического сна (на примере эфира):

1 – стадия анальгезии. Обычно продолжается 6-10 минут, характеризуется постепенной утратой болевых ощущений при частичном сохранении тактильной, температурной чувствительности и сознания. Частично развивается амнезия. Несколько повышена ЧСС. Характерно раздражающее действие на слизистые дыхательных путей (за счет способности эфира избирательно угнетать афферентный вход в активирующую систему ствола мозга, и увеличения выброса эндогенных анальгетиков).

2 – стадия возбуждения. Продолжается 1-3 минуты, проявляется двигательным беспокойством, речевым возбуждением, нарушением дыхания. Сознание утрачено, все виды рефлексов повышены, любое раздражение усиливает симптомы этой стадии, тонус скелетной мускулатуры повышен. Как свидетельствуют результаты исследований И.П. Павлова, это протекает за счет угнетения функции корковых нейронов – уменьшаются тормозные влияния коры на нижележащие отделы мозга, усиливается поток афферентных импульсов с верхних дыхательных путей, сосудов, легких, в связи с раздражающим действием эфира. Любое вмешательство противопоказано в эту стадию, а задача анестезиолога – максимально быстро пройти эту стадию (для этого увеличивают концентрацию эфира).

3 – стадия хирургического наркоза. Наступает по мере углубления наркоза. Возбуждение коры ослабевает, и наркотическое угнетение распространяется на кору и нижележащие отделы ЦНС.

Наступление этой стадии характеризуется следующими симптомами: дыхание ритмичное, глубокое, нормализуется АД, пульс урежается, тонус скелетных мышц снижается. Различают три уровня наркоза:

- легкий наркоз – сознание и ощущение боли утрачены; дыхание активное, при помощи межреберных мышц и диафрагмы; зрачки умеренно сужены, (гипоксии нет), АД в норме.
- повышение концентрации наркотического средства приводит к расширению зрачков, реакция на свет вялая (повышается гипоксия), АД в норме, пульс не изменен (или несколько снижен), снижена амплитуда дыхательных движений; тонус мышц передней брюшной стенки понижен. Большинство операций проводятся на данном уровне наркоза.
- глубокий наркоз - нарастает гипоксия, зрачки расширяются, АД понижается, амплитуда дыхательных движений снижается, угнетаются жизненноважные центры ЦНС, тонус мышц не определяется. Наблюдается глубокое угнетение процессов в коре головного мозга.

Дальнейшая подача анестетика не рекомендуется, так как газообмен сильно снижается, функции ЦНС и рефлексы угнетаются, зрачки сильно расширены. За тем отмечается максимальное расширение зрачков, дыхание не определяется, тонуса мышц отсутствует, на ЭЭГ – небольшие колебания потенциала, рефлексы отсутствуют

4 – стадия пробуждения. Начинается сразу после прекращения вдыхания анестетика, длительность 20-40 минут, но бывает до нескольких часов; возможна посленаркозная депрессия. Восстановление рефлексов происходит в обратной последовательности их исчезновению.

Недостатки эфирного наркоза:

- снижает тонус сосудов и угнетает деятельность сердца;
- токсическое действие на функции печени;
- снижает клубочковую фильтрацию в почках;
- вызывает ацидоз;
- ухудшает тканевой кровоток;
- сильно выражены постнаркозная тошнота и рвота.

Фторотан – летучая жидкость со сладким запахом и температурой кипения 49-51 °С. Это наиболее сильный анестетик – в 3 раза сильнее эфира и в 50 раз сильнее закиси азота, однако лишен анальгезирующих свойств, в связи с чем для ингаляционной анальгезии он не используется. Наркоз наступает при вдыхании фторотана 2-2,5 об.% (в концентрации 0,83-1,04 ммоль/л) через 3-5 минут. Стадия анальгезии выражена плохо, а стадия возбуждения отсутствует. Пробуждение быстрое, депрессия и рвота отсутствуют. 75% препарата выводится почками, при этом фторотан может оказывать на них неблагоприятное воздействие. Умеренно угнетает дыхательный центр, снижает сократимость миокарда, снижает АД (обладает ганглиоблокирующим, миотропным, сосудорасширяющим и адrenomитическим эффектом. В большей степени, чем у эфира выражено гепатотоксическое действие. Однако, отсутствует метаболический ацидоз.

Закись азота (N₂O) – бесцветный газ, в 1,5 раза тяжелее воздуха.

Особенностью наркоза под действием данного анестетика является моментальное наступление наркоза без стадии возбуждения, а также быстрое пробуждение. Обладает слабым общеанестезирующим действием без достаточной релаксации мышц. Оптимальное соотношение в смеси N₂O и O₂ – 80% к 20%, когда отсутствуют признаки гипоксии. Смесь 90% N₂O и 10% O₂ обеспечивает поверхностный наркоз с признаками гипоксии. Поэтому закись азота всегда комбинируют с более сильными анестетиками – эфиром, фторотаном. Обладает весьма высокой анальгезирующей активностью. Не обладает раздражающим действием на слизистые дыхательных путей, не усиливает секрецию слюнных и бронхиальных желез, не оказывает негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему и печень, однако имеются сведения о неблагоприятном действии на гемопоэз – может вызвать тромбоцитопению и агранулоцитоз.

Неингаляционные анестетики.

Преимущества неингаляционного наркоза:

- быстрое, незаметное для больного, введение в наркоз с максимальным устранением психической травмы;
- возможность проведения наркоза с помощью простейших технических средств (шприц, система), причем наркотизация может начинаться прямо в палате, что очень важно при вводном наркозе у детей;
- отсутствие раздражающего действия на дыхательные пути;
- отсутствие неблагоприятного воздействия на функции паренхиматозных органов;
- редко возникает постнаркозная тошнота и рвота.

Недостатки неингаляционного наркоза:

- низкая управляемость глубиной;

- невозможность быстро прекратить анестезию в нужный момент при использовании длительно действующих препаратов;
- склонность анестетиков к кумуляции, что ограничивает возможность их повторного применения и затрудняет использование при продолжительных операциях.

Виды наркоза:

1. Вводный наркоз – необходим проведения интубации трахеи, и переход на ингаляционный наркоз с доведением его до нужного уровня хирургической стадии, минуя стадию возбуждения. Длительность вводного наркоза составляет 10-20 минут. В данном случае позитивным качеством неингаляционного анестетика выступает его способность подавлять глоточный и ларингеальный рефлекс.
2. Базисный наркоз – обеспечивает неполный анестетический фон на период основных этапов операции. Нужная глубина хирургического обезболивания достигается наложением ингаляционной анестезии.
3. Самостоятельный (мононаркоз) – при использовании одного анестетика.

Мононаркоз используют в амбулаторной хирургии, длительностью на 3-6 минут с возможностью повторного введения анестетика и для обеспечения средних по объему и длительности оперативных вмешательств (на 60 минут и более) с возможностью повторного введения анестетика без явлений кумуляции.

Пропанидид (Сомбревин) – препарат ультракороткого действия. Наркоз развивается через 20 секунд при внутривенном введении в дозе 4-8 мг/кг в зависимости от состояния больного. Оказывает стабилизирующее действие на мембраны за счет и торможения входящего натриевого тока, вызывая, тем самым, анестезию. Очень быстро гидролизруется эстеразами крови, поэтому действует кратковременно. Кумуляция отсутствует, обратимость наркоза полная и быстрая. В отличие от других анестетиков сомбревин непосредственно действует на кору больших полушарий и «выключает» их функцию. Сомбревин оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему (возможна остановка сердца), стимулирует моторные центры коры больших полушарий. Отмечаются аллергические реакции в виде бронхоспазма и сыпи на кожных покровах.

Кетамин – анестетик быстрого действия и высокой анальгезирующей активностью. Вызывает «диссоциированный наркоз», т.к. избирательно блокирует таламо-кортикальные связи, вызывает дезорганизацию афферентной чувствительности. Используют при кратковременных операциях, не требующих релаксации. Возможно применение в родах, препарат не угнетает сократимость миометрия. Кетамин повышает тонус симпатно-адреналовой системы, в связи с чем противопоказан при повышенном АД; возможна, дезориентация в посленаркозном периоде, галлюцинации и возбуждение.

Тиопентал натрия. Действует на ретикулярную формацию мозга, при этом возрастает порог ее возбудимости, понижается тонус коры больших полушарий, и сознание утрачивается (производное барбитуровой кислоты) - при внутривенном введении наркоз наступает сразу после введения, «на игле». Препарат быстро проникает в головной мозг, сердце, печень, почки, и вызывает наркоз. В последующие 20 минут препарат депонируется в коже, подкожно-жировой клетчатке, мышцах – это пробуждение больного, но не за счет инактивации наркотического средства. Переход тиопентала натрия в кровь является результатом развития посленаркозной депрессии. Потребление кислорода мозгом при этом снижается на 50%, что нередко используется при тяжелых травмах головного мозга.

Тиопентал натрия вызывает сильное угнетение ЦНС; бронхоспазм; угнетает сократимость миокарда и тонус сосудов.

При передозировке используют бемеград. При неэффективности больного переводят на ИВЛ, симптоматически вводят норадреналин, кофеин и др.

Оксибутират натрия. Является производным ГАМК и нормальным метаболитом мозга, который образуется в ходе деградации ГАМК. Хорошо проникает через ГЭБ. Препарат повышает проницаемость для ионов хлора, увеличивает выход ионов калия, при этом наблюдается гиперполяризация мембран, задерживается выход медиатора, блокируется межнейронная передача импульсов. Его принципиальное отличие заключается в медиаторном типе действия. Препарат оказывает антигипоксическое действие, повышает резистентность организма к кислороду, нормализует кислотно-основное равновесие. Наркоз наступает при внутривенном введении 100-120 мг/кг через 7-10 минут. Длительность наркоза составляет от 40 минут до 2 часов и более.

Таким образом, выбор анестезии и ее метода проведения зависит от общего состояния больного, характера заболевания, степени проявления сопутствующей патологии, вида и объема операции. Очень часто применяют комбинирование анестетиков с производными бенздиазепинов, с курареподобными ЛС и др. В основе комбинированного применения анестетиков лежит явление суммации.

Лекция №13.

**АНАЛЕПТИКИ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.**

Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания подразделяют на следующие группы:

1. Дыхательные аналептики;
2. отхаркивающие средства;
3. противокашлевые средства;
4. средства, применяемые при бронхиальной астме;
5. средства, применяемы при отеке легких.

1. Дыхательные аналептики – это вещества, которые прямо или рефлекторно стимулируют дыхательный и сосудодвигательный центры.

Классификация дыхательных аналептиков.

1. **Препараты прямого действия:**
 - бемеград;
 - этимизол;
 - кофеин.
2. **Препараты рефлекторного действия (н – холиномиметики):**
 - лобелин;
 - цититон.
3. **Препараты смешанного действия.**
 - кордиамин;
 - камфора;
 - сульфокамфокаин.

Механизм действия аналептиков.

Препараты прямого действия непосредственно повышают возбудимость клеток дыхательного центра. Этимизол ингибирует фосфодиэстеразу, что приводит к повышению количества цАМФ, увеличению выхода ионов кальция из эндоплазматического ретикулума, а это в свою очередь приводит к стимуляции процесса гликогенолиза и повышению метаболизма нейронов дыхательного центра.

Н-холиномиметики активируют хромаффинные клетки каротидных клубочков и рефлекторно (по нерву Геринга) стимулируют дыхательный центр продолговатого мозга, вследствие чего увеличивается частота и глубина дыхательных движений.

Фармакодинамика.

- Стимулирующее действие на дыхание наиболее выражено проявляется в условиях угнетения функций дыхательного центра и падения его реактивности к физиологическим стимулам (СО₂). Восстанавливают функции внешнего дыхания обычно неустойчиво. Повторное введение может вызвать судорожные реакции.

- Стимулируют сосудодвигательный центр. Повышается тонус резистивных и емкостных сосудов, что приводит к повышению венозного возврата крови и повышению АД. Это действие наиболее выражено у камфоры и кордиамина.
- Антинаркотическое действие проявляется во временном ослаблении глубины депрессии ЦНС, прояснением сознания и улучшением координации движения. Препараты показаны, если депрессия не достигает уровня наркоза. Наиболее выражено действие у бемегида и коразола.

Показания к применению.

1. Обострение хронических заболеваний легких, сопровождающееся явлениями гиперкапнии, сонливостью, утратой откашливания;
2. остановка дыхания у недоношенных новорожденных (применяется этимизол);
3. гиповентиляция легких при отравлении средствами, угнетающими ЦНС, угарным газом, при утоплении, в послеоперационном периоде;
4. коллаптоидное состояние;
5. нарушение мозгового кровообращения (при обмороке);
6. ослабление сердечной деятельности у пожилых людей.

2. Отхаркивающие средства – это группа ЛС, способствующих отхождению мокроты.

Классификация.

1. Бронхосекреторные средства:

- *Средства рефлекторного действия:*
 - трава термопсиса;
 - корень алтея;
 - трава фиалки трехцветной;
 - мукалтин;
 - терпингидрат.
- *Средства резорбтивного действия:*
 - калия йодид;
 - натрия гидрокарбонат.

2. Отхаркивающие средства прямого действия (муколитики):

- *Препараты протеолитических ферментов:*
 - трипсин кристаллический;
 - химотрипсин.
- *Синтетические препараты:*
 - ацетилцистеин.
- *Препараты, стимулирующие синтез сурфактанта:*

бромгексин;
амброксол (лазолван).

Фармакодинамика

- Снижают вязкость мокроты и улучшают ее отделяемость;
- повышают активность эпителия слизистой бронхов;
- снижают количество инфекции;
- улучшают газообмен за счет усиления дренажа бронхов;
- ослабляют воспалительные реакции;
- снижают раздражение чувствительных окончаний слизистых оболочек.

Механизмы действия отхаркивающих средств.

- Препараты рефлекторного действия содержат алкалоиды, сапонины, которые раздражают слизистую оболочку желудка. В результате импульс передается к ядрам блуждающего нерва, а от них через эфферентные волокна к гладкой мускулатуре и секреторным клеткам дыхательных путей, что приводит к усилению секреции бронхиальных желез, улучшению перистальтики бронхиол, усилению деятельности мерцательного эпителия. Повышение объема секрета снижает раздражение слизистой и способствует снижению воспалительного процесса.
- Препараты резорбтивного действия применяются перорально, а выделяются бронхиальными железами, что способствует разжижению мокроты, снижению ее вязкости. Активируют двигательную активность эпителия бронхиол. Обладают также противомикробным действием.
- Муколитики растворяют белковые и нуклеиновые компоненты гноя, отложений фибрина, способствуют отделению особенно плотной и спаянной с поверхностью слизистой мокроты. Протеолитические ферменты: разрывают белковые связи в компонентах мокроты.

- Синтетические препараты (ацетилцистеин): является донатором SH – групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, вызывают деполимеризацию мокроты и снижают ее вязкость.
- Средства, стимулирующие синтез сурфактанта: увеличивают число и секреторную активность лизосом эпителия, что приводит к увеличению выделения ферментов, гидролизующих белковые молекулы. Усиливают выделение секрета бронхиальными железами. За счет улучшения синтеза сурфактанта нормализуют газообмен.

3. Противокашлевые средства – это группа препаратов, снижающих возбудимость кашлевого центра и уменьшающих кашель.

Классификация.

1. **Средства центрального действия, угнетающие кашлевой центр:**
 - *наркотические анальгетики:*
 - кодеин;
 - морфина гидрохлорид.
 - *Ненаркотические средства:*
 - глауцин (глаувент).
2. **Периферического действия:**
 - либексин.

Показания к применению.

Длительный сухой кашель при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей (при сухом непродуктивном кашле). При этом препараты должны устранять перероздражение кашлевого центра и их применение не должно ухудшать дренаж дыхательных путей. Эти препараты не применяются при продуктивном кашле.

Кодеина фосфат.

- При длительном применении снижается легочная вентиляция, поэтому противопоказан детям до 6 месяцев;
- угнетает дыхательный центр;
- вызывает лекарственную зависимость.

Глауцин.

- Его действие основано на избирательном угнетении кашлевого центра;
- не угнетает дыхание;
- не угнетает выделение мокроты;
- не вызывает лекарственную зависимость.

Либексин.

- Обладает местноанестезирующими свойствами, блокирует чувствительные окончания кашлевых рефлексогенных зон;
- обладает спазмолитическим действием;
- не вызывает зависимости;
- не угнетает дыхание.

4. Средства, применяемые при бронхиальной астме.

Классификация.

1. **Бронхолитики (бронхорасширяющие средства):**
 - *m – холиноблокаторы:*

- атропин;
- метацин;
- ипратропиум бромид.

- *Адреномиметики:*

- α, β - адреномиметики:*

- адреналина гидрохлорид;
 - эфедрина гидрохлорид.

- β - адреномиметики:*

- изадрин;
 - орципреналина сульфат (алупент).

- β_2 – адреномиметики:*

- сальбутамол;
 - фенотерол;
 - тербутамин.

- *Средства, задерживающие дегрануляцию тучных клеток:*

- ингибиторы фосфодиэстеразы:*

- теofilлин;
 - эуфиллин.

2. *Средства, влияющие на медиаторы аллергии:*

- *Глюкокортикоиды:*

- преднизолон;
 - беклометазон.

Эуфиллин.

- Угнетает активность фосфодиэстеразы;
- блокирует аденозиновые рецепторы;
- стимулирует выделение адреналина.

Фармакодинамика.

- Уменьшает давление в малом круге кровообращения;
- улучшает кровоток в сердце, почках, ЦНС;
- оказывает умеренное диуретическое действие.

Особенности применения при бронхиальной астме.

Эуфиллин применяется в качестве базисной терапии. Способен к развитию кумуляции, что иногда приводит к нарушению сердечного ритма, а в высоких дозах возможно развитие судорог и коллаптоидного состояния.

5. Средства, применяемые при отеке легких.

Классификация.

1. Средства, снижающие давление в легочных капиллярах:

- *Средства, расширяющие емкостные сосуды:*
 - ганглиоблокаторы (гигроний, бензогексоний);
 - нитраты (натрия нитропруссид).
- *Мочегонные средства быстрого действия:*
 - фуросемид (лазикс);

- кислота этакриновая.

2. **Средства, восстанавливающие нарушенный газообмен (противовспенивающие):**

- спирт этиловый;
- антифомсилан.

3. **Средства, снижающие проницаемость гематоальвеолярного барьера:**

- глюкокортикоиды;
- антигистаминные средства (H₁-блокаторы).

Лекция №14.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ.

Сердечные гликозиды – это безазотистые вещества растительного происхождения, которые имеют в своей основе стероидное ядро, оказывающие высокоспецифичное тонизирующее действие на сердце и составляющие основу для лечения сердечной недостаточности (кардиотоники).

Сердечные гликозиды состоят из гликона – сахаристая часть молекулы; и агликона – не сахаристая часть молекулы. Гликон определяет растворимость сердечного гликозида, степень его биотрансформации и выведение из организма, т.е. определяет преимущественно фармакокинетические особенности. Агликон представлен ненасыщенным лактонным ядром, с помощью которого сердечный гликозид связывает мембраной миофибрилл сердца и оказывает специфический кардиотонический эффект.

Для определения активности сердечных гликозидов используют биологическую стандартизацию.

Необходимость ее проведения обусловлена малой широтой терапевтического действия гликозидов; невозможностью определения их с помощью обычных физико – химических методов; коротким сроком хранения препарата.

Биологическая стандартизация проводится на лягушках. *ЛЕД (лягушачьи единицы действия)* – доза вещества, которая вызывает остановку сердца у большинства животных опытной группы (3 из 5). Так же существуют *КЕД* (кошачьи единицы действия) и *ГЕД* – голубиные единицы действия.

Классификация.

1. **Препараты наперстянки:**

- дигитоксин;
- дигоксин;
- цименид.

2. **Препараты строфанты:**

- строфантин К.

Препараты ландыша:

коргликон.

3. Препараты горицвета:

- настой травы горицвета весеннего (адонизид).

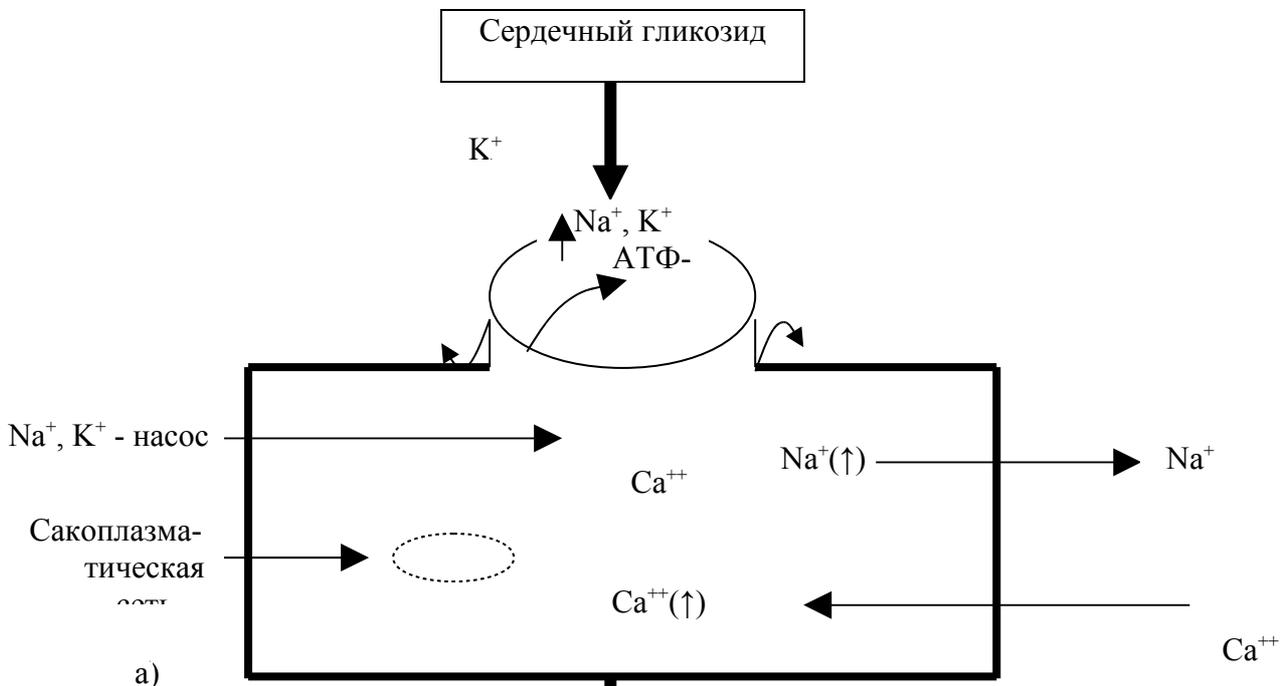


Рис. 20. Механизм действия сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды ингибируют Na⁺/K⁺-зависимую АТФ-фазу, что приводит к повышению концентрации Na⁺ и снижению концентрации K⁺ в клетке. Это приводит к повышению концентрации Са²⁺ в саркоплазматическом ретикулуме, который высвобождает Са²⁺ в цитоплазму. Ионы кальция связываются с тропониновым комплексом, что приводит к образованию актомиозиновых комплексов, что приводит к усилению сокращения кардиоцитов и сердечного насоса в целом.

Основные фармакодинамические эффекты.

1. Положительный инотропный эффект – усиливается систола; увеличивается ударный и минутный объем кровообращения.
2. Отрицательный дромотропный эффект – замедление ЧСС.
3. Отрицательный дромотропный эффект – снижение скорости проведения импу. в ткани сердца, особенно в атрико-вен. узле и в других отделах.
4. Положительный батмотропный эффект – увеличение возбудимости кардиомиоцитов.

Усиление мышечного сокращения

Актин

Миозин

Актомиозин

связывается с комплексом QRS.
 а-б – этапы действия сердечных гликозидов;
 (-) – угнетающее действие;
 (↑) – повышение содержания ионов;
 (↓) – снижение содержания ионов;

Фармакокинетика.

Принята классификация сердечных гликозидов по фармакокинетическим показателям:

Неполярные сердечный гликозиды (липофильные):

- препараты наперстянки.

Полярные сердечные гликозиды

- строфантин;
- коргликон.

Всасывание. Препараты I группы хорошо всасываются в ЖКТ, обладают высокой липидорастворимостью. Используются преимущественно для перорального применения. Абсорбция преимущественно осуществляется методом пассивной диффузии, снижается при повышении кислотности желудочного сока, усилении перистальтики кишечника, нарушения процесса микроциркуляции.

Препараты II группы практически не адсорбируются в ЖКТ, вводятся внутривенно, перед введением разводят изотоническим раствором NaCl.

В плазме крови сердечные гликозиды образуют комплексы с альбуминами. С уменьшением полярности их связь с белками становится сильнее.

Препараты I группы хорошо связывается с транспортными белками (60-95%), вследствие этого эффект наступает не сразу, препараты склонны к кумуляции.

Препараты II группы мало связываются с белками (5%), вследствие этого эффект проявляется быстро.

При гипоальбуминемии связь сердечных гликозидов с белками уменьшается.

В организме сердечные гликозиды распределяются равномерно. Оказывают влияние на сердечную мышцу, благодаря их связыванию с высокоспецифическими рецепторами в мембранах кардиомиоцитов.

Препараты I группы хорошо растворяются в липидах, способны накапливаться в подкожно-жировой клетчатке.

Выведение.

- I. Период полувыведения ($t_{1/2}$) длительный (у дигитоксина – 165 ч).
- II. $t_{1/2}$ короткий (8 ч).

Показания к применению.

1. Хроническая сердечная недостаточность, возникающая при миокардитах, клапанных пороках сердца, в результате тяжелых травм, септическом, ожоговом шоках, в результате лучевой болезни (преимущественно препараты I группы).
2. Острая сердечная недостаточность (используют преимущественно препараты II группы).
3. Лечение тахикардии.

Особенности назначения препаратов наперстянки.

Препараты наперстянки назначают по схеме, после дигитализации.

Дигитализацию (насыщение) проводят в течение недели, в этот период препараты назначают по схеме в дозах, необходимых для насыщения транспортных белков крови. В последующем переходят на поддерживающие дозы, которые предупреждают кумуляцию.

Побочные эффекты.

Со стороны сердечно-сосудистой системы – брадикардия до антривентрикулярного блока, возможны экстрасистолы.

1. *Со стороны ЖКТ* – тошнота, рвота, боли в животе на фоне отсутствия аппетита, диарея.
2. *Со стороны органов зрения* – снижение остроты зрения, нарушение аккомодации, изменение цветового восприятия (преобладание желто-зеленого тона), дрожание предметов.
3. *Психоневротические нарушения* – слабость, утомляемость, бессонница, депрессия, бред, галлюцинации
4. *Эндокринные нарушения* – гинекомастия, импотенция у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин.

Меры помощи при интоксикации сердечными гликозидами.

- Отменить препарат;
- препараты калия для нормализации ионного баланса в кардиомиоцитах (суточная доза – 60 – 100г). Для предупреждения возможных диспепсических расстройств лучше использовать в растворе внутрь;
- унитиол – молекула препарата содержит SH-группу и способна восстанавливать активность Na^+, K^+ -зависимой АТФ-фазы кардиомиоцитов;
- применение комплексонов (вещества, способные связывать избирательное количество ионов Ca^{2+}) – ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота, трилон Б).

Лекция №15.

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА.

Гипотензивные средства – это лекарственные средства различных фармакологических групп, которые вызывают снижение АД и применяются, главным образом, при патологическом повышении системного давления, т.е. при гипертонии.

Главная задача лечения больных с гипертонической болезнью заключается в нормализации систолического и диастолического давления с целью предупреждения ряда осложнений, таких как инсульт головного мозга, ИМ, сердечная и почечная недостаточности.

Классификация антигипертензивных средств.

1. Средства, влияющие на адренергическую иннервацию сердца (нейротропные средства):

- *Препараты с успокаивающим действием:*
 - седативные средства;
 - снотворные средства (в небольших дозах);
 - транквилизаторы.
- *Гипотензивные средства центрального действия:*
 - клофелин;
 - метилдофа.
- *Ганглиоблокаторы:*
 - гироний;
 - пирилен;
 - бензогексоний.
- *Симпатолитики:*
 - октадин;
 - резерпин.
- *α -адреноблокаторы:*
 - фентоламин;
 - тропафен;
 - празозин.
- *β -адреноблокаторы:*
 - лабеталол;
 - талинолол;
 - метопролол.

2. Миотропные средства:

- *Вазодилататоры артериальные:*

- апрессин.
- *Вазодилататоры смешанного типа:*
 - натрия нитропруссид.
- *Препараты с различным механизмом миотропного действия:*
 - дибазол;
 - магния сульфат;
 - но-шпа;
 - папаверин;
 - эуфиллин.

Активаторы калиевых каналов:

- миноксидил;
- diaзоксид;
- пенацидил.

3. Блокаторы кальциевых каналов:

- дилтиазем.

4. Диуретики:

- фуросемид;
- дихлортиазид;
- спиронолактон.

5. Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему:

- *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ):*
 - каптоприл;
 - эналаприл;
 - рамиприл.
- *Блокаторы ангиотензиновых рецепторов:*
 - кандесартан;
 - тазосартан;
 - ирбесартан.

К немедикаментозным методам лечения артериальной гипертензии относятся:

- ограничение потребления поваренной соли;
- ограничение потребления алкоголя;
- борьба с гиподинамией;
- борьба с лишним весом;
- регулярная психо-эмоциональная разгрузка.

Факторы, которые приводят к возникновению гипертензии:

- увеличение ударного и минутного объемов кровотока;
- увеличение общего периферического сопротивления тока крови, т.е. повышение тонуса периферических сосудов;
- снижение вязкости крови;
- понижение эластичности сосудистой стенки;
- нарушение электролитного состава крови.

Эндогенные вещества, регулирующие артериальное давление.

1. Вазоконстрикторы: адреналин, норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин, тромбоксан, простагландины.

2. Вазодилататоры: ацетилхолин, брадикинин, простагландин, гистамин, аденозин, цАМФ, эндогенный релаксирующий фактор.

Клофелин.

Механизм гипотензивного действия.

В основе механизма действия лежит его способность оказывать α_1 – и α_2 - адреномиметическое действие на клетки сосудодвигательного центра, так как клофелин легко и быстро проникает через ГЭБ при различных путях его введения.

- Клофелин стимулирует пресинаптические α_2 - адренорецепторы клеток сосудодвигательного центра и по механизму обратной отрицательной связи уменьшает синтез и выход норадреналина в синаптическую щель;
- стимулирует постсинаптические α_1 – адренорецепторы тормозных клеток сосудодвигательного центра, т. е. тех клеток, которые тормозят генерацию сосудосуживающих импульсов.

Основные побочные эффекты клофелина.

1. Седативное (снотворное) действие;
2. потенцирование действия алкоголя;
3. повышение аппетита;
4. ортостатический коллапс;
5. синдром отмены (при длительном применении клофелина отменять его надо медленно (постепенно), так как может возникнуть гипертонический криз и бессонница).

Противопоказания.

1. Людям, профессия у которых требует повышенного внимания (водителям, летчикам, операторам, диспетчерам);
2. при депрессиях и субдепрессиях;
3. лицам, систематически принимающим алкоголь.

Ганглиоблокаторы (имеют ограниченное антигипертензивное применение).

Побочные эффекты.

1. Понижение тонуса мочевого пузыря;
2. атония кишечника;
3. нарушение аккомодации;
4. сухость во рту;
5. импотенция.

Показания к применению

1. Купирование гипертонических кризов;
2. управляемая гипотония;
3. при плохой чувствительности или устойчивости организма к гипотензивным средствам других химических групп.

Симпатолитики.

Обладают более выраженным гипотензивным эффектом. Резерпин оказывает нейролептическое действие. После применения симпатолитиков гипотензивный эффект наступает через 1-3 суток.

α -адреноблокаторы.

Оказывают кратковременный гипотензивный эффект. Применяются ограниченно для купирования гипертонических кризов, при болезни Рейно (спазм периферических сосудов, особенно конечностей).

β -адреноблокаторы.

Используются при различных формах гипертонической болезни, их можно комбинировать с другими гипотензивными средствами (клофелином, диуретиками).

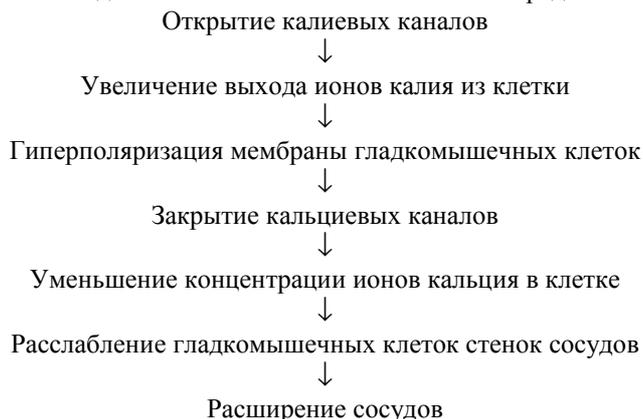
Наиболее эффективны кардиоселективные (β_1 -адреноблокаторы), так как при их применении реже встречается такое осложнение, как бронхоспазм и такие побочные эффекты как брадикардия, а так же блокада проведения сердечных импульсов (вплоть до остановки сердца), особенно при физической нагрузке.

Вазодилататоры.

1. Артериальные – расширяют только артериолы.
2. Смешанные – расширяют артериолы и вены (действие по типу нитроглицерина), поэтому уменьшается пред- и постнагрузка на сердце.

Активаторы калиевых каналов.

Механизм гипотензивного действия схематически может быть представлен в следующем виде:



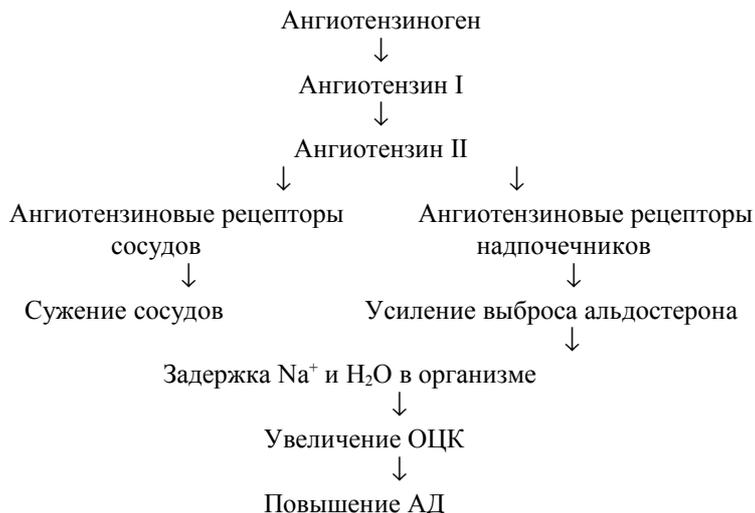
↓
Снижение АД

Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Из ангиотензиногена под действием ренина синтезируется ангиотензин I, из которого под действием ангиотензинпревращающего фермента происходит образование ангиотензина II. Рецепторы ангиотензина II локализуются в сосудах и в корковом веществе надпочечников, где при их стимуляции происходит выброс альдостерона, в результате чего в организме задерживается Na^+ и H_2O . Это вызывает увеличение ОЦК, что в свою очередь вызывает повышение АД.

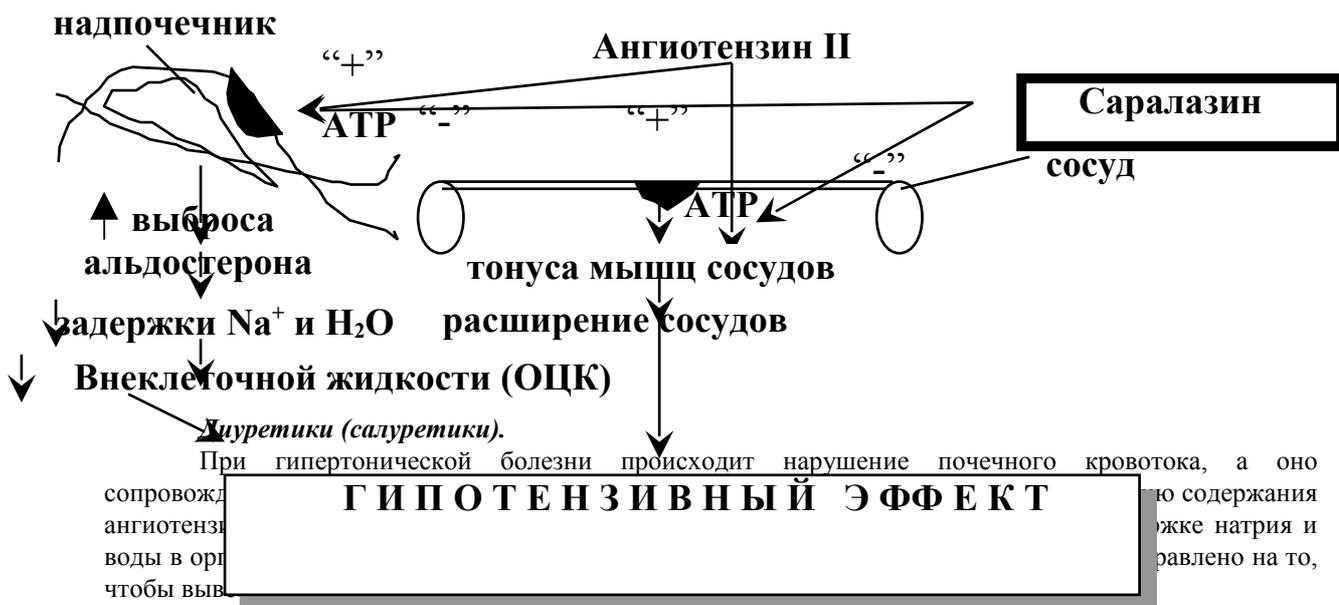
Таким образом, чтобы снизить АД необходимо заблокировать где-либо синтез ангиотензина II.

Вазоконстрикторная активность ангиотензина II схематически может быть представлена следующим образом:



Блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Саралазин – препарат пептидной природы, способен блокировать ангиотензиновые рецепторы (АТР), но он очень быстро (2-3 мин) разрушается в организме при внутривенном введении. В этой связи был синтезирован ряд препаратов – сартанов (ирбесартан, тазосартан, кандесартан), являющихся блокаторами ангиотензивных рецепторов II поколения, которые широко используются в клинической практике.



Этапы лечения гипертонической болезни.

I этап – эссенциальная стадия:

- диуретики;
- β - блокаторы.

II этап:

- диуретики + адrenoблокаторы;

- диуретики + вазодилататоры + блокаторы кальциевых каналов.

III этап:

- диуретики + β - блокаторы + вазодилататоры;
- диуретики + клофелин;
- диуретики + ингибиторы АПФ.

Лекция №16.

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ, САЛУРЕТИКИ).

Мочегонные средства – это лекарственные средства различного химического строения, которые влияют на водно-солевой обмен, увеличивая выделение почками воды и солей, уменьшая содержание жидкости в организме.

Показания к применению.

1. Отеки почечного и сердечного происхождения, а также предменструальные и при беременности;
2. гипертоническая болезнь, в т.ч. гипертонический криз;
3. острое отравление химическими веществами, в т. ч. лекарственными средствами (главным образом водорастворимыми);
4. асцит при циррозе печени;
5. острое набухание, отек головного мозга и легких;
6. гидроцефалия, эпилепсия, глаукома.

Классификация диуретиков

Существует 3 основных классификации мочегонных средств:

- по химическому строению;
- по локализации действия в нефроне;
- по механизму действия.

Смешанный вариант классификации: по локализации действия в нефроне и механизму действия.

Классификация по локализации действия в нефроне.

1. **Средства, влияющие на клубочковую фильтрацию:**
 - производные ксантина:
 - эуфиллин;
 - теофиллин;
 - теобромин.
2. **Средства, действующие на проксимальный каналец нефрона:**
 - осмотические диуретики:
 - маннит (маннитол);
 - мочевины.
 - ингибиторы карбоангидразы:
 - диакарб.
3. **Средства, действующие в области петли Генле («петлевые» диуретики):**
 - фуросемид (лазикс);
 - кислота этакриновая;
 - дихлотиазид (гипотиазид);
 - ртутные диуретики (меркузал, нобурит, промеран).
4. **Антагонисты альдостерона:**
 - спиронолактон (верошпирон).

5. Блокаторы транспорта ионов натрия и калия через апикальную мембрану эпителия почечных канальцев:

- триамтерен;
- амилорид.

Средства, влияющие на клубочковую фильтрацию.

Механизм действия ксантинов

Ксантины способны ингибировать фермент фосфодиэстеразу, что приводит к увеличению содержания цАМФ. Это проявляется спазмолитическим эффектом, т. е. расширением сосудов почек, сердца, головного мозга, а также гладких мышц бронхов. Расширение сосудов клубочков почек вызывает усиление кровообращения и увеличение образования первичной мочи, а также увеличение скорости прохождения первичной мочи по нефрону. Последнее приводит к уменьшению времени контакта первичной мочи с эпителием канальцев, что сказывается на уменьшении реабсорбции, а значит и на увеличении выделяемой мочи.

Эуфиллин. Используется 24% раствором внутримышечно и 2,4% - внутривенно.

Побочные эффекты эуфиллина.

Головокружение, тахикардия, рвота и даже судороги, которые (по степени выраженности) обратно пропорциональны скорости инфузии препарата. Иными словами, побочные эффекты зависят не столько от самого препарата, сколько от скорости его внутривенной инфузии.

Средства, влияющие на проксимальный каналец.

Механизм действия осмотических диуретиков.

Осмотические диуретики являются метаболически инертными, т. е. не метаболизируются в организме и выводятся из него в неизменном виде. Но в то же время они осмотически активны, циркулируют в сосудах эти диуретики, они не всасываются из крови в ткани. При этом внутри сосуда образуются так называемые гидратированные молекулы, которые представляют собой молекулы диуретика с удерживающимися на нем молекулами (диполями) воды, эти гидратированные молекулы в почках легко подвергаются фильтрации, но не реабсорбируются, и в таком же неизменном виде выделяются с мочой, унося с собой и воду.

Мочевина в отличие от *маннита* проникает через ГЭБ в сосуды головного мозга. Для мочевины характерен «феномен отдачи», т. е. способность вызывать вторичный отек мозга. Это происходит вследствие того, что из магистральных сосудов мочевины исчезает раньше, чем из сосудов головного мозга. В результате молекулы мочевины продолжают притягивать к себе молекулы воды, поступающие из магистральных сосудов. Избыточное количество воды в церебральных сосудах по законам осмоса будет уходить в ткань мозга, вызывая, таким образом, вторичный отек мозга. Поэтому, для профилактики «феномена отдачи» сразу после внутривенной инфузии мочевины вводят фуросемид.

Механизм действия ингибиторов карбоангидразы

Фермент карбоангидраза участвует в синтезе угольной кислоты из CO_2 и H_2O .



При образовании H^+ происходит обмен в клетках проксимальных канальцев ионов водорода на ионы натрия, а вместе с ним Cl^- и H_2O . При действии *диакарба* эта реакция блокируется, т. е. не происходит образование H^+ , а, следовательно, его обмен с внеклеточным Na^+ . Тем самым блокируется вход ионов натрия в клетку, а вместе с ним Cl^- и H_2O , что, в итоге, приводит к увеличению количества мочи.

Диакарб является довольно слабым диуретиком, но вместе с тем достаточно широко используется в педиатрической практике для лечения гидроцефалии, в неврологической практике для лечения эпилепсии, а в глазной – для лечения глаукомы.

Так как неабсорбированный натрий покидает организм в виде NaHCO_3^- , а ион HCO_3^- обеспечивает щелочной резерв организма, то при применении *диакарба* формируется ацидоз, на фоне которого активность этого препарата снижается. В этой связи *диакарб* следует назначать с перерывами в 2-3 дня. Кроме ацидоза *диакарб* вызывает также гипокалиемию.

Противопоказания к применению диакарба.

1. Дыхательная недостаточность;
2. сахарный диабет;
3. сердечная недостаточность;
4. недостаточность надпочечников;
5. цирроз печени.

Средства, действующие в области петли Генле.

Точкой их приложения является восходящая часть петли Генле. Эти диуретики еще называются мощными или ургентными. Диуретическая активность длится 1,5 – 2 часа при парентеральном пути введения, и 6 – 8 часов при пероральном.

Под действием петлевых диуретиков сильно увеличивается калийурез (в 2-5 раз), поэтому их следует назначать под прикрытием калийсодержащих препаратов: калия хлорид, калия оротат, аспаркам, а также периодически производить лабораторный контроль концентрации калия в крови.

Гипокалиемия развивается довольно быстро и имеет следующие клинические признаки:

- быстрая утомляемость;
- мышечная слабость;
- аритмии;
- запоры;
- судороги;
- нефропатия.

Механизм действия петлевых диуретиков

В основе механизма действия лежит способность угнетать энергообеспечение (выработку АТФ) процесса реабсорбции Na^+ и Cl^- .

При применении петлевых диуретиков в больших дозах возможно развитие профузного диуреза, составляющего до 10 л в сутки. Поэтому в неострых ситуациях петлевые диуретики целесообразно назначать в таблетированных формах. Кроме того, на фоне введения петлевых диуретиков уменьшается выделение мочевой кислоты, что может спровоцировать обострение подагры.

Ртутные диуретики

Представляют собой органические соединения ртути. Из-за высокой токсичности используются крайне редко, лишь при резистентности организма к другим современным диуретикам.

Механизм действия ртутных диуретиков.

Заключается в том, что ртуть, являясь специфическим блокатором SH- групп, входящих в состав фермента сукцинатдегидрогеназы, которая принимает непосредственное участие в процессе реабсорбции Na^+ и Cl^- .

Антагонисты альдостерона

Это калийсохраняющие диуретики. Назначение их не требует контроля уровня калия в крови.

По химическому строению спиронолактон близок к минералокортикоиду – альдостерону, но эффект оказывает противоположный, а именно:

- усиливает выведение из организма Na^+ и воды, но задерживает калий.

Побочные эффекты.

1. Дисменорея у женщин;
2. геникомастия у мужчин.

Блокаторы транспорта ионов натрия и калия.

Препараты действуют в дистальном отделе нефрона.

Механизм действия.

Основан на способности блокировать специфические ионные каналы для входа Na^+ из просвета нефрона в клетку. Они также являются калийсберегающими. Этот эффект является как бы вторичным действием, т. е. при отсутствии тока натрия в клетку нет и обратного тока калия из клетки.

Средства, применяемые при отеке легких.

Отек легких – синдром, сопровождающийся повышением АД в легочных капиллярах в результате:

- затруднения оттока крови из сосудов малого круга (левожелудочковая недостаточность);
- перегрузки организма жидкостью (неправильно проведенная трансфузия, беременность, заболевания почек);
- при повышении системного АД (гипертонический криз, гломерулонефрит);
- в результате токсического отека легких.

Повышение АД в капиллярах приводит к внедрению плазмы в альвеолы, она хорошо пенится. В процессе дыхания образуются пузыри, что приводит к уменьшению жизненной емкости легких, появляется удушье, «клокочущее дыхание».

Экстренная помощь:

- необходимо разгрузить легочные сосуды за счет снижения в них давления и уменьшить внедрение плазмы в альвеолы. Это достигается путем назначения быстродействующих гипотензивных средств: натрия нитропруссид, гигроний (бензогексоний), фуросемид (препараты вводят в/в под контролем АД);
- для разгрузки малого круга кровообращения больному одевают мягкие жгуты на ноги для пережатия вен (иногда и на верхние конечности), помещают ноги в теплую воду, прикладывают грелки;
- проводят борьбу с нарушением газообмена для устранения одышки, клочкотания, гипоксии. Дают дышать кислород через марлю, смоченную спиртом (пары спирта способствуют гашению пены). Вводят транквилизаторы (сибазон) для уменьшения психоэмоционального возбуждения. Дыхание переводят в экономный режим (наркотические анальгетики – вводят дробные дозы, 0,3 – 0,4 мл морфина). Дыхание при этом становится более поверхностным;
- уменьшение проницаемости гемато-альвеолярного барьера достигается за счет введения антигистаминных препаратов (H₁-блокаторы) и глюкокортикоидов (преднизолон). Однако, эти препараты эффективны только на этапе формирования отека.

*Лекция № 17.***ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.**

Противоаритмические средства – это группа препаратов, которые применяются для лечения нарушений ритма сердечных сокращений (ПАС).

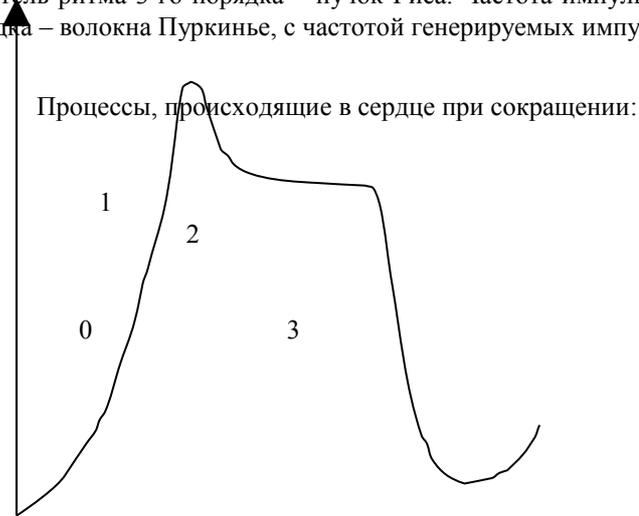
Ритм сердечных сокращений зависит от:

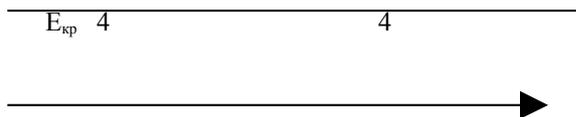
- состояния водителя ритма;
- состояния проводящей системы сердца;
- биохимических процессов, происходящих в миокарде;
- нервных и гуморальных влияний.

Противоаритмические средства влияют на физиологические процессы в проводящей системе сердца.

Физиология проводящей системы сердца.

В сердце имеется группа клеток, способных генерировать ритмичные импульсы, распространяющиеся на другие клетки. Основной водитель ритма – водитель ритма 1-го порядка – синоатриальный узел (узел Кисса-Флека). Он находится под эндокардом правого предсердия, между устьем полой вены и ушком предсердия. Генерирует импульсы с частотой 60-80 в минуту. Водитель ритма 2-го порядка – атриовентрикулярный узел (узел Ашоффа-Товара), находится в стенке правого предсердия, ближе к межжелудочковой перегородке. Частота генерируемых импульсов – 40-60 в минуту. Водитель ритма 3-го порядка – пучок Гиса. Частота импульсов – 20-40 в минуту. Водитель ритма 4-го порядка – волокна Пуркинье, с частотой генерируемых импульсов около 20 ударов в минуту.





Фазы потенциала действия:

4 фаза обусловлена входом ионов Na^+ и Ca^{2+} через медленные каналы, приводит к уменьшению потенциала покоя до критической величины.

0 фаза – быстрой деполяризации – обусловлена массивным или (взрывообразным) входом ионов Na^+ внутрь клетки через быстрые натриевые каналы.

1 фаза – овершут, обусловлена выходом ионов K^+ из клетки и частичным поступлением ионов Cl^- внутри клетки.

2 фаза – плато, обусловлена входом ионов Ca^{2+} через медленные каналы как из гликокаликса, так и из саркоплазматического ретикулума.

3 фаза – реполяризации. Направлена на восстановление ионного потенциала, при этом ионы Na^+ выходят из клетки, а ионы K^+ поступают внутрь клетки.

Причины, приводящие к нарушению сердечного ритма:

- нарушение автоматизма миокарда;
- нарушение проводимости миокарда;
- сочетанные нарушения.

Различают следующие виды аритмии:

1. Аритмии, связанные с нарушением автоматизма миокарда:
 - экстрасистолия;
 - мерцательная аритмия;
 - пароксизмальная тахикардия.
2. Аритмии, связанные с нарушением проводимости миокарда
3. Сочетанные нарушения.
4. Блокады.

Существуют следующие подходы *фармакотерапии аритмии:*

- устранение нарушения электролитного баланса;
- борьба с кислородным голоданием;
- нормализация вегетативной регуляции сердца;
- борьба с нарушением проводимости, в том числе местным нарушением проводимости.

В связи с вышеизложенным, к ПАС предъявляют следующие *требования:*

- должны проявлять эффективность при различных видах аритмий;
- должны иметь большую широту терапевтического действия;
- продолжительность действия препаратов должна составлять
- (12-24 часа);
- возможность введения препаратов различными путями;
- возможность применения препаратов длительное время;
- не должны давать побочных реакций (не угнетать сократимость миокарда, не нарушать коронарный кровоток, не оказывать влияние на гемодинамику).

Классификация ПАС:

1. *Средства, у которых преобладает влияние не сердце:*
 - *мембраностабилизирующие средства первой группы (группы хинидина):*
 - хинидина сульфат;
 - новокаинамид;
 - ритмилен;
 - аймалин;
 - этмозин.

- мембраностабилизирующие средства второй группы (группы лидокаина):
 - лидокаин;
 - тримекаин;
 - дифенин.
 - блокаторы кальциевых каналов:
 - фенигидин (нифедипин);
 - дилтиазем;
 - амлодипин.
 - ингибиторы реполяризации:
 - кордарон (амиодарон).
 - разные средства:
 - препараты калия;
 - сердечные гликозиды.
2. Средства, оказывающие влияние на иннервацию сердца:
- Средства, влияющие на адренергическую иннервацию.
 - α, β - и β -адреномиметики:
 - адреналина гидрохлорид;
 - изадрин.
 - β -блокаторы:
 - талинолол;
 - атенолол;
 - небивалол.
 - средства, влияющие на холинергическую иннервацию:
 - холиномиметики и антихолинэстеразные средства:
 - эдрофоний.
 - холиноблокаторы:
 - атропина сульфат.

Механизм действия, особенности применения и побочные эффекты разных групп ПАС.

Мембраностабилизаторы первой группы.

Механизм действия.

Задерживают быстрый натриевый ток в 0 фазу сердечного ритма. Это приводит к замедлению скорости нарастания потенциала действия, увеличению длительности эффективного рефрактерного периода, увеличению продолжительности потенциала действия.

Препараты этой группы эффективны при различных видах нарушения ритма и аритмиях разной локализации.

Побочные эффекты.

1. В значительной степени снижают сократительную способность миокарда;
2. оказывают холиноблокирующее влияние;
3. вызывают звон в ушах;
4. возможно нарушение зрения;
5. снижают АД, вызывают сердечные блокады.

Противопоказания.

1. Сердечно-сосудистая недостаточность;
2. наличие в анамнезе блокад;
3. тяжелая почечная и печеночная недостаточности;
4. тромбоз эмболия.

Мембраностабилизаторы второй группы.

Механизм действия.

Замедляют скорость медленной диастолической деполяризации в фазу 4, поскольку задерживается медленный натриевый и кальциевый ток внутрь клетки и увеличивается выход ионов K^+ из клетки.

Не влияют на эффективный рефрактерный период, не изменяют скорость нарастания потенциала действия, не оказывают отрицательного действия на проводимость миокарда.

Лидокаин выпускают в инъекционной форме и может быть использован лишь в острых случаях. Эффективен при аритмиях желудочкового происхождения (чаще всего, применяется для купирования аритмии в острый период ИМ).

Побочные эффекты.

1. Практически не оказывают угнетающего влияния на сократимость миокарда;
2. снижают АД;
3. вызывают сонливость;
4. головокружение;
5. возможны блокады;
6. судорожные реакции.

Блокаторы кальциевых каналов.

Механизм действия.

Угнетают вход ионов во 2 фазу, при этом синхронизируются скорость реполяризации и рефрактерные периоды в разных волокнах миокарда. Блокируют вход ионов Ca^{2+} в фазу 4, при этом затягивается медленная диастолическая деполяризация в системе и предупреждается взрывообразное открытие натриевых каналов.

Блокаторы Ca-каналов:

- значительно снижают вазомоторный тонус;
- уменьшается работа сердца;
- ослабляют агрегацию тромбоцитов;
- тормозят формирование атеросклеротических бляшек;
- стабилизируют клеточные мембраны.

Побочные эффекты.

1. Сердечная недостаточность;
2. брадикардия;
3. возможны атриовентрикулярные блокады;
4. гипотензия;
5. возможны периферические отеки;
6. головная боль.

Ингибиторы реполяризации.

Механизм действия.

Замедляют протекание фазы 3 и увеличивают эффективный рефрактерный период. Обладают выраженным влиянием на трансмембранный ток за счет влияния на обмен катехоламинов, снижают влияние нейромедиаторов на сократительную способность сердца. Амидарон уменьшает автоматизм проводящей системы сердца, синусного узла, удлинняет продолжительность проведения возбуждения как в предсердиях, так и в желудочках.

Побочные эффекты.

1. Отложение пигмента в роговой оболочке глаза;
2. нарушение функции щитовидной железы;
3. брадикардия;
4. блокады.

Противопоказания.

1. Наличие в анамнезе блокад;
2. сопутствующие заболевания щитовидной железы;
3. бронхиальная астма.

β - блокаторы.

Механизм действия.

Уменьшают влияние адреналина на сердце за счет блокады β_1 – рецепторов, что приводит к снижению аритмогенного эффекта катехоламинов. Снижают кислородный запрос миокарда. Блокируют натриевый ток в нулевую фазу цикла и частично в фазу 4.

Побочные эффекты

1. снижение сократительной способности миокарда;
2. брадикардия;
3. бронхоспазм;

4. нарушение периферического кровообращения;
5. снижение выброса инсулина.

Разные средства.

Сердечные гликозиды. Вызывают отрицательный дромотропный эффект и снижает ЧСС. В высоких дозах, в связи с повышением возбудимости могут вызывать экстрасистолии.

Препараты калия. Нормализуют окислительно-восстановительные процессы в миокарде, способствуют синтезу макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата), устраняя причины аритмии.

Лекция №18.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ.

Кровь – жидкая ткань организма, в которой находятся:

- форменные элементы;
- плазма (белки, факторы гемокоагуляции, антигемокоагуляционные факторы).

Нарушение функций крови негативно отражается на деятельности многих органов и систем (как регуляторных, так и репаративных).

Классификация.

1. ЛС, влияющие на процессы коагуляции в организме:

- *антикоагулянты:*
прямого действия:
 - гепарин;
 - гирудин;
 - натрия цитрат;
 - фраксипарин;
 - фракмин.
- *антикоагулянты:*
непрямого действия
 - неодикумарин;
 - синкумар;
 - фенилин;
 - фепромарон.
- *коагулянты:*
 - протамина сульфат;
 - викасол;
 - тромбин;
 - фибриноген;
 - губка гемостатическая.

2. Средства, влияющие на процессы фибринолиза:

- *средства, стимулирующие процессы фибринолиза:*
прямого действия:
 - фибринолизин.
- *средства, стимулирующие процессы фибринолиза:*
непрямого действия:
 - стрептолиаза;
 - стрептодеказа;
 - альтеплаза (актилизе).
- *средства, угнетающие процессы фибринолиза:*
 - кислота аминакапроновая;
 - контрикал.

3. ЛС, влияющие на агрегацию тромбоцитов:

- *стимулирующие (агреганты):*

- этамзилат;
 - кальция добезилат.
 - *угнетающие (дезагреганты):*
 - ацетилсалициловая кислота;
 - тиклид;
 - дипиридамо́л;
 - пентоксифиллин.
4. **ЛС, влияющие на процесс эритропоеза:**
- *ЛС, применяемые при железодефицитных анемиях (гипохромных):*
 - железа сульфат (входит в состав драже «ферроплекс», таблетки «гемостимулин»);
 - ферковен;
 - коамид – эритропозтин.
 - *ЛС, применяемые при гиперхромных анемиях:*
 - цианокобаламин (вит. В₁₂);
 - кислота фолиевая (вит. В₉).
5. **ЛС, влияющие на лейкопоез:**
- натрия нуклеинат;
 - метилурацил;
 - пентоксил;
 - лейкоген.

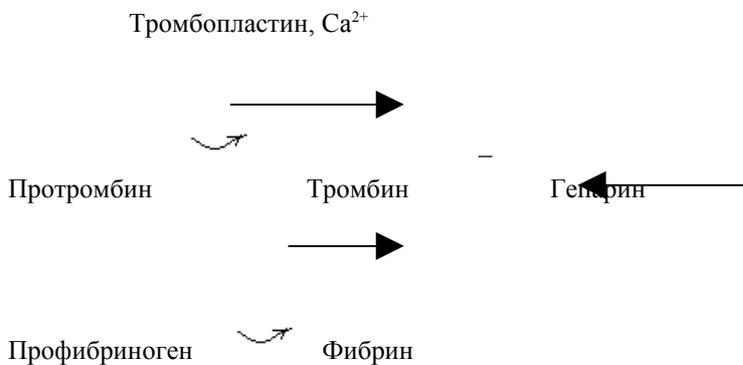
Антикоагулянты.

Антикоагулянты - ЛС, предупреждающие образование фибрина, а, следовательно, и появление тромбов.

Гепарин. Получают из слизистых оболочек кишечника свиней, легких крупного рогатого скота. (Гепарин активен не только в условиях целого организма, но и *in vitro*).

Механизм действия.

Гепарин влияет на процессы свертывания крови - является кофактором антитромбина III; ингибируют ряд сывороточных протеаз: тромбина IIa, Стюарта Провера Ха, Кристмаса IXa, Розенталя XIa, Хагемана XII. Наиболее чувствителен к гепарину тромбин (см. схему).



Кроме того, гепарин поддерживает высокий электроотрицательный потенциал интимы сосудов, препятствуя адгезии тромбоцитов и образованию тромбоцитарных микротромбов.

Показания к применению.

1. Профилактика и лечение тромбоэмболических заболеваний и их осложнений;
2. для предупреждения и ограничения тромбообразования при оперативных вмешательствах;
3. острый ИМ;
4. для поддержания жидкого состояния крови в аппаратах искусственного кровообращения;
5. гемодиализ;
6. переливание крови.

Другие стороны фармакодинамики гепарина.

- Противовоспалительное действие за счет угнетения хемотаксиса нейтрофилов, угнетение активности лизосомальных протеаз;
- противоатеросклеротическое действие – влияет на обмен липидов, стимулирует выделение липопротеиновой и печеночной липазы. Вследствие этого, повышает концентрацию свободных жирных кислот в плазме, которые используются в виде энергии.

Побочные эффекты.

1. Кровотечения (особенно у пожилых людей и при почечной недостаточности);
2. гематурии;
3. кровотечения в ЖКТ (особенно при ЯБЖ);
4. аллергические реакции;
5. длительное применение приводит к остеопорозу и переломам конечностей.

Антагонистом гепарина является протамина сульфат.

- *Фраксипарин (низкомолекулярный гепарин)*. Получают путем химической и ферментативной деполимеризации гепарина. Он обладает:
 - высокой антикоагулянтной и антиагрегатной активностью;
 - высокой биодоступностью, т.к. мало связывается с белками крови;
 - обладает более низкой токсичностью.

Антикоагулянты непрямого действия.

Действуют только *in vivo*. Эффект развивается через несколько дней и более продолжителен, по сравнению с гепарином.

Механизм действия.

Являются структурными аналогами витамина К, тормозят синтез в печени некоторых факторов коагуляции: протромбина, проконвертина. Постепенно снижают свертываемость крови, повышают проницаемость стенки кровеносных сосудов.

Показания к применению.

1. Профилактика и лечение тромбозов, тромбоэмболий;
2. тромбоэмболические осложнения после ИМ;
3. профилактика тромбозов при ревматических пороках сердца;
4. хирургическая практика (в послеоперационный период для предупреждения тромбообразования);
5. облитерирующий эндартериит.

Побочные эффекты.

Лечение антикоагулянтами непрямого действия проводят под контролем протромбинового индекса, в связи с их способностью к кумуляции. При их применении могут возникнуть:

1. кровотечения (желудочные, кишечные, носовые);
2. диспепсические явления;
3. у некоторых пациентов – индивидуальная непереносимость.

Антагонистом не прямых антикоагулянтов является викасол.

Викасол - синтетический водорастворимый аналог витамина К, стимулирует в печени образование протромбина и проконвертина.

Показания к применению.

1. Заболевания, сопровождающиеся уменьшением содержания протромбина и кровоточивостью:
 - желтуха;
 - острый гепатит;
 - ЯБЖ и ДВПЖ;
 - лучевая болезнь;
 - туберкулез легких.
2. Геморрагические состояния у недоношенных детей.
3. Маточные кровотечения
4. Паренхиматозные кровотечения.
5. Кровотечения после ранения, операции.
6. Геморроидальные кровотечения.
7. Носовые кровотечения.

Коагулянты.

К этой группе относятся ЛС, которые являются натуральными факторами свертывания крови.

Тромбин. Получают из плазмы доноров. Применяют только местно для остановки кровотечения из мелких сосудов, паринхиматозных органов; при операциях на печени, мозге и почках. При парентеральном введении тромбин вызывает образование тромбов в сосудах.

Фибриноген. Раствор готовят ex tempore, вводят внутривенно капельно. Применяют при гипо- или афибриногенемии, при массивных кровотечениях при родах.

Противопоказан при повышенной гемокоагуляции и ИМ.

ЛС, влияющие на процессы фибринолиза.

Фибринолиз – процесс ферментативного расщепления фибрина тромба, приводящий к его разрушению. Осуществляется в 2 этапа:



Фибринолизин. Получают из плазмы крови доноров, при ферментативной активации его трипсином. Показан к применению при тромбоэмболии легочной и периферической артерий, сосудов мозга; при свежем ИМ, при острой тромбоэмболии.

Стрептолизин. Является активатором фибринолиза непрямого действия. Получают из культуры гемолитического стрептококка.

Механизм действия стрептолизина.

Способна взаимодействовать с профибринолизином с образованием комплекса, который стимулирует переход его в фибринолизин как в тромбе так и в плазме крови. Активна только при наличии свежих тромбов (до 2 суток).

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Альтеплаза. Получают из культуры клеток людей.

Особенности:

- действует надежнее;
- более избирательна в отношении тромба;
- не имеет антигенных свойств (можно вводить повторно!).

Кислота аминокaproновая. Блокирует активаторы профибринолизина, частично угнетает действие фибринолизина. Показана при кровотечениях, связанных с повышенной активностью фибринолиза:

после операции на легких, поджелудочной железе, простате, и др.; при длительном нахождении в матке мертвого плода, заболевания печени и поджелудочной железы.

Контрикал. Снижает активность протеолитических ферментов (трипсина, профибринолизина и др.). Действие аналогично кислоте аминокaproновой.

Антиагреганты.

Препараты, угнетающие начальный процесс тромбообразования – агрегации – склеивание тромбов и адгезию – прикрепление тромбов к поверхности сосудов.

Ацетилсалициловая кислота. В малых дозах угнетает синтез тромбоксана A_2 , мало влияет на синтез простаглицлина (суточная доза 0,08 – 0,03).

Показания к применению.

- ИБС;
- нарушение мозгового кровообращения;
- предупреждение послеоперационных тромбов;
- тромбофлебиты;
- хроническая почечная недостаточность.

Антиагрегантым действием обладают такие ингибиторы ФДЭ: эуфиллин, пентоксифиллин, теобромин.

ЛС, влияющие на эритропоэз.

По данным ВОЗ, у каждого 5-го жителя Земли – анемия. Препараты для лечения гипохромной анемии – препараты железа. Fe попадает в организм в виде Fe^{2+} ; Fe^{3+} . В желудке образуется Fe^{2+} . Всасывается в слизистой ЖКТ путем связи Fe с апоферритином и образованием ферритина. В крови ферритин соединяется трансферрином.

В красном костном мозге железо расходуется на синтез гемоглобина.

Препараты, содержащий Fe^{2+} имеют более высокую биодоступность: парентерально используют хелатные соединения железа при нарушении всасывания железа в ЖКТ. Ферковен содержит ион кобальта, который стимулирует эритропоэз.

При внутривенном введении ферковена возможно: гиперемия лица, чувство стесненности в грудной клетке, боль в пояснице. После ликвидации дефицита железа, переходят на пероральный прием.

Эритропоэтин. Препарат, полученный методом генной инженерии. Это гликопротеиновые гормоны, регулирующие процессы пролиферации и дифференциации клеток предшественниц гемопоэза в костном мозге.

Применяют при анемиях, возникающих в результате хронической недостаточности почек; ревматоидном артрите; при новообразованиях; при СПИДе.

Цианокобаламин (витамин B_{12}). Применяется при угнетении синтеза гемоглобина и образовании эритроцитов мегалобластического типа (количество гемоглобина в эритроцитах повышается, а их количество уменьшается).

Применение: нарушение усвоения B_{12} .

B_{12} + гастромукопротеин (секрет париетальными клетками желудка).

- Всасывается в дистальных отделах слепой кишки;
- резорбция происходит с участием высокоспецифического транспортного механизма.

Показания к применению.

- Резекция желудка (отсутствие внутреннего фактора Касла);
- энтероколиты;
- инвазия широким лентецом.

Лекция №19.

ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

В основе развития атеросклероза лежат следующие патогенетические процессы:

- нарушение липидного обмена, в основном холестерина;
- повреждение эндотелиальных клеток;
- гипоксия клеток гладкой мускулатуры сосудов, особенно прилежащей к эндотелию;
- инвазия липопротеидов, способных проникать во внутреннюю оболочку стенки артерий.

В результате этого происходит формирование атеросклеротических бляшек. Наиболее часто повреждаются коронарные сосуды, сосуды мозга и почек.

Различают 5 видов липопротеидов.

Липиды в плазме крови образуют комплексы с протеинами и в зависимости от размеров и плотности этих комплексов выделяют следующие классы липопротеидов:

1. *Хиломикроны* – частицы, которые транспортируют холестерин и триглицериды пищи из кишечника в печень и другие органы, т.е. к местам их утилизации.
2. *ЛПОНП (или пре- β -липопротеиды)* – липопротеиды очень низкой плотности – частицы, которые переносят образованные в печени триглицериды на периферию.
3. *ЛППП*- липопротеиды промежуточной плотности, которые содержат триглицериды и холестерин в соотношении 1 : 1.
4. *ЛПНП (или β -липопротеиды)* – липопротеиды низкой плотности содержат большие количества холестерина и транспортируют его из печени на периферию.
4. *ЛПВП* – липопротеиды высокой плотности содержат больше протеина и переносят холестерин с периферии в печень.

ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП являются атерогенными – содержат большое количество триглицеридов и холестерина. При взаимодействии с липопротеидными рецепторами печени, сосудов от них отделяется холестерин. В составе сложных эфиров он оседает во внутренней оболочке сосудов и способствует развитию атеросклероза. ЛПВП антиатерогенны, содержат много белковых компонентов и благодаря

малому диаметру могут проникать в интиму сосудов, связываться с холестерином, который в клетках способен утилизироваться. В состав ЛПВП входят аполипопротеины, которые являются кофакторами ферментов, принимающих участие в циркуляции липопротеидов (липопротеинменаса и др.)

Нарушение соотношения между различными классами липопротеидов приводит к развитию атеросклероза. Выделяют следующие факторы риска. Первичные – повышенное АД, повышение концентрации холестерина в плазме крови, поведение больного: курение; и вторичные факторы – избыточная масса тела, психоэмоциональное перенапряжение, гиподинамия.

Учитывая ведущую роль холестерина в патогенезе атеросклероза, представляет интерес выяснить причины гиперхолестеринемии.

Первичная – имеет наследственный характер и связана с низкой концентрацией рецепторов печени к ЛПНП. Вторичная – наблюдается при ряде заболеваний, связанных с обменом веществ (сахарный диабет, гипотиреоз), а также при применении петлевых диуретиков или пероральных контрацептивов.

Антиатеросклеротические средства – это ЛС, препятствующие развитию или способствующие регрессии атероматозного процесса.

Классификация.

А. Ангиопротекторы непрямого действия – лекарственные средства, нормализующие состав липопротеидов в организме.

И. Гиполипидемические средства:

1. Гипохолестеринемические средства:

- *средства, снижающие абсорбцию холестерина:*
 - холестирамин;
 - полиспонин.

ингибиторы синтеза холестерина (статины):

- ловастатин;
- флувастатин;
- правастатин.

- *средства, усиливающие метаболизм и выведение холестерина:*

- линетол;
- эссенциале;
- липостабил.

2. Препараты, снижающие уровень триглицеридов:

- *производные фибровой кислоты:*
 - клофибрат;
 - фенофибрат;
 - ципрофибрат.
- *производные никотиновой кислоты:*
 - кислота никотиновая;
 - альбетам.

II. Антикоагулянты:

гепарин.

III. Антиагреганты:

1. Ингибиторы циклооксигеназы:

- ацетилсалициловая кислота.

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы:

- пентоксифиллин.

3. Ингибиторы аденозиндезаминазы:

- дипиридамол.

4. Ингибиторы тромбоксансинтазы:

- ибустрин.

В. Ангиопротекторы прямого действия – лекарственные средства, повышают устойчивость сосудистой стенки к формированию атеросклеротических бляшек.

I. Эндотелиотропные средства:

- этамзилат (дицинон);
- пармидин;
- препараты каштана конского (эскузан, эссавен – гель).

II. Блокаторы кальциевых каналов:

- верапамил;

- нифедипин;
- дилтиазем;
- циннаризин.

III. Антиоксиданты:

- аскорбиновая кислота;
- токоферола ацетат;
- рутин;
- предуктал;
- дибунол.

Холестирамин. Представляет собой анионообменную смолу. Применяется в виде порошка внутрь, его необходимо запивать большим количеством воды. В кишечнике связывается с желчными кислотами, образуя комплексы, которые не абсорбируются, в результате увеличивается выведение холестерина и желчных кислот. Компенсаторно, в печени увеличивается синтез холестерина и увеличивается количество рецепторов к ЛПНП. В результате снижается количество атерогенных ЛПНП и ЛПОНП и повышается концентрация ЛПВП.

Побочные эффекты.

1. Тошнота;
2. рвота;
3. через 2 –3 недели могут появиться симптомы гиповитаминоза, связанного с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е) и это требует дополнительного назначения препаратов этих витаминов. Препарат принимается либо за час до еды, либо через 4 часа после приема пищи (для предупреждения нарушения всасывания других продуктов).

Полиспонин. Сухой экстракт корней диоскореи. Содержит сапонины, которые, взаимодействуют с холестерином, образуя малорастворимые комплексы, и, таким образом холестерин выводится.

Статины. Угнетают активность фермента ГМГ–КоА – редуктазы, при этом, уменьшается количество мевалоновой кислоты и холестерина, что приводит к снижению холестерина в крови и в составе ЛПНП и ЛПОНП. Однако по принципу отрицательной обратной связи повышается количество рецепторов к ЛПНП. Статины назначают однократно вечером, поскольку холестерин синтезируется ночью. Лечебный эффект проявляется через 3-4 дня и достигает максимума на 4 – 6 неделе.

Гидроксиглутарил – КоА энзим



ГМГ –КоА - редуктаза

Мевалоновая кислота



Холестерин

Побочные эффекты.

1. Диспепсия;
2. нарушение функции печени;
3. мышечные боли;
4. кожные высыпания.

Линетол. Представляет собой смесь эфиров ненасыщенных жирных кислот, преимущественно олеиновой, ленолевой и леноленовой (иногда смесь ненасыщенных жирных кислот такого состава называют витамином F). Линетол образует эфиры с холестерином, препятствуя проникновению холестерина во внутреннюю оболочку стенки сосудов, при этом повышается катаболизм холестерина в печени и выведение его с желчью и экскрементами. Кроме этого, усиливает синтез простагландинов, стимулирует процессы фибринолиза и снижает процессы коагуляции.

Эссенциале. Это комплекс ненасыщенных жирных кислот, который представлен эссенциальными фосфолипидами клеточных и субклеточных мембран с витаминами В₁, В₂, В₆, Е и РР.

Механизм действия его сходен с линетолом – образует комплексы с холестерином. Гипохолестеринемический эффект пропорционален уровню дефицита фосфолипидов в организме.

Производные фиброевой кислоты. Активируют липопротеинлипазу, которая ускоряет метаболизм ЛПОНП, и их концентрация в плазме крови уменьшается. Препараты этой группы в результате экспрессии генов повышают плотность рецепторов ЛПНП. Снижается уровень холестерина за счет блокады его синтеза в печени. Фибраты также способны нормализовать энергетический обмен, уменьшают агрегацию тромбоцитов, повышают фибринолитическую активность крови и способствуют выведению мочевой кислоты.

Побочные эффекты.

1. Диспепсия, тошнота, понос;
2. миалгии;
3. мышечная слабость, вплоть до паралича;
4. снижение потенции с явлениями феминизации;
5. кожные высыпания;
6. сердечные аритмии;
7. при отмене препаратов может быть компенсаторное увеличение уровня холестерина и триглицеридов, поэтому отменять их необходимо постепенно.

Никотиновая кислота. Активирует фосфодиэстеразу и уменьшает липолиз в жировых клетках. Угнетает триглицеридлипазу, уменьшая тем самым количество триглицеридов в печени. Как следствие уменьшает количество ЛПНП и ЛПОНП и увеличивает количество ЛПВП.

Побочные эффекты.

1. Покраснение верхней половины тела, лица, чувство жара;
2. зуд, парестезии, вздутие кишечника, диарея, рвота;
3. обострение ЯБЖ;
4. снижение толерантности организма к глюкозе.

Противопоказания.

Заболевания, связанные с обменом веществ.

Антикоагулянты. Гиполипидемическое действие гепарина обусловлено тем, что интима сосудов получает заряд, при этом уменьшается сорбция липопротеидов на стенках сосудов и уменьшается вероятность формирования атеросклеротической бляшки.

Эндотелиотропные препараты. Эта группа препаратов имеет общие свойства:

- способствуют улучшению микроциркуляции;
- нормализуют обменные процессы в стенках сосудов;
- нормализуют проницаемость сосудов;
- снижают отек сосудов.

Показания к применению.

1. Атеросклероз;
2. ангиопатии при сахарном диабете;
3. нарушение сосудистой проницаемости при заболеваниях вен.

Пармидин. Является антагонистом брадикинина и угнетает образование тромбоксана A_2 , таким образом улучшая процессы микроциркуляции.

Этамзилат. Увеличивает образование в стенке капилляров мукополисахаридов, которые нормализуют проницаемость сосудов.

Показания к применению пармидина и этамзилата.

1. Хирургические вмешательства для остановки кровотечения;
2. геморрагический диатез;
3. маточные кровотечения;
4. профилактики кровотечений в стоматологии, офтальмологии, гинекологии.

Блокаторы Ca^{2+} - каналов. Кальций способствует агрегации тромбоцитов, увеличивает активность клеток эндотелия, усиливает их пролиферацию, активизирует макрофаги, которые доставляют липиды в более глубокие слои стенки сосудов. Поэтому препараты, блокируя кальциевые каналы, снижают проницаемость клеток эндотелия, снижают накопление холестерина в стенках и его

захват макрофагами. Увеличивают захват атерогенных липопротеидов и обладают антиоксидантным действием.

Лекция № 20.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Гормон происходит от греческого слова *hormao* – побуждать, возбуждать, приводить в движение.

Гормональные препараты – это группа лекарственных средств, которые содержат действующее начало эндокринных желез, т. е. гормоны или их синтетические заменители, обладающие гормональной активностью.

Гормональные препараты используются для лечения и профилактики эндокринных заболеваний.

Основные источники получения гормональных препаратов – синтез, в т.ч. методом генной инженерии, органы и моча животных.

Гормональные препараты в отличие от других лекарственных средств имеют свои особенности:

- Отсутствие видовой специфичности – гормоны, полученные из ткани и мочи животных используются для лечения людей.
- Гормональные препараты применяются как для лечения гиперфункции, так и гипофункции эндокринных желез.
- Гормональные препараты активно взаимодействуют с биологически активными веществами организма: белками, аминокислотами, витаминами, микроэлементами и др.
- Способны в значительной мере влиять на энергетический и белковый обмены.

Классификация по химической структуре.

1. ***Вещества белкового и пептидного строения:***
 - препараты гормонов паращитовидных желез
 - препараты гормонов гипофиза
 - препараты гормонов поджелудочной железы
 - кальцитонин (полипептид из 32 аминокислот)
2. ***Препараты аминокислот:***
 - препараты гормонов щитовидной железы
3. ***Гормоны стероидной природы:***
 - препараты гормонов коры надпочечников
 - препараты половых гормонов
 - анаболические стероиды

Классификация по органному принципу.

1. Препараты гормонов гипофиза;
 2. препараты стимулирующие и угнетающие функцию щитовидных желез;
 3. препараты гормонов паращитовидных желез;
 4. препараты гормонов поджелудочной железы и синтетические гипогликемические вещества;
 5. препараты гормонов коры надпочечников и другие синтетические аналоги;
 6. препараты мужских половых гормонов;
 7. препараты женских половых гормонов.
- Анаболические стероиды

Исходя из особенностей строения, указанные препараты имеют различные механизмы гормональной активности.

Принципы механизмов действия препаратов нестероидной природы.

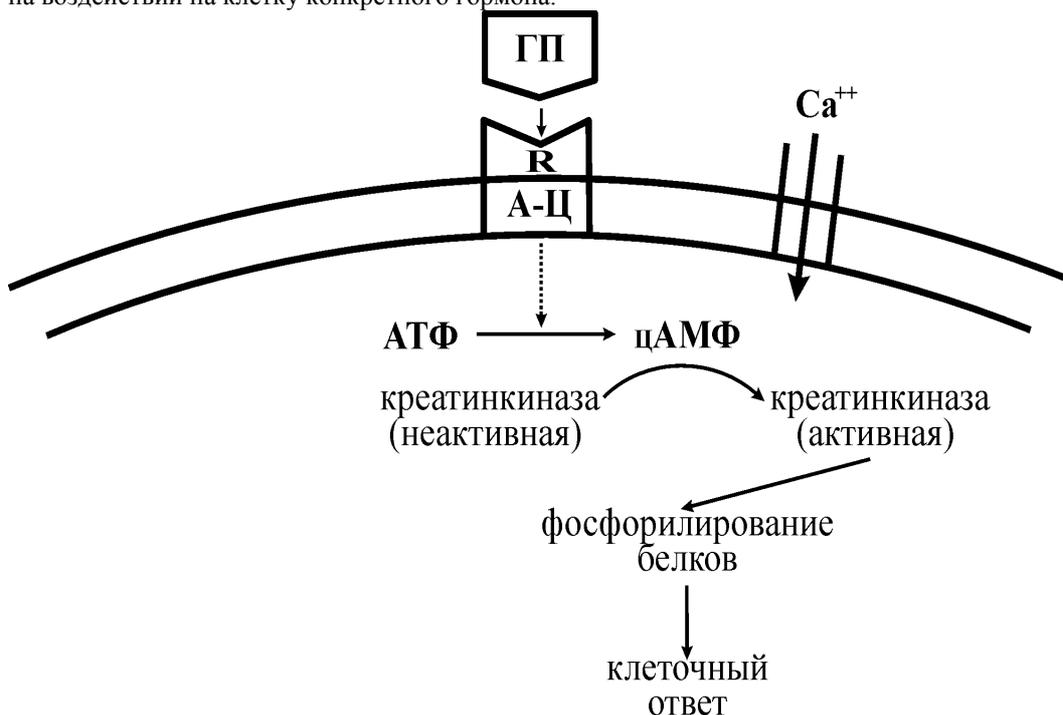
Эти препараты являются гидрофильными соединениями и, следовательно, внутрь клетки проникать не могут. Поэтому нестероидный (белок или пептид) гормональный препарат в организме, при контакте с клеткой, взаимодействует со своим рецептором. При этом образуются, так называемый гормонально-рецепторный комплекс, возникновение которого приводит к активации мембраносвязанного фермента – аденилатциклазы.

Аденилатциклаза состоит из 3 субъединиц: одна направлена наружу, другая во внутрь клетки, третья встроена в клеточную мембрану. Наружная субъединица может выступать в качестве рецептора.

Активированная аденилатциклаза принимает участие в превращении АТФ в цАМФ. Последний осуществляет каталитические превращения неактивной формы протеинкиназы в активную. Активированная с помощью цАМФ протеинкиназа осуществляет процессы фосфорилирования белков.

Фосфорилирование белков – это перенос фосфатной группы от АТФ на ОН-группу (гидроксил) серина и тирозина, входящих в состав белков.

Структурно преобразованные, таким образом, белки обеспечивают реализацию биологического ответа на воздействие на клетку конкретного гормона.



При фосфорилировании белков наблюдаются следующие основные эффекты (ответы) клетки:

- повышение проницаемости мембран клеток;
- усиление синтеза белков и нуклеиновых кислот;
- повышение активности ферментов;
- стимуляция гликогенолиза;
- активация липолиза;
- усиление мышечного сокращения, фагоцитоза и других механических эффектов клетки.

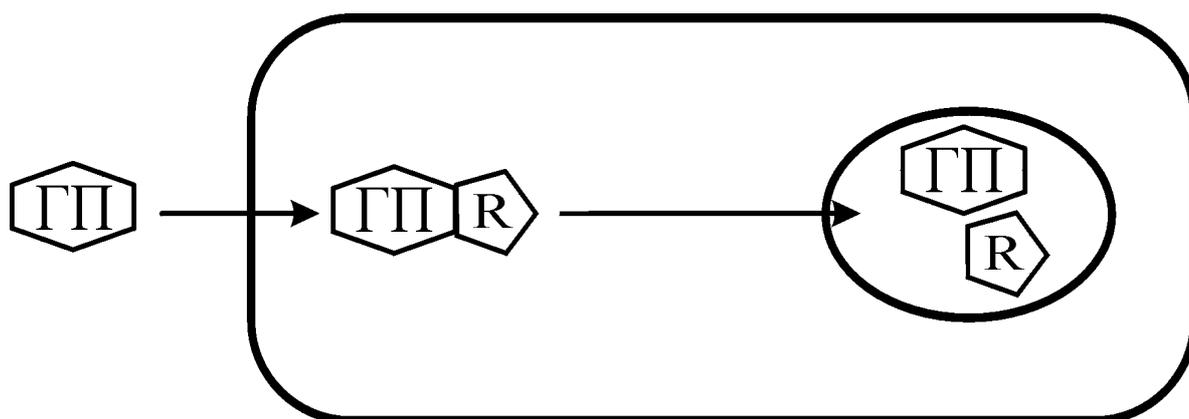
В последние годы появились сведения о том, что при образовании гормонально-рецепторного комплекса происходит открытие медленных Ca -каналов; это приводит к усилению входа в клетку внеклеточного Ca^{2+} . С другой стороны под воздействием комплекса происходит усиление выхода кальция из эндоплазматического ретикулума. Все это приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция, что способствует усилению перехода неактивной креатинкиназы в ее активную форму, а далее происходит фосфорилирование белков и как результат – ответ клетки.

Стероидные гормоны.

Стероидные гормоны липофильны и, следовательно, достаточно легко проникают внутрь клетки. В цитоплазме молекулы гормона так же образуют гормонально-рецепторный комплекс, который легко проникает в ядро клетки, где происходит расщепление или диссоциация этого комплекса.

Таким образом, в случае действия стероидных гормонов образование гормонально – рецепторного комплекса необходимо для проникновения в ядро. Этот гормон связывается с хроматином ядра. Хроматин разрыхляется и к нему улучшается доступ РНК-полимеразы, в результате чего увеличивается образование м- и т-РНК. Далее происходит выход различных РНК в цитоплазму. В

результате усиливается синтез специфических для каждой клетки белков, что реализуется изменением функций данной клетки.



Фармакология гормонов щитовидной железы.

К гормонам щитовидной железы относятся: тироксин, трийодтиронин, основными эффектами которых являются:

- увеличение распада (катаболизм) белков, жиров, углеводов;
- увеличение потребности организма в кислороде;
- увеличение температуры тела;
- увеличение возбудимость ЦНС и миокарда.

Третьим гормоном щитовидной железы является кальцитонин, который представляет собой пептид из 32 аминокислот. Главная фармакологическая роль кальцитонина – перенос кальция из крови в кости. Если в организме дефицит кальцитонина, то содержание кальция в костях снижается и развивается заболевание – остеопороз. Кальцитонин не влияет на всасывание в кишечнике кальция и на его экскрецию из организма.

Заболевания щитовидной железы среди всей эндокринной патологии занимают второе место после сахарного диабета. Основные этиологические факторы, вызывающие заболевания щитовидной железы:

- экологические (в т.ч. радиация);
- наследственные;
- алиментарные (избыток или недостаток йода);
- хронические инфекционные заболевания;
- аутоиммунные заболевания;
- патологически протекающая беременность.

При аутоиммунных заболеваниях в организме циркулирует много антител к гормонам щитовидной железы. Эти антитела взаимодействуют и инактивируют тиреотропные гормоны, что приводит к тиреотропной недостаточности.

Основные звенья патогенеза щитовидной железы:

- нарушение механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидных отношений;
- нарушение процессов биосинтеза гормонов щитовидной железы (часто при недостаточности поступления йода) – неэффективное йодирование тирозина, в результате чего не образуется ди-, трийодтиронин и тироксин;
- нарушение действия гормонов на периферии – когда у человека развивается резистентность тканей к гормонам щитовидной железы.

Гипотиреоз – снижение функции щитовидной железы у детей вызывает кретинизм, у взрослых – микседему.

Основные клинические проявления микседемы:

- снижение умственной и физической работоспособности;
- апатия;

- отеки;
- нарушение функции сердца.

Препараты, применяемые при гипотиреозе: натриевая соль тироксина, трийодтиронина гидрохлорид, тиреоидин.

Побочные эффекты, связанные с передозировкой этих препаратов:

1. лейкопения;
2. потливость;
3. повышенная возбудимость;
4. тахикардия;
5. тремор пальцев;
6. снижение массы тела.

В случае возникновения указанных побочных реакций проводят мероприятия по снижению поступления гормонов щитовидной железы в кровь.

Гипертиреоз (тиреотоксикоз, Базедова болезнь).

Это заболевание требует назначения антитиреоидных средств. Основные клинические признаки тиреотоксикоза сходны с передозировкой препаратов, применяемых для лечения гипотиреоза:

- похудение;
- увеличение ЧСС;
- повышение возбудимости;
- экзофтальм;
- быстрая утомляемость.

Антитиреоидные средства, которые по механизму действия могут быть разделены на 4 группы:

1. Средства, которые специфически блокируют синтез гормонов щитовидной железы путем ингибирования процесса йодирования аминокислоты тирозина:

- мерказолил (противопоказания: агранулоцитоз, беременность, кормление грудью).

2. Средства, которые по конкурентному механизму блокируют активный транспорт йода через мембрану клеток щитовидной железы. Это приводит к снижению содержания йода в щитовидной железе и, в конечном итоге, к угнетению синтеза гормонов:

- перхлорат калия (используется только при слабо выраженном тиреотоксикозе и может быть причиной лейкопении и агранулоцитоза)

3. Препараты йода, которые угнетают продукцию тиреотропного гормона передней доли гипофиза, в результате чего ингибируется протеолитическое расщепление тиреоглобулина и высвобождение активных гормонов трийодтиронина и тетраiodтиронина (тироксина):

- йод;
- раствор Люголя.

Используются главным образом в случае подготовке больных к операции по поводу тиреозэктомии (частичной или полной)

4. Радиоактивные вещества:

- I^{131} ;
- I^{132} .

Избирательно накапливаются в клетках щитовидной железы и разрушают их за счет радиоактивного облучения. Используются в случае невозможности проведения оперативного вмешательства по поводу тиреозэктомии. Период полураспада I^{131} – 8 дней, а I^{132} – 3 часа.

Лекарства, которые способны вызывать гипотиреоз:

- амиодарон;
- β-адреноблокаторы;
- препараты брома;
- йодсодержащие препараты;
- ПАСК (парааминосалициловая кислота).

Лекарства, которые способны вызывать гипертиреоз:

- вазопрессин;
- эстрогены;

- инсулин;
- резерпин;
- циклофосфамид;
- пероральные контрацептивы.

Лекция № 21

ГОРМОНАЛЬНЫ ПРЕПАРАТЫ (продолжение).

Гормональные препараты поджелудочной железы и синтетические сахароснижающие средства.

Основной гормон поджелудочной железы – инсулин, глюкагон имеет меньшее значение. Инсулин участвует в регуляции уровня сахара в организме.

Основные симптомы сахарного диабета:

- гипергликемия;
- глюкозурия.

Использование инсулина полностью устраняет симптомы этого заболевания и даже предотвращает задержку роста у детей.

Классификация инсулина по видовой принадлежности.

1. Свинной;
2. бычий;
3. быче-свинной;
4. человеческий (метод генной инженерии).

Наиболее близкий к человеческому инсулину – свинной (различие: в 30 положении у человеческого – треонин, а у свиного - аланин). При выборе инсулина оптимальным является свинной, т. к. он реже вызывает аллергии.

Классификация инсулина по продолжительности действия.

1. Ультракороткого действия (до 4 часов);
2. короткого действия (8 часов);
3. промежуточного действия (16 часов);
4. продолжительного действия (24 часа и более).

Классификация по концентрации.

1. Малоконцентрированный (в 1 мл содержится 40, 80 или 100 ЕД);
2. высококонцентрированный (в 1 мл содержится 200 или 500 ЕД).

Классификация по скорости наступления эффекта и его длительности.

1. *Начало эффекта через 15-30 минут, продолжительность – 4-6 часов:*
 - моноинсулин;
 - актрапид;
 - хумулин;
 - хоморал;
 - хумалог.
2. *Начало эффекта через 1-2 часа, продолжительность – 8-12 часов:*
 - суспензия инсулин-семиленге;
 - инсулин-семилонг;
 - изофан инсулин;
 - хумулин ленте.
3. *Начало эффекта через 4-8 часов, продолжительность – 20-30 часов:*
 - суспензия инсулин-ультраленте;
 - илетин ультраленте.

Механизм действия инсулина полностью совпадает с механизмом действия нестероидных гормональных препаратов.

Фармакодинамика инсулина.

Основными клетками-мишенями для инсулина являются клетки печени, мышц и жировой ткани. Сахароснижающий эффект инсулина проявляется за счет его действия на различные виды обмена:

1. Углеводный обмен:

- инсулин повышает проникновение глюкозы в клетки тканей, усиливая при этом внутриклеточный метаболизм глюкозы;
- под действием инсулина увеличивается синтез в организме гликогена, главным образом в печени и мышцах, и синтез липидов в жировой ткани;
- инсулин угнетает процесс гликогенолиза, угнетая, таким образом, распад гликогена до глюкозо-6-фосфата и глюкозы.

2. Белковый обмен:

- под действием инсулина увеличивается транспорт аминокислот в клетку;
- усиливает образование нуклеиновых кислот (ДНК, РНК);
- усиливает рибосомальный синтез полипептидов и белков;
- под действием инсулина угнетаются процессы катаболизма.

3. Липидный обмен:

- инсулин способствует усилению липогенеза;
- угнетает липолиз.

4. Водно-солевой обмен:

- инсулин уменьшает выведение из организма воды и калия с мочой.

Показания к применению инсулина.

1. Инсулинзависимый сахарный диабет (сахарный диабет I-го типа);
2. часто используется как анаболическое средство (усиливает все виды обмена, особенно углеводный) при следующих патологических состояниях:

- истощение;
- обширные ожоги;
- тиреотоксикоз;
- фурункулез.

3. Входит в состав поляризующей смеси (глюкоза, калия хлорид, инсулин), которая используется в кардиологии.

Инсулин вводится парентерально – подкожно или внутримышечно, иногда внутривенно. У больных нередко возникают *осложнения терапии инсулином*. Весьма часто у больных развивается гипогликемическая кома, которая сопровождается потерей сознания, судорогами и заканчивается летально. Вводятся: внутривенно 40% раствор глюкозы и (или) подкожно 0,1% раствор адреналина гидрохлорида 0,5 мл.

1. Больные, которые применяют инсулин, часто страдают аллергическими реакциями:

- местные реакции – отек, гиперемия и болезненность в месте инъекции;
- общие – зуд, гипертермия, боли в суставах.

2. Длительное лечение нередко сопровождается инсулинорезистентностью, которая возникает в силу выработки антител к инсулину, в результате чего снижается гипогликемическая активность инсулина. Антигенность препаратов инсулина обусловлена в основном клетками внешнесекреторной части поджелудочной железы, которые попадают в препарат в процессе его получения. В инсулин попадают клетки соединительной ткани, которые обладают антигенностью, и к которым образуются антитела. Кроме того, антигенность инсулина может быть обусловлена продуктами его распада в процессе хранения. Примеси глюкагона так же приводят к антигенности.

3. Липодистрофия – характеризуется нарушением обмена в жировой ткани и местах инъекций (наблюдается западение подкожной жировой клетчатки – она отсутствует).

Профилактика липодистрофии:

- инсулин перед введением следует подогреть до температуры тела (36-37°). Основная причина липодистрофии – введение холодного раствора;
- инсулин следует вводить глубоко и медленно. Длительность инъекции не менее 10-20 сек;
- часто менять места инъекций;

- не допускать попадания спирта в места инъекций (после обработки кожи дать спирту высохнуть);
- пользоваться только острыми иглами.

При выборе инсулина и схемы его введения следует исходить из:

- тяжесть течения диабета;
- общее состояние и возраст больного;
- длительность действия инсулина.

Один из самых больших недостатков лечения инсулином это то, что он вводится парентерально, иногда 2-3 инъекции в течение суток. Для устранения этого были получены синтетические (*пероральные*) *сахароснижающие средства*, которые используются для лечения сахарного диабета путем применения *per os* (в таблетках).

1. *Производные сульфонилмочевины:*

- *первое поколение:*
 - бутамид;
 - букарбан.

Недостаток – токсичность (в основном гепатотоксичность)

- *второе поколение:*
 - глибенкламид (манинил)

В сравнении с препаратами первого поколения - в 2 раза менее токсичны и в 1000 раз сильнее по сахароснижающей активности.

2. *Производные бигуанидина (бигуанидины, бигуаниды):*

- Глибутид;
- глиформин (метформин).

3. *Сборы лекарственных средств (готовят настой):*

- “Арфазетин”;
- “Мерфазитин”.

Основным показанием для назначения этих препаратов является инсулиннезависимый диабет.

Противопоказания.

1. Тяжелая форма сахарного диабета;
2. в анамнезе диабетическая кома;
3. больные моложе 35-40 лет и с длительностью болезни не менее 5 лет.

Механизм действия производных сульфонилмочевины.

Стимуляция β -клеток островков Лангерганса, что приводит к мобилизации и усилению выброса в кровь эндогенного инсулина. Отсюда следует, что производные сульфонилмочевины можно назначить только если у больного имеются функциональноспособные β -клетки поджелудочной железы.

Механизм действия бигуанидинов.

1. Угнетают процесс глюконеогенеза и липогенеза при одновременном усилении липолиза;
2. угнетают процесс всасывания глюкозы из ЖКТ;
3. угнетают инактивацию эндогенного инсулина путем ингибирования фермента инсулиназы, которая расщепляет инсулин.
4. потенцирует действие эндогенного инсулина за счет повышения его сродства к инсулиновым рецепторам.

Гормоны коры надпочечников (кортикостероиды).

Классификация.

1. *Глюкокортикоиды:*

- *эндогенные вещества:*
 - гидрокортизон;
 - кортикостерон.
- *лекарственные препараты:*
 - гидрокортизон;
 - гидрокортизона ацетат;
 - преднизолон;

- дексаметазон;
- триамцинолон;
- бетлометазон;
- флуметазона пиволат.

2. *Минералокортикоиды:*

- *эндогенные вещества:*
 - альдостерон;
 - 11-дезоксикортикостерон.
- *лекарственные препараты:*
 - дезоксикортикостерона ацетат;
 - дезоксикортикостерона метилацетат.

Фармакологические эффекты глюкокортикоидов.

- Противовоспалительный;
- противоаллергический;
- иммунодепрессивный;
- антиоксидантный;
- противошоковый.

Поскольку кортикостероиды относятся к гормонам стероидной природы, то и их механизм действия не отличается от других стероидных гормонов.

Фармакодинамика

1. *Углеводный обмен:*

- стимулируют глюконеогенез;
- снижают вход глюкозы в клетку;
- вызывают гипергликемию и глюкозурию – формируется латентная форма сахарного диабета – «стероидный диабет».

2. *Белковый обмен:*

- угнетают анаболические процессы, в результате чего угнетается превращение аминокислот в белки, а это сказывается следующим образом: у больного при длительном применении наблюдается атрофия скелетных мышц и тормозятся процессы заживления ран и язв, в том числе язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

3. *Липидный обмен:*

- усиливается отложения жира в области лица, плечевого пояса и брюшной полости.

4. *Обмен электролитов и воды:*

- усиливают задержку натрия и воды в организме (на уровне почечных канальцев усиливают реабсорбцию натрия и воды и обладают как бы антидиуретическим действием) и одновременно усиливают выведение калия с мочой. Все это в совокупности приводит к повышению АД и к отекам.

При длительном введении глюкокортикоидов возможно развитие эйфории и даже психического расстройства («стероидный психоз» – по маниакальному типу).

Фармакокинетика.

При всасывании в кровь происходит обратимое взаимодействие глюкокортикоидов со своим специфическим транспортным белком транскортином, после насыщения которого глюкокортикоиды связываются уже с сывороточным альбумином. В процессе циркуляции в крови глюкокортикоиды в 90-95% находятся в связи с белком и лишь 5-10% - свободная активная часть гормона.

Биотрансформация происходит главным образом в печени, а экскреция – с мочой. Биотрансформация угнетается при заболелании печени и почек и усиливается при индукции цитохрома P-450 алкоголем или феноталом.

Минералокортикоиды.

Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) – это синтетический аналог природного минералокортикоида коры надпочечников 11-дезоксикортикостерона.

Основные **показания к применению** минералокортикоидов и ДОКСА в том числе:

1. хроническая недостаточность надпочечников – болезнь Аддисона;
2. миастения;
3. астения;

4. адинамия.

Минералокортикоид ДОКСА типичный стероидный гормон, но имеет свои особенности механизма действия. Точкой приложения ДОКСА является эпителий канальцев почек, где образуется стероид-рецепторный комплекс. Образовавшийся комплекс связывается с ядерным хроматином, и происходит усиление синтеза ДНК, а в последующем повышается и синтез белка в цитоплазме, в частности происходит увеличение количество белка пермиаз, которые принимают участие в активном транспорте натрия из просвета канальцев через апикальную мембрану эпителия канальцев в клетку. Таким образом, происходит задержка натрия в организме. В результате увеличивается гидрофильность ткани – задержка в организме воды, что приводит к увеличению ОЦК, и в свою очередь к повышению АД. Это способствует увеличению тонуса скелетных мышц и повышению их работоспособности.

Противопоказания.

1. Гипертоническая болезнь;
2. хроническая сердечная недостаточность, которая сопровождается отеками;
3. стенокардия;
4. заболевания почек;
5. цирроз печени с асцитом.

Анаболические гормоны.

Это группа синтетических лекарственных средств, близких по структуре к мужским половым гормонам, но они имеют очень низкую андрогенную активность и одновременно выраженные анаболические свойства:

- ретаболил;
- фенаболил;
- метиландростендиол.

Фармакодинамика.

- Стимуляция синтеза структурных, в том числе сократительных и ферментных белков;
- стимуляция клеточного дыхания и усиление окислительного фосфорилирования с последующим образованием макроэргов (АМФ, АДФ, АТФ);
- усиление синтеза сывороточных белков (прежде всего сывороточного альбумина);
- активация образования эритропоэтина и стимуляция эритропоэза;
- анаболические стероиды наряду с анаболическим эффектом обладают антикатаболическим действием, что используется для уменьшения отрицательного действия глюкокортикоидов;
- усиление фиксации кальция в костях.

Показания применению.

1. Лечение гипотрофии и кахексии при тяжелых инфекционных заболеваниях, депрессиях, обширных травмах, ожогах, в послеоперационном периоде;
2. для ускорения устранения костных дефектов, а так же при остеопорозе;
3. лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
4. для стимуляции роста у детей с дефектом половых гормонов (применение доз выше терапевтических будет способствовать развитию противоположного эффекта – ускорение закрытия эпифизов и замедление роста);
5. дистрофия миокарда особенно в постинфарктном периоде;
6. апластическая анемия;
7. рак молочной железы (одна из причин рака – дефицит мужских половых гормонов).

Побочные эффекты.

1. При назначении подросткам – задержка роста (при неправильном дозовом режиме);
2. отеки (за счет задержки натрия и воды);
3. при беременности – может развиваться задержка роста у плода;
4. холестаз;
5. желтуха;
6. гепатотоксичность;
7. при использовании для ускорения роста мышечной ткани:

- женщины – мускулинизация, которая проявляется огрубением голоса, нарушением менструального цикла, ростом волос по мужскому типу, выраженным уменьшением молочных желез.
- мужчины – импотенция.

Лекция №22.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ И АЛЛЕРГИИ.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА.

Противовоспалительные средства – это группа препаратов, которые угнетают процессы асептического воспаления в различных его фазах: альтерации, экссудации, нарушение микроциркуляции, пролиферации.

Эти лекарства угнетают воспалительные реакции при аллергии, при воздействии на организм физических (высокая и низкая температура), химических (кислоты, щелочи) и механических факторов.

Противовоспалительные средства классифицируют на нестероидные и стероидные, а по виду действия на препараты местного и резорбтивного действия.

Основные звенья патогенеза воспаления.

- Нарушение целостности клеточных и субклеточных мембран. При этом происходит повреждение и митохондриальных мембран, в результате чего нарушаются процессы биологического окисления, накапливаются недоокисленные продукты обмена (молочная и пировиноградная кислоты), в силу этого формируется ацидоз. Повреждение лизосомальных мембран приводит к выходу из них ферментов, в результате чего усиливаются процессы протеолиза, гликолиза и липолиза.
- Нарушение микроциркуляции в очаге воспаления. Это происходит из-за выхода жидкой части плазмы в воспаленные ткани (развивается отек). В тканях из-за отека происходит механическое сдавливание сосудов и микроциркуляция нарушается. При воспалении усиливается агрегация тромбоцитов, приводящая к тромбообразованию, что еще в большей степени нарушает кровообращение.
- Чрезмерное высвобождение медиаторов воспаления: гистамина, кининов, брадикининов, норадреналина, адреналина, простагландинов. На клеточном уровне процесс воспаления может быть представлен следующим образом:

Повреждающий фактор



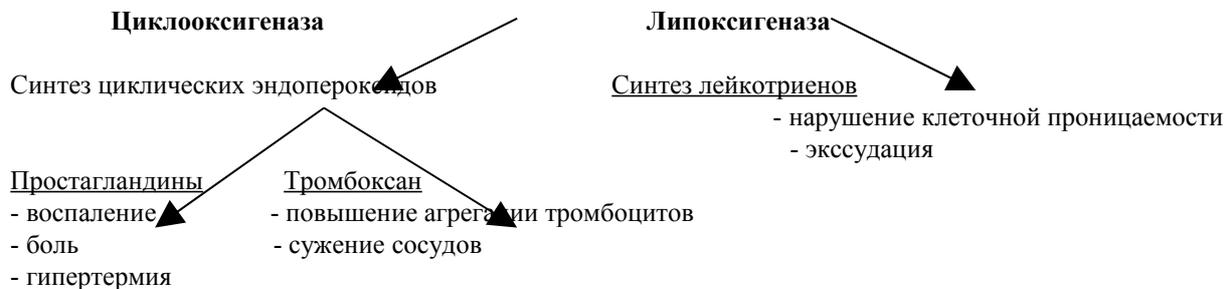
Клеточная мембрана



Повреждение мембран лизосом → Повышение активности фосфолипазы

Ненасыщенные жирные кислоты (C_{20:4})





Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) - это группа синтетических лекарственных средств, которые обладают противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим и антиэкссудативным эффектами.

Классификация НПВС.

- *Производные салициловой кислоты:*
 - ацетилсалициловая кислота (аспирин);
 - ацелизин;
 - натрия салицилат;
 - салициламид;
 - метилсалицилат;
 - месалазин.
- *Производные пиразолона:*
 - бутадион;
 - трибузон.
- *Производные антраниловой кислоты:*
 - мефенаминовая (мефенамовая) кислота;
 - флуфенамовая кислота.
- *Производные индолуксусной кислоты:*
 - индометацин (метиндол).
- *Производные фенилуксусной кислоты:*
 - диклофенак - натрий (вольтарен).
- *Производные фенилпропионовой кислоты:*
 - ибупрофен (бруфен);
 - кетопрофен.
- *Производные нафтилпропионовой кислоты.*
 - напроксен.

Оксикамы:

пироксикам.

Механизм действия НПВС.

- Специфически ингибируют фермент ЦОГ, в результате чего угнетается в организме синтез простагландинов и тромбоксана, что, в конечном итоге, уменьшает проявление тех биологических эффектов, которые вызывают эти вещества (воспаление, боль, лихорадка);
- НПВС проявляют антагонизм к медиаторам воспаления, угнетая их синтез;
- НПВС, являясь разобщителями окислительного фосфорилирования, угнетают энергообеспечение тканей в очаге воспаления, что способствует противовоспалительному эффекту, включая жаропонижающий.

По противовоспалительной активности НПВС располагаются в следующей последовательности в порядке убывания:

1. Пироксикам 2. Индометацин 3. Диклофенак 4. Напроксен 5. Бутадион
6. Бруфен 7. Аспирин.

По анальгетической активности:

1. Диклофенак 2. Индометацин 3. Пироксикам 4. Напроксен 5. Бруфен
6. Бутадион 7. Аспирин.

Фармакокинетика НПВС.

В зависимости от фармакокинетических показателей НПВС можно разделить на 3 группы:

1. *Препараты с коротким периодом полувыведения, $t_{1/2} = 2-5$ ч:*
 - индометацин;
 - диклофенак;
 - бруфен;

- аспирин.

Эти препараты следует назначать 4-5 раз в сутки.

2. *Препараты со средним периодом полувыведения, $t_{1/2} = 8-12$ ч:*

- напроксен.

Его следует назначать 2-3 раза в сутки.

3. *Препараты длительного действия, у которых $t_{1/2} = 24$ ч и более:*

- бутадион;
- пироксикам.

Назначают 1 раз в сутки.

Показания к применению НПВС.

1. Простудные заболевания, в том числе ОРВИ, грипп;
2. коллагеновые заболевания: ревматизм, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, склеродермия, красная волчанка;
3. травматическое повреждение тканей: миозиты, невриты, бурситы, трещины костей;
4. воспалительные заболевания органов дыхания и почек: гайморит, плевриты, нефриты, гломерулонефриты;
5. лихорадочные состояния при инфекционных заболеваниях.

Побочные эффекты.

1. НПВС-индуцированные гастропатии: тошнота, потеря аппетита, рвота, тяжесть и боли в эпигастрии, язвенное действие;
2. нарушение системы крови: агранулоцитоз, лейкопения, снижение свертывающей способности крови.

Стероидные противовоспалительные средства (СПВС) – это глюкокортикоиды и их синтетические аналоги, которые способны угнетать не только воспалительные реакции, но и оказывать противоаллергическое и иммунодепрессивное действие.

Механизм действия СПВС.

Заключается в способности ингибировать активность фосфолипазы, блокируя, таким образом, метаболизм ненасыщенных жирных кислот как по циклооксигеназному, так и по липоксигеназному пути одновременно.

Показания к применению СПВС.

1. Острые воспалительные процессы с преобладанием экссудации, в частности отек гортани, токсическая пневмония с отеком легких, менингит;
2. нефротический синдром, который характеризуется протеинурией и отеками, гломерулонефрит;
3. диффузные заболевания соединительной ткани – коллагенозы (в комбинации с НПВС);
4. острые вирусные поражения мозга: энцефалит, полиомиелит.

Побочные эффекты СПВС.

1. *Обусловленные гормональной активностью препаратов:*
 - кортикоидная зависимость и “синдром отмены”;
 - миопатии;
 - дисменорея;
 - отеки;
 - сахарный диабет;
 - остеопороз;
 - задержка роста у детей.
2. *Обусловленные противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектами:*
 - ЯБЖ и ДВПК;
 - активация вторичной инфекции;
 - боли в животе;
 - снижение устойчивости организма к воздействию внешних факторов.

Профилактика осложнений.

- Контроль уровня глюкозы в крови, 1 раз в неделю;
- определение концентрации электролитов, 1 раз в 2 недели;
- измерение уровня АД, 1 раз в 3 дня.
- контроль массы тела и диуреза, ежедневно.

Противопоказания.

1. Туберкулез;
2. ЯБЖ и ДВПК;
3. кровотечения ЖКТ;
4. нестабильность психики.

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Классификация.

1. *Препараты, применяемые при аллергии немедленного типа.*

- Средства, препятствующие высвобождению медиаторов аллергии из тучных клеток и базофилов:
 - глюкокортикоиды (преднизалон);
 - адреномиметики (адреналин);
 - бронхолитики (эуфиллин).
- Средства, препятствующие взаимодействию гистамина со своими *H₁-рецепторами*
(антигистаминные средства).

2. *Препараты, применяемые при аллергии замедленного типа.*

- Иммунодепрессанты:
 - глюкокортикоиды;
 - противоопухолевые препараты.
- Средства, уменьшающие альтерацию тканей:
 - НПВС;
 - СПВС.

Антигистаминные средства – это средства, блокирующие гистаминовые рецепторы, но не влияющие на синтез и выделение гистамина.

Различают H_1 – и H_2 – гистаминовые рецепторы, которые отличаются между собой различной чувствительностью к антигистаминным препаратам разного химического строения.

Основные эффекты стимуляции H_1 – рецепторов:

- повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки;
- повышение проницаемости капилляров (гиперемия, отек, зуд).

Основные эффекты стимуляции H_2 – рецепторов:

- увеличение секреции желез желудка;
- увеличение ЧСС и ССС.

Эффекты одновременной стимуляции H_1 – и H_2 - рецепторов:

- снижение тонуса гладких мышц артериальных сосудов (снижение АД).

H_1 – блокаторы – конкурентные антагонисты гистамина в отношении H_1 -рецепторов: димедрол, тавегил, супрастин, дипразин (пипольфен), фенкарол, букарфен, диазолин.

Фармакодинамика

- Антигистаминный эффект, который проявляется устранением свойств гистамина (см. выше);
- угнетение ЦНС, т. е. снотворное действие (кроме тавегила, фенкарола и диазолина);
- потенцирование действия средств для наркоза, наркотических анальгетиков, алкоголя, снотворных, транквилизаторов;
- местноанестезирующее действие (слабее).

Показания к применению.

1. Аллергические реакции немедленного типа (конъюнктивит, ринит, отек Квинке, анафилактический шок);
2. бессонница и беспокойство;
3. синдром длительного сдавления, ожоги и др. обширные повреждения тканей;
4. премедикация.

Побочные эффекты.

1. *M-холиноблокирующая активность:*
 - снижение ЧСС;
 - снижение АД;
 - запоры;
 - сухость во рту.
2. *Связанные с угнетением ЦНС:*

- сонливость;
- снижение внимания, работоспособности, нарушение координации движения.

H₂ – блокаторы – конкурентные антагонисты гистамина в отношении H₂ – рецепторов: Фамотидин, низотидин, лоратодин.

Фармакодинамика.

1. Снижают секрецию соляной кислоты и пепсина слизистой желудка;
2. уменьшают объема желудочного сока;
3. снижают ЧСС и силу сердечных сокращений.

Показания к применению.

1. ЯБЖ и ДВПК;
2. эрозивный гастрит и дуоденит.

Побочные эффекты.

1. Головная боль;
2. запор или диарея.

Лекция №23.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНИТЕТ.

Имунофармакология - раздел фармакологии, который изучает взаимодействие лекарственных средств и иммунной системы человека.

Основная задача иммунофармакологии – изучение влияния иммуностропных препаратов на организм.

Имуностропные препараты делят на иммунодепрессанты и иммуностимуляторы (в том числе иммуномодуляторы).

Имуномодуляторы – это вещества, которые стимулируют нарушенные этапы иммуногенеза и не изменяют нормальных показателей иммунитета.

Сферы применения иммуностропных препаратов:

- врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния;
- аутоиммунные заболевания;
- аллергические заболевания.

Различают следующие виды иммунотерапии:

- Заместительная – применяется при инфекционных патологиях и представлена использованием сывороток и вакцин.
- Стимулирующая – применяется при лечении первичных и вторичных иммунодефицитных состояний.
- Угнетающая (депрессивная) – используют при трансплантации органов и тканей с целью снижения реакции отторжения тканей.

- Комбинированная – в зависимости от стадии заболевания применяются иммуностимуляторы или иммунодепрессанты.
- Иммуноадаптация – это комплекс мероприятий, направленный на оптимизацию иммунных реакций у практически здоровых людей, но с высоким риском развития хронических заболеваний.

Иммунодепрессанты – это препараты разных фармакологических групп, которые подавляют реакцию организма в результате обратимого угнетения функций иммунокомпетентных клеток.

Классификация.

1. Малые иммунодепрессанты – нестероидные противовоспалительные средства.
2. Средние иммунодепрессанты – стероидные противовоспалительные средства.
3. Большие иммунодепрессанты – противоопухолевые средства.

Иммунодепрессанты угнетают синтез белков, нуклеиновых кислот и, следовательно, процессы клеточного деления. Препараты вышперечисленных групп имеют общие свойства:

- характерен “синдром отмены”;
- отсутствует избирательность иммунодепрессивного действия;
- характерен выраженный угнетающий эффект на функции других быстро пролиферирующих клеток крови, слизистых оболочек, половых клеток.

Показания к применению.

1. Заболевания соединительной ткани (коллагенозы);
2. хронический миокардит;
3. аутоиммунные заболевания крови;
4. цирроз печени;
5. рассеянный склероз;
6. псориаз;
7. трансплантация органов.

Противопоказания.

1. Угнетение функции кроветворения;
2. выраженная нефро- и гепатопатия.
2. острые инфекции;
3. беременность.

Иммуностимуляторы – это лекарственные средства, восстанавливающие функции клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

При лечении первичных иммунодефицитных состояний иммуностимуляторы играют второстепенную роль. И основное их применение при вторичных иммунодефицитных состояниях. Вторичные иммунодефицитные состояния обычно сопровождаются уменьшением количества Т и В лимфоцитов, изменением количества субпопуляций Т-лимфоцитов, уменьшением количества иммуноглобулинов разных классов, угнетением реакций неспецифического иммунитета.

Причины, которые приводят к возникновению вторичных иммунодефицитных состояний:

1. вирусная инфекция (грипп, корь, инфекционный гепатит);
2. бактериальные инфекции (холера, туберкулез);
3. грибковые заболевания (в основном вызванные грибами рода *Candida*);
4. опухоли лимфоретикулярной системы (лимфолейкоз, лимфосаркома);
5. состояние гипопроотеинемии, возникающие при нарушении обмена веществ, выраженной нефро – и гепатопатии;
6. применение ЛС, угнетающих лимфоидную ткань (иммунодепрессанты, антибиотики и антикоагулянты и др);
7. тяжелые травмы, включая оперативные вмешательства;
8. стрессовые воздействия, особенно длительно повторяющиеся;
9. тяжелые заболевания детей и стариков в связи с недостаточной активностью иммунной системы;
10. синдром хронической усталости, который характеризуется следующими признаками:
 - хроническое утомление, не проходящее после отдыха;
 - снижение работоспособности как умственной, так и физической;
 - периодические депрессии;
 - частые ОРВИ;
 - субфебрильная температура.

Классификация иммуностимуляторов.

1. **Препараты бактериального происхождения:**

- пирогенал;
 - продигиозан;
 - натрия нуклеинат.
2. **Препараты животного происхождения:**
- тималин;
 - Т-активин;
 - спленин.
3. **Препараты синтетического происхождения:**
- левамизол;
 - пентоксил;
 - метилурацил.
4. **Препараты растительного происхождения:**
- адаптогены (настойка женьшеня, экстракт элеутерококка);
 - препараты эхинацеи (иммунал, настойка эхинацеи);
 - кверцетин.
5. **Препараты интерферонов:**
- интерферон лейкоцитарный;
 - наферон;
 - интрон.

Выбор иммуностимулирующего средства.

- Предпочтительно использовать малотоксичные препараты;
- препараты должны быть предназначены для перорального приема;
- должны обладать “мягким” иммуностимулирующим действием;
- предпочтительно назначать препараты в интермитирующем режиме;
- доза и длительность лечения должны подбираться индивидуально;
- необходимо учитывать при назначении “феномен маятника”, т. е. в зависимости от дозы препараты могут оказывать иммуностимулирующее и иммунодепрессивное действие.

Критерии эффективности назначения иммуностимуляторов.

- Состояние больного;
- показанием клеточного звена иммунитета (количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций);
- показатели гуморального звена иммунитета (количество различных классов иммуноглобулинов);
- показатели неспецифического иммунитета.

Данные показатели должны рассматриваются в комплексе и обязательно в динамике у каждого больного.

Характеристика иммуностимуляторов.

Пирогенал. В основе механизма действия лежит способность повышать температуру тела за счет влияния на центральные звенья терморегуляции. Активизирует фагоцитоз, усиливает функции лейкоцитов и макрофагов, увеличивает выброс и продукцию эндогенного интерферона.

Пирогенал дозируется в минимальных пирогенных дозах - МПД. 1 МПД – это такая доза препарата, которая при внутривенном введении кроликам приводит к повышению температуры тела на 0,6 °С. На курс применяется 25-30 инъекций пирогенала. Первое введение приводит к повышению температуры тела, в последующем температура должна нормализоваться.

Показания.

1. Туберкулез;
2. хронические вялотекущие инфекции, особенно инфекции половых органов (в том числе лечение постгонорейных простатитов).

Побочные эффекты.

1. Повышение температуры тела;
2. озноб, рвота, головная боль;
3. боль в области поясницы.

Противопоказания.

1. Лихорадочные состояния;
2. подозрение на вирусную инфекцию.

Продигиозан. В настоящее время широкого применения не находит. Используется в экспериментальной фармакологии, является препаратом сравнения при введении в клинических испытаниях новых иммуностимуляторов.

Зимозан. Обладает иммуностимулирующим действием, а также стимулирует лимфо- и эритропоэз.

Используют для лечения опухолей после применения химио- и радиотерапии, а также до начала терапии за 10 дней. Уменьшает побочные эффекты противоопухолевых препаратов и эффекты от применения радиотерапии.

Натрия нуклеинат. Представляет собой дрожжевую РНК. Стимулирует клеточный иммунитет, за счет стимуляции функционального состояния лимфоцитов. Стимулирует синтез нуклеиновых кислот, адениловых и циклических нуклеотидов. Увеличивает синтез различных классов иммуноглобулинов, стимулирует фагоцитоз.

Препарат практически безвреден (можно применять при любых вторичных иммунодефицитных состояниях). Его нельзя комбинировать с антибиотиками, так как дрожжевая РНК, встраиваясь в геном микроорганизмов, повышает их антибиотикорезистентность. Натрия нуклеинат не изменяет нормальных показателей иммунитета.

Тималин. Представляет собой тимусные пептиды, выделенные из тимуса крупного рогатого скота.

Регулирует количество Т-лимфоцитов, за счет повышения количества цАМФ, усиливает процессы дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, нормализует дисбаланс между различными звеньями иммунитета.

Показания.

1. Осложненные перитониты;
2. послеоперационный период (способствует быстрому заживлению ран и уменьшает количество послеоперационных осложнений);
2. тяжелобольные (комбинированная терапия);
3. лечение опухолей (после применения иммунодепрессантов).

Побочные эффекты – частые аллергические реакции.

Спленин. В большей степени активизирует гуморальное звено иммунитета и усиливает процессы антителообразования. Повышает детоксицирующее действие и оказывает общестимулирующее действие на организм.

Левамизол. Способен имитировать действие тимусных пептидов. Эффект препарата более выражен на фоне значительного угнетения иммунитета. Высокие дозы могут вызвать иммунодепрессию. Особенно эффективен в комбинации с другими.

Показания к применению.

1. Аутоиммунные заболевания;
2. ревматоидный полиартрит;
2. хронические инфекционные заболевания;
3. лечение и профилактика вирусных инфекций.

Побочные эффекты.

1. Лейкопения;
2. гриппоподобный синдром: головная боль, нарушение сна, повышение температуры тела;
2. аллергические реакции, в основном проявляющиеся в виде кожных высыпаний;
3. изменение вкусовых ощущений и обонятельные галлюцинации.

Правила приема левамизола.

- Нельзя назначать с противоревматическими препаратами;
- необходимо исключить употребление спиртных напитков;
- не применяется у женщин в период кормления грудью.

Препараты эхинацеи. Стимулируют показатели неспецифического иммунитета – фагоцитарную активность нейтрофилов, усиливает синтез цитокинов, лизоцима и комплемента. Стимулирует лейкопоэз, особенно угнетенный цитостатиками. Стимулирует выброс эндогенного интерферона, поэтому имеется выраженное противовирусное действие. Угнетает процессы ПОЛ (перекисного окисления липидов), за счет антиоксидантного действия.

Показания к применению.

1. Профилактика и лечение бактериальной и вирусной инфекции верхних дыхательных путей;
2. вирусные инфекции;
3. комбинированная терапия при длительном лечении антибиотиками и химиопрепаратами.

Побочные эффекты.

Практически не выражены, очень редко возникают аллергические реакции.

Имунофармакологическая характеристика препаратов различных групп.

Препараты витаминов – аевит, аскорбиновая кислота – защищают клетки иммунной системы от разрушения.

Вобензин – разрушает иммунные комплексы в стенке сосудов.

Гепарин – является неспецифическим стимулятором иммунной системы, нормализует соотношение различных классов лимфоцитов.

Мефенамовая кислота – оказывает иммуномодулирующее действие.

Ноотропил – повышает количество Т- и В-лимфоцитов.

Глицерам (препарат солодки) – стимулирует кору надпочечников, обладает гипосенсибилизирующим и капилляроукрепляющим действием.

Лекция №24.

КИСЛОТЫ, ЩЕЛОЧИ, ПРЕПАРАТЫ ЩЕЛОЧНЫХ И ЩЕЛОЧНО-ЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ.

Для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма необходима биохимическая стабильность внутренней среды – гомеостаз, одним из основных звеньев которого является кислотно-основное равновесие (КОС). Изменение КОС приводит к ацидозу или алкалозу.

Классификация.

1. Кислоты:

- *неорганические:*
 - кислота хлористоводородная разведенная.
- *органические:*
 - кислота борная;
 - кислота салициловая;
 - кислота бензойная;
 - препараты аминокислот (глутаминовая, аспарагиновая, глицин, цистеин).

2. Щелочи:

- натрия гидрокарбонат;

- магния оксид;
- алюминия гидроокись;
- раствор аммиака.

3. *Препараты щелочных и щелочноземельных металлов:*

- *препараты натрия:*
 - натрия хлорид (изотонический и гипертонический растворы).
- *Препараты калия:*
 - калия хлорид;
 - аспаркам (панангин);
 - калия оротат.
- *препараты кальция:*
 - кальция хлорид;
 - кальция глюконат;
 - кальция глицерофосфат.
- *препараты магния:*
 - магния сульфат;
 - магне В₆.

Кислоты.

Фармакологические свойства.

1. Регулируют кислотно-щелочное равновесие в организме;
2. оказывают противомикробное действие, которое зависит от:
 - степени диссоциации;
 - свойств аниона;
 - растворимости в липидах;
 - кислотности среды;
 - особенностей субстрата, с которым взаимодействует кислота;
 - температуры тела.
3. участвуют в процессе переваривания пищи.
4. противовоспалительный эффект.

Кислота хлористоводородная разведенная (3%, 8%) – применяют внутрь, связывается с компонентами пищи, нейтрализуется слюной и частично содержимым двенадцатиперстной кишки. В желудке повышает концентрацию ионов водорода, способствует образованию пепсина; денатурирует белки, что облегчает их ферментативное расщепление. Предупреждает развитие брожения в желудке, способствует транспорту железа, стимулирует образование гастрина. Применяют при ахилии, гипоацидных гастритах и гипохромной анемии.

Кислота борная – липидорастворима, хорошо проникает через слизистые оболочки, а также в микробные клетки. Обладает вяжущим, противовоспалительным, антибактериальным и противомикозным эффектами.

Кислота салициловая – имеет кератопластическое и кератометическое действие, обладает противовоспалительным и противомикробным эффектами. Входит в состав дезодорантов, мозольных пластырей и других антисептических препаратов.

Препараты аминокислот являются строительным материалом для синтеза белков, ферментов, пептидных гормонов и др.

Глутаминовая и аспарагиновая играют нейромедиаторную роль; глицин применяют для лечения алкоголизма и депрессий; цистеин используют в качестве антиоксиданта.

Щелочи.

К этой группе препаратов относят оксиды, соли, имеющие щелочные свойства.

Натрия гидрокарбонат – применяют местно для полосканий и спринцеваний.

При приеме внутрь обладает антацидным и отхаркивающим свойствами. В случае ацидоза этот препарат вводят внутривенно.

Магния оксид – применяют в качестве антацидного средства, по сравнению с натрия гидрокарбонатом при приеме внутрь не образуется углекислый газ, это не вызывает вторичной гиперсекреции соляной кислоты в желудке.

Раствор аммиака используют как антисептик для обработки рук хирурга, при вдыхании раздражает окончания чувствительных нервов, что приводит к стимуляции центров продолговатого мозга и, следовательно, применяют при обмороках для стимуляции дыхания. Основное действие препаратов солей щелочных и щелочноземельных металлов осмотическое, биологические жидкости имеют значительное количество солей, и поэтому применение их в больших количествах небезопасно.

Натрия хлорид имеет слабое противомикробное действие при местном применении. Гипертонический раствор (10%) применяют для удаления из ран экссудата. Препарат способствует образованию грануляций и заживлению ран. Внутривенное введение изотонического раствора (0,9%) натрия хлорида применяют в случае кишечных, легочных и маточных кровотечений. При ректальном введении раздражает рецепторы слизистой оболочки прямой кишки, что позволяет использовать его как слабое слабительное средство. При применении изотонического раствора для компенсации потери жидкости и коррекции водно-солевого баланса эффект непродолжителен из-за способности препарата быстро поступать в интерстициальное и межклеточное пространство. Натрия хлорид противопоказан при циркуляторных нарушениях, которые угрожают отеком мозга, легких и нарушением функции почек.

Калий является внутриклеточным ионом, поддерживает поляризацию клеточных мембран, активирует ферменты синтеза АТФ, гликогена, сократительных белков, способствует стимуляции коры надпочечников и выделению адреналина.

Применяют препараты калия при лечении гипокалиемии и гипокалигистии, которые возникают в результате:

- диареи и рвоты;
- назначении сердечных гликозидов, минералокортикоидов, слабительных средств, диуретиков;
- аритмии и ИБС.

Калия оротат имеет анаболическое действие.

Побочные эффекты препаратов калия.

- Раздражающее действие на слизистые оболочки ЖКТ;
- диспепсия (при приеме внутрь необходимо принимать после еды и запивать киселем);
- мышечные фибрилляции;
- снижение АД;
- парестезии, судороги.

Магний является активатором большинства энергозависимых реакций, участвует в углеводном и фосфорном обменах. Активирует мембранную АТФ-азу. При гипомагниемии снижается тонус поперечно-полосатых мышц, возникают аритмии (экстрасистолия и даже фибрилляции желудочков). Магний способствует выделению поратгормона, принимает участие в регуляции высвобождения медиаторов в ЦНС и периферических тканях. Недостаток магния приводит к снижению эластичности эритроцитов, это осложняет их прохождение по капиллярам и вызывает анемию, нарушаются процессы микроциркуляции. Является антагонистом кальция.

Фармакодинамика препаратов магния.

Эффекты:

- кардиопротекторный;
- гиполипидемический;
- противосудорожный;
- антигипертензивный;
- спазмолитический;
- токолитический.

Кальций принимает участие во многих физиологических процессах – активирует высвобождение медиаторов, гормонов. Выполняет функции водителей ритма сердца, желудка и т.д. Кальций в виде фосфорно-кальциевых солей является основой скелета, входит в состав гидроксиапатита твердых тканей зуба.

Препараты кальция обладают противоаллергическим действием эксудативных реакций и уменьшением проницаемости сосудов; регулируют секрецию паратгормона и кальцитонина; участвуют в свертывании крови.

Показания к применению препаратов кальция.

1. Воспалительные процессы;
2. аллергические реакции;
3. отеки, возникающие при капиллярных кровотечениях;
4. геморрагии;
5. гипофункции паращитовидной железы;
6. рахит и остеопороз;
7. переломы кости;
8. кариес;
9. стимуляция родов.

Противопоказаны препараты кальция при склонности к тромбозу, атеросклерозе и гиперкальциемии.

Лекция №25.

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА.

Лекарственные средства, обладающие противомикробным действием подразделяются на 2 группы:
 1 – не обладающие избирательностью противомикробного действия, они губительно влияют на большинство микроорганизмов (антисептики и дезинфицирующие лекарственные средства).
 2 – противомикробные лекарственные средства избирательного действия (химиотерапевтические средства).

Антисептики и дезинфицирующие средства – группа ЛС, которые способны задерживать рост, развитие или вызывать гибель микроорганизмов в окружающей больного среде или на поверхности его тела.

Антисептики – (anti- против; septicus – гнилостный). Это группа лекарственных средств, которые применяются с целью устранения патогенных микробов в ране (кожа, слизистые оболочки) в ЖКТ и мочевыводящих путях. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие в зависимости от концентрации.

Дезинфицирующие лекарственные средства – служат для обеззараживания медицинского инструментария, посуды, помещений, аппаратуры и т.д. Дезинфекция – это комплекс мероприятий, направленный на предупреждение попадания инфекции в рану, в организм в целом или для предупреждения распространения инфекции.

Провести резкую границу между антисептиками и дезинфицирующими средствами не всегда возможно, т.к. многие вещества в низких концентрациях используют как антисептики, а в более высоких – для дезинфекции.

Требования, предъявляемые к антисептикам и дезинфицирующим ЛС.

- Должны обладать широким спектром действия;
- должны иметь малый латентный период действия;

- должны обладать высокой активностью;
- должны быть химически стойкими;
- доступность и дешевизна;
- отсутствие местного раздражающего или аллергизирующего действия на ткани;
- минимальная всасываемость с места их нанесения;
- низкая токсичность.
-

Классификация по химическому строению.

1. Неорганические соединения:

- *галогены и галогенсодержащие соединения*
 - Хлорамин В;
 - Хлоргексина биглюконат;
 - Раствор йода спиртовой;
 - Йоддицирин.
- *Окислители*
 - Калия перманганат;
 - Перекись водорода.
- *Кислоты и щелочи*
 - Кислота борная;
 - Раствор аммиака.
- *Соли тяжелых металлов*
 - Цинка сульфат;
 - Меди сульфат;
 - Серебра нитрат.

2. Органические соединения.

- **Соединения ароматического ряда:**
 - *Группа фенола*
 - Фенол;
 - Деготь березовый;
 - Ихтиол.
 - *Производные нитрофурана*
 - Фурациллин
 - *Красители*
 - Бриллиановый зеленый;
 - Этакридина лакта.
- **Соединения алифатического ряда:**
 - *Альдегиды*
 - Формальдегид
 - *Спирты*
 - Спирт этиловый
 - *Детергенты (ПАВ)*
 - Этоний;
 - Церигель.

Фармакодинамика.

Антисептики и дезинфицирующие ЛС могут оказывать как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Активность препарата зависит от многих факторов:

- от чувствительности возбудителя;
- от концентрации препарата;
- от времени экспозиции;
- от наличия белков в среде.

Как правило, повышение концентрации повышает и противомикробную активность, однако исключение составляет этиловый спирт – повышение концентрации спирта до 70% увеличивает противомикробную активность, но дальнейшее увеличение концентрации при наличии белков наоборот снижает активность – это объясняется быстрой коагуляцией белков, образованием защитной пленки, которая предупреждает проникновению спирта в глубокие слои кожи, где могут находиться микроорганизмы.

Увеличение времени экспозиции повышает противомикробную активность – так сулема (ртути дихлорид) в 40 раз активнее при экспозиции 30 мин., чем в 2,5 минуты.

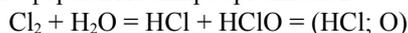
Повышение температуры на 10⁰С приводит к повышению активности фенола в 7 раз, сулемы – в 3 раза. Наличие белков снижает активность ЛС данной группы. Так, сыворотка человека угнетает активность фенола на 10%, а сулемы на 90%, т.к. происходит процесс связывания препаратов с белками.

Детергенты (мыла) – механизм противомикробного действия связан с их способностью снижать поверхностное натяжение на границе водной и жировой фаз. В результате этого, нарушается структура и проницаемость оболочки микроорганизмов, а также осмотическое равновесие, азотный и фосфорный обмен, блокируются окислительные и активируются протеолитические ферменты, происходит лизис и гибель бактериальной клетки. Широкое применение в медицинской практике, как антисептические Л.С. имеют катионные детергенты – церигель, рокал. Церигель состоит из цетилперидиния хлорида, поливинилбутираля и этилового спирта. При нанесении на кожу церигель образует пленку. Противомикробную активность препарата используют для обработки рук медицинского персонала перед хирургическими операциями. Катионные детергенты достаточно эффективны по отношению к вегетативным формам микроорганизмов как грамположительных, так и грамотрицательных. Анионные детергенты влияют лишь на грамположительные микроорганизмы (зеленое мыло, мыльный спирт). Из амфотерных детергентов используют амфолан.

Производные нитрофурана – им присущ широкий спектр действия, чувствительны грамотрицательные и грамположительные штаммы, а также простейшие. Препараты – фурацилин, фурапласт, лифузол. Механизм действия связан с восстановлением нитрогруппы до аминогруппы. Как акцепторы водорода нитрофураны конкурируют с акцепторами водорода микробной клетки. В результате образуются активные метаболиты, которые угнетают активность ферментов и нарушают функционирование дыхательной электронтранспортной цепи микробной клетки. Также отмечается необратимое нарушение структуры ДНК (разрыв спиралей), что приводит к угнетению роста, размножения и гибели микробов.

Группа фенола – противомикробная активность фенола является эталоном для определения активности других противомикробных средств. Разведение (1:400 – 1:800) действует бактериостатически – нарушает проницаемость оболочки микробной клетки, блокирует активность дегидрогеназ. В концентрации 1%-5% действует бактерицидно, т.к. вызывает денатурацию белка цитоплазмы микроорганизмов имеют широкий спектр действия, но не влияет на споры и вирусы.

Галогенсодержащие соединения – представлены препаратами, содержащими хлор и йод. Механизм бактерицидного действия хлора связан с его взаимодействием с белками цитоплазмы микроорганизмов. В молекуле белка хлор замещает атом водорода, который связан с атомом азота, что приводит к нарушению образования водородных связей в результате чего нарушается вторичная структура белка. Кроме того, при взаимодействии хлора с водой освобождается атомарный кислород, который окисляет жизненно важные ферменты микроорганизмов.



Препараты йода, которые содержат свободный йод, а также частично органические соединения йода используют как активные антисептические средства. Механизм противомикробного действия заключается в денатурации белка в результате взаимодействия йода с нитрогруппами белковых молекул. Отмечается фунгицидное действие, оказывает местное раздражающее действие и отвлекающее действие. Препараты: раствор йода спиртовой, йоддицерин, йодовидон. В зависимости от лекарственной формы применяют при ожогах, ранах, изъязвления кожи, обморожениях, парапроктитах, при гинекологических заболеваниях.

Соединения металлов – их механизм действия с блокированием сульфгидрильных, карбоксильных и аминогрупп ферментов и белков микроорганизмов. Ионы металлов, которые образуются при диссоциации солей, взаимодействуя с данными функционально активными группами биосубстратов, вызывают их денатурацию. Образующиеся при этом альбуминаты могут быть плотными и рыхлыми. В первом случае – образуется пленка, ткань уплотняется и уменьшается воспалительный процесс. Это типично для вяжущего действия. При более глубоком проникновении вещества в ткани происходит раздражение клеток и нервных окончаний, а крайним проявлением является прижигающее действие солей металлов. По растворимости альбуминатов в биологических средах металлы могут быть расположены в следующий ряд: Pb, ... Al, Zn, Cu, Ag, ... Hg. В такой же последовательности нарастает и противомикробная активность. В качестве антисептиков наибольший интерес представляют соли металлов в правой части ряда.

Окислители – перекись водорода и перманганат калия обладают антисептическим и дезодорирующим действием. Принцип действия обоих препаратов заключается в освобождении кислорода.

1) $\text{H}_2\text{O}_2 = 2\text{H} + \text{O}_2$ (образуется молекулярный кислород);

2) $2\text{KMnO}_4 + \text{H}_2\text{O} = 2\text{KOH} + 2\text{MnO}_2 + 3\text{O}_2$ (образуется атомарный кислород).

Противомикробная активность молекулярного кислорода значительно ниже, чем у атомарного, поэтому H_2O_2 используют главным образом для механического очищения ран, т.к. образуется пена и пузырьки. Применяются для обработки слизистых оболочек и ожоговых поверхностей.

$KMnO_4$ наряду с противомикробной активностью обладает дезодорирующим и вяжущим действием за счет образования оксида марганца. Препарат применяют для полосканий, спринцеваний, орошения ран, обработки ожоговых поверхностей, промывания желудка.

Альдегиды и спирты – представлены этиловым спиртом и формальдегидом. Оба препарата вызывают денатурацию белка, дегидратацию ткани, уплотнение ткани, сужение выводящих протоков потовых и сальных желез, что усложняет проникновение этанола в глубокие слои кожи и предупреждает гибель там микробов. Для антимикробного действия применяют 70% спирт этиловый, а для дубления кожи – 90%.

Формальдегид используют для обработки кожи при потливости как дезинфицирующее средство.

Кислоты и щелочи – вызывают денатурацию белков микроорганизмов. Проходят через клеточные оболочки в недиссоциированном виде, а их диссоциация проходит внутри микробной клетки, где они вызывают денатурацию белковых компонентов.

Красители – действуют преимущественно на гноеродные грамположительные кокки и грибы (*Candida*). Катионы красителей вытесняют протон водорода из биологически активных соединений микроорганизмов и образуют труднодиссоциируемые комплексы с карбоксильными группами аминокислот, исключая их из обменных процессов.

Бриллиантовый зелёный – эффективно подавляет возбудитель дифтерии, в присутствии органических соединений феноловых кислот, активность снижается. Используют для обработки гнойных ран, при поражении кожи, блефарите.

Этакритида лактат – эффективен при стрептококковой инфекции, в присутствии органических соединений не снижается феноловый коэффициент. Используют для промывания полостей, в виде тампонов, в глазных каплях, при заболеваниях кожи.

Метиленовый синий – оказывает противомикробное и противогрибковое действие. Является акцептором и донатором протона водорода. Переводит гемоглобин в метгемоглобин, который активно соединяется с цианидами, в связи с чем применяют как средство первой помощи при отравлениях цианистыми соединениями.

Фитонциды и эфирные масла (эфирное масло мяты, настойка календулы, хлорофиллипт) – применяют для орошения горла и носоглотки. Ментол обладает раздражающим действием.

Лекция № 26.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. АНТИБИОТИКИ.

Химиотерапевтические средства – это лекарственные средства, которые применяются для уничтожения микробов и паразитов в тканях и органах человека.

Требования, предъявляемые к химиотерапевтическим средствам:

- низкая токсичность для больного;
- хорошее проникновение в очаг инфекции;
- большая продолжительность действие;
- не должны вызывать токсико – аллергических реакций;
- не должны вызывать явлений суперинфекции или дисбактериоза;
- большая широта химиотерапевтического действия – это интервал между бактериоцидной или бактериостатической концентрацией и той, которая вызывает токсические эффекты у человека.

Основные принципы химиотерапии.

- Химиотерапевтические средства назначаются только тогда, когда нельзя без них обойтись;
- при выборе химиотерапевтического средства необходимо исходить из чувствительности к нему возбудителя заболевания;
- лекарственную форму, дозу и кратность назначения препарата подбирают с целью максимально быстрого достижения терапевтической концентрации препарата в крови и очаге септического воспаления;
- продолжительность лечения должна быть до очевидного выздоровления плюс три дня, но не более 10 - 14 дней;

- контроль за лечением следует проводить, в т.ч. с помощью лабораторных (микробиологических) методов исследования;
- необходимо учитывать возможность нежелательного действия химиотерапевтических средств на организм человека, в том числе на плод у беременных, а также на новорожденных и при кормлении детей грудью;
- осуществлять рациональное комбинирование химиотерапевтических средств;
- при проведении химиотерапии у детей следует учитывать их анатомо-физиологические особенности;
- своевременно принимать меры по устранению или ослаблению побочных реакций химиотерапевтических средств;
- профилактическая химиотерапия должна проводиться кратковременно (не более 2-3 суток).

Комбинированная химиотерапия проводится с целью:

1. отсрочить развитие резистентности микроорганизмов к препарату, особенно при хронических инфекциях (например, при туберкулезе);
2. для уменьшения тяжести и частоты развития побочных реакций;
3. для расширения спектра химиотерапевтической активности:
 - при смешанных инфекциях;
 - при необходимости начала лечения до установления точного лабораторного диагноза.

Комбинировать химиотерапевтические препараты необходимо следующим образом:

1. Бактерицидные + бактерицидные.
2. Бактериостатические + бактериостатические.

Классификация химиотерапевтических средств.

1. Антибиотики;
2. сульфаниламидные препараты;
2. производные нитрофурана, оксихинолина, хинолона;
3. противотуберкулезные средства;
4. противопротозойные средства;
5. противогрибковые средства;
6. противоглистныe средства;
7. противовирусные средства;
8. противосифилитические средства.

Антибиотики.

Это вещества преимущественно микробного происхождения, полусинтетические или синтетические аналоги, которые избирательно подавляют чувствительных к ним микроорганизмов.

Классификация антибиотиков.

По химическому строению.

1. β – лактамные антибиотики:
 - пенициллины;
 - цефалоспорины;
 - монобактамы;
 - карбапенемы.

аминогликозиды;
тетрациклины;
макролиды;
полимиксины;
рифампицины;
полиены;
линкосамиды;
гликопептиды;
хлорамфениколы.

По механизму действия.

1. Специфические ингибиторы биосинтеза клеточной стенки микроорганизмов:

- пенициллины;
- цефалоспорины;
- карбапенемы;
- гликопептиды;
- монобактамы.

2. **Антибиотики, нарушающие структуру и функции клеточных мембран микроорганизмов:**
 - полимиксины;
 - полиены.
3. **Антибиотики, подавляющие синтез белка на уровне рибосом микроорганизмов:**
 - макролиды;
 - аминогликозиды;
 - тетрациклины;
 - хлорамфениколы;
 - линкосамиды.
4. **Ингибиторы синтеза РНК на уровне РНК – полимеразы:**
 - рифампицины.

По типу действия на микроорганизм.

1. **Бактерицидные антибиотики:**
 - пенициллины;
 - цефалоспорины;
 - аминогликозиды;
 - рифампицины;
 - гликопептиды;
 - полимиксины;
 - полиены;
 - карбапенемы;
 - монобактамы.
2. **Бактериостатические антибиотики:**
 - тетрациклины;
 - макролиды;
 - левомицетины;
 - линкосамиды;
 - хлорамфениколы.

Основные принципы применения антибиотиков.

1. Точно поставленный диагноз в плане:
 - выяснения локализации очага инфекции;
 - установления типа возбудителя;
 - прогнозирования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.
2. Выбор оптимальной дозы, кратности и пути введения антибиотика.
3. Выбор оптимального препарата с учетом:
 - особенностей фармакокинетики;
 - особенностей состояния и возраста больного;
 - специфичности антибактериального эффекта (предпочтительнее антибиотики с узким спектром действия).
4. Установление необходимой продолжительности курса лечения с учетом:
 - динамики, клинических симптомов инфекционного заболевания;
 - результатов бактериологических исследований эффективности лечения.
5. Эффективность лечения следует оценивать в течение первых 3-4 дней, применения препарата.
6. При отсутствии лечебного эффекта следует решить следующие вопросы:
 - есть ли у больного бактериальная инфекция;
 - правильно ли выбран препарат;
 - нет ли у больного суперинфекции;
 - нет ли аллергической реакции на данный антибиотик;
 - нет ли у больного абсцесса.

Основные антибиотики или антибиотики выбора – это те антибиотики, которые наиболее эффективны и безопасны при данной инфекции.

Антибиотики резерва или резервные антибиотики – это антибиотики, которые применяют в случаях, когда основные антибиотики неэффективны или вызывают тяжелые побочные эффекты.

Профилактика развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

1. Использование максимальных доз антибиотиков, предпочтительно парентерально и до полного выздоровления;
2. периодическая замена широко применяемых антибиотиков на новые или резервные;
3. рациональное комбинирование антибиотиков различных химических групп;
4. нельзя назначать антибиотики поочередно с перекрестной устойчивостью;

5. чаще использовать в лечении больных антибиотики с узким спектром противомикробного действия;
6. избегать назначения антибиотиков, используемых в ветеринарии, а также препаратов, применяемых в промышленном производстве птицы и говядины.

Побочные эффекты антибиотиков.

1. Аллергические реакции:

- зуд;
- крапивница;
- ринит;
- конъюнктивит;
- отек Квинке;
- анафилактический шок.

2. Токсические действия:

на кровь:

- апластическая анемия;
- нейтропения;
- агранулоцитоз;
- нарушение свертываемости крови.

на органы:

- гепатотоксичность;
- нефротоксичность;
- нейротоксичность;
- действие на органы ЖКТ.

3. Суперинфекция (дисбактериоз) – это подавление антибиотиками сапрофитной флоры ЖКТ, в результате чего происходит размножение патогенной флоры, нечувствительной к данному антибиотику.

При пероральном применении антибиотиков в течение 3-4 дней назначаются противогрибковые препараты.

По химическому строению выделяют следующие группы антибиотиков.

β-лактамы антибиотики.

К этой группе антибиотиков относятся:

- пенициллины;
- цефалоспорины;
- монобактамы;
- карбапенемы.

β-лактамы антибиотики – это вещества, которые содержат в своей структуре четырехчленное кольцо с внутренней амидной (β-лактамой) связью.

Механизм действия.

β-лактамы взаимодействуют с ферментами, которые участвуют в процессе синтеза муреина (карбоксипептидаза, транспептидаза), вызывают их ацетилирование, в результате чего наступает необратимый блок синтеза и нарушается образование микробной стенки, что ведет к гибели микроорганизма.

Пенициллины – это группа антибиотиков, которые являются производными 6-аминопенициллановой кислоты.

Классификация пенициллинов.

1. Природные пенициллины:

- *короткого действия:*
 - бензилпенициллина натриевая соль;
 - бензилпенициллина калиевая соль;
 - бензилпенициллина новокаиновая соль.
- *длительного действия:*
 - бициллин – 1;
 - бициллин – 5.

2. Антистафилококковые пенициллины:

- оксациллин.

3. Аминопенициллины (с расширенным спектром действия):

- ампициллин;
- амоксициллин.

4. Антисинегнойные:

- карбенициллин.

Спектр действия.

Стафило-, стрепто-, менингококки, спирохеты, палочки дифтерии и сибирской язвы. В отношении стафилококков наиболее активен оксациллин. Препараты с расширенным спектром действия влияют на грамотрицательные бактерии: кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы и протей. Спектр действия антисинегнойных пенициллинов сходен с предыдущей группой, но они мало активны в отношении грамположительных кокков (стафило- и стрептококков). В основном они эффективны в отношении неспорообразующих анаэробов.

Показания к применению.

1. Инфекции верхних дыхательных путей
2. инфекции нижних дыхательных путей;
3. стрептококковые инфекции: пневмония, тонзило-фарингит, скорлотина, септический эндокардит;
4. менингит;
5. круглогодичная профилактика ревматизма;
6. сифилис.

Побочные эффекты.

1. Аллергические реакции: сыпь, эозинофилия, анафилактический шок;
2. раздражающее действие в месте введения;
3. нейротоксичность (вплоть до появления судорог, чаще у детей);
4. эндотоксический шок.

Резистентность к пенициллинам.

Проблема резистентности является основной при лечении антибиотиками. В основе формирования резистентности микроорганизмов к β-лактамам антибиотикам лежит способность

микроорганизмов продуцировать β -лактамазы - ферменты, которые разрушают антибиотики. Для предупреждения возникновения резистентности пенициллины комбинируют с ингибиторами β -лактамаз (клавулановая кислота - Сульбактам). Клавулановая кислота не обладает антибактериальным действием, но в комбинации с пенициллином предупреждает возникновение резистентности микроорганизмов. Существует комбинированный препарат ампициллина с клавулановой кислотой – амоксиклав.

Цефалоспорины – группа антибиотиков, производные 7-аминоцефалоспороновой кислоты.

Классификация цефалоспоринов.

1. Препараты 1-го поколения:
- цефазолин;
цефалексин.

2. Препараты 2-го поколения:
- цефаклор;
- цефуроксим.

3. Препараты 3-го поколения:
- цефтриаксон;
- цефоперазон;
- цефотаксим.

Спектр действия.

Препараты 1-го поколения: подобны пенициллинам и действуют преимущественно на грамположительную флору. Препараты 2-го поколения эффективны в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры. Препараты 3-го поколения оказывают преимущественное действие на грамотрицательную флору.

Показания к применению.

1. Инфекции верхних дыхательных путей;
2. инфекции мочевыводящих путей;
2. инфекции желчевыводящих путей;
3. заболевания кожи и суставов;
4. профилактика послеоперационных осложнений.

Побочные эффекты.

1. Аллергические реакции (в сравнении с пенициллинами возникают реже, но возможно перекрестная аллергия);
2. нефротоксичность (особенно выражена у препаратов 1-го поколения).
3. гематологические реакции (лейкопения, эозинофилия);
4. дисбактериоз и суперинфекция (выражены у препаратов 2-го и 3-го поколений);
5. местные реакции (флебиты при внутривенном введении).

Противопоказания.

1. Индивидуальная непереносимость;
2. ранние сроки беременности;
3. нарушение функции почек.

Карбапенемы. Отличаются более высокой устойчивостью к воздействию микробных β -лактамаз и способностью самостоятельно ингибировать β -лактамазы, продуцируемые некоторыми микроорганизмами. Представитель класса карбапенемов – препарат – имипенем (тиенам). Применяют при инфекциях, вызванных устойчивыми к пенициллинам и цефалоспорином грамположительными микроорганизмами.

Побочное действие.

1. Аллергические реакции;
2. диспептические расстройства;
3. нейротоксичность.

Макролиды.

Это группа антибиотиков, которые имеют в своей структуре макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами. Препараты: эритромицин, олеандомицин.

Механизм действия.

Угнетают синтез белков на уровне рибосом за счет блокады участка большой субъединицы, подавляют транслокацию, нарушая доступ т-РНК к и-РНК.

Спектр действия.

Узкий, в основном к препаратам этой группы чувствительна грамположительная флора.

Показания к применению.

1. Инфекции верхних дыхательных путей (тонзилло – фарингит, ОТИТ);
2. инфекции нижних дыхательных путей;
3. дифтерия;
4. скарлатина.

Побочные эффекты.

Диспепсические расстройства и аллергические реакции.

В последнее время синтезированы и успешно применяются так называемые «новые» макролиды: – *азитромицин (сумамед)* – по химическому строению представляет собой азалид, содержащий 15-ти членное кольцо. Азитромицин имеет более широкий спектр действия, действует бактерицидно на микроорганизмы, и как следствие являются препаратами выбора у детей, беременных женщин и кормящих матерей.

Аминогликозиды – антибиотики, эфироподобные соединения производного циклогексана с аминасахарами.

Классификация аминогликозидов.

1. Препараты 1-го поколения:

- стрептомицин;
- неомицин;
- канамицин;
- мономицин.

2. Препараты 2-го поколения:

- гентамицин;
- сизомицин.

3. Препараты 3-го поколения:

- амикацин.

Механизм действия.

Нарушают рибосомальный синтез белка за счет необратимого связывания с малой субъединицей. Искожают рибосомальный синтез белка, образуют аномальные белки, что приводит к гибели микроорганизмов.

Спектр действия.

Широкий: грамположительные кокки, грамотрицательные кокки – умеренно чувствительны, а также чувствительна преимущественно грамотрицательная флора – кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактерии, микобактерии туберкулеза.

Показания к применению.

1. Инфекции, вызванные грамотрицательной флорой;
2. синегнойная инфекция (препараты 2- и 3-го поколения);
3. туберкулез (препараты 1-го поколения – стрептомицин, канамицин);
4. чума, бруцеллез (стрептомицин), в качестве добавки к мазям используется неомицин;
5. местно, в качестве добавки к мазям, содержащим СПВС (Неомицин).

Побочные эффекты.

1. Ототоксичность (вплоть до необратимой потери слуха);
2. нефротоксичность;
3. нервно-мышечная блокада (в связи, с чем аминогликозиды нельзя комбинировать с миорелаксантами);
4. угнетение функций костного мозга.

Противопоказания.

1. Неврит слухового нерва;
2. тяжелые заболевания почек;
3. беременность.

Тетрациклины.

Группа антибиотиков, производные нафтацена, содержащая в своей структуре четыре конденсированных шестичленных цикла.

Классификация тетрациклинов.

1. **Природные:**
 - тетрациклин;
 - окситетрациклин.
2. **Полусинтетические:**
 - метациклин;
 - доксициклин (вибрациклин).

Механизм действия.

Препараты обратимо связываются с малой субъединицей рибосом и нарушают синтез белка, угнетают ферментативные системы за счет образования хелатных соединений с ионами двух валентных металлов – магния, кальция, железа.

Спектр действия.

Широкий: грамположительные кокки (наиболее чувствителен пневмококк); грамположительные бактерии – возбудитель сибирской язвы; грамотрицательные кокки – гонококки; грамотрицательные бактерии – холерный вибрион, возбудитель туляремии, чумы; анаэробы-клостридии, фузобактерии.

Показания к применению.

1. Инфекции нижних дыхательных путей;
2. инфекции мочевыводящих путей;
3. инфекции желчевыводящих путей;
4. сифилис;
5. хламидийная и микоплазменные инфекции половых путей;
6. лечение угрей (кроме противомикробного действия тетрациклины угнетают функции сальных желез);
7. особо опасные инфекции – чума, лептоспироз, бруцеллез, туляремия;
8. амебиаз.

Побочные эффекты.

1. Аллергические реакции;
2. усиление катаболических процессов (за счет угнетения синтеза белка);
3. диспепсические расстройства;
4. дисбактериоз и суперинфекция (включая оральный и другие виды кандидозов);
2. нарушение образования костной и зубной ткани;
3. фотодерматит;
4. гепатотоксичность;
5. нефротоксичность;
6. синдром псевдоопухли мозга.

Взаимодействие тетрациклинов.

Синергизм с макролидами и линкосамидами; антагонизм при взаимодействии с ионами кальция, магния, антацидными средствами, содержащими алюминий, так как тетрациклины образуют с ними нерастворимые хелатные соединения.

Линкосамиды.

Антибиотики по химическому строению сходны с макролидами, являются производными пиранозида.

Препарат: линкомицин.

Спектр действия.

Грамположительные кокки, неспорообразующие анаэробы.

Показания к применению.

1. Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс, эмпиема);
2. инфекции кожи, мягких тканей и суставов;
3. сепсис.

Побочные эффекты.

1. Диспепсические расстройства;
2. аллергические реакции;
3. лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Хлорамфениколы.

Группа антибиотиков, являющихся производными нитрофенилпропандиола (препараты с наиболее широким спектром действия).

Препарат: левомецетин.

Механизм действия.

Нарушает рибосомальный синтез белка, за счет образования обратимой связи с малой субединицей рибосом.

Показания к применению.

1. Менингит, абсцессы мозга (в сочетании с пенициллинами);
2. брюшной тиф;
3. риккетсиозы;
4. внутриглазные инфекции.

Побочные эффекты.

1. Гематотоксичность:
 - обратимая – тромбоцитопения, гипопластическая анемия;
 - необратимая – апластическая анемия, которая может проявиться через 6-8 недель после отмены препарата;
2. «серый синдром» (проявляется чаще у новорожденных), связан с угнетением тканевого дыхания, что приводит к коллаптоидному состоянию и сердечной недостаточности;
3. высокая гепато - и нейротоксичность;
4. дисбактериоз.

Полимиксины.

Группа антибиотиков полипептидной структуры.

Препараты: полимиксин В, полимиксин М.

Механизм действия.

Повышают проницаемость цитоплазматических мембран грамотрицательных микроорганизмов.

Показания к применению.

1. Полимиксин В: синегнойная инфекция, которая устойчива к пенициллинам, цефалоспорином и аминогликозидам.
2. Полимиксин М: кишечные инфекции – шигеллез, сальмонеллез, ишерихиоз; местно при гнойной инфекции.

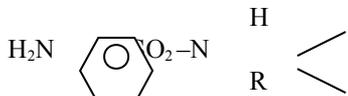
Побочные эффекты.

1. Выраженная нефротоксичность;
2. нейротоксичность;
3. нервно-мышечная блокада;
4. гематотоксичность (тромбоцитопения);
5. гиперкальциемия, гипокалиемия.

Лекция №28.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ.

Сульфаниламидные препараты (САА) – синтетические химиотерапевтические средства, которые являются производными сульфаниламида или амида сульфоновой кислоты.



Свободная аминогруппа в паразолии практически не замещается, т.к. снижается противомикробная активность.

Первый полученный препарат: красный стрептоцид (1935г).

Общие свойства САА:

- Сульфаниламидное ядро;
- механизм действия;
- спектр антибактериального действия.

Классификация САА.

1. **Препараты резорбтивного (системного) действия**, которые хорошо всасываются в кишечнике, создают высокие концентрации в крови и других тканях:

- средства короткого действия, имеющие $t_{1/2}$ меньше 10 часов, применяются 3-4 раза в сутки, а иногда даже 4-6 раз в сутки в количестве 4-6 г/сутки:

- сульфадимезин;
- этазол;
- норсульфазол;
- уросульфан.

- средства средней продолжительности действия, у которых $t_{1/2} = 10 - 24$ часа:

- сульфазин;
- сульфаметоксазол.

- средства длительного действия с $t_{1/2} = 24 - 28$ часов:

- сульфадиметоксин;
- сульфапиридазин;
- сульфамонометоксин.

- средства сверхдлительного действия с $t_{1/2}$ более 48 часов:

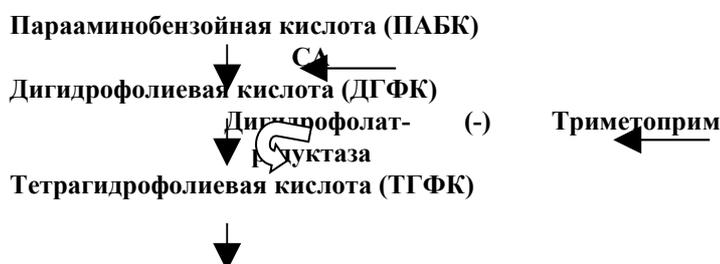
- сульфален.

2. **Препараты кишечного действия**, которые медленно и не полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, их используют для лечения кишечных инфекций ($t_{1/2} < 10$ часов).

- фталазол;
- сульгин;
- фтазин;

3. **Средства местного применения** (хорошо растворяются в воде и используются местно в глазных каплях для профилактики и лечения гонорейного поражения глаз у новорождённых, а также для лечения конъюнктивита, блефарита, язв роговицы и других патологий глаз).

Механизм антимикробного действия САА.



Пурины и пиримидины

ДНК и РНК

Механизм основан на структурном сходстве с ПАБК, которая необходима для синтеза ДГФК. Сульфаниламиды конкурентно вытесняют фолиевую кислоту из процесса синтеза и не могут выполнять функцию ПАБК. В результате нарушается синтез ТГФК, что приводит к угнетению синтеза нуклеиновых кислот микроорганизмов и проявляется это, в конечном итоге, в задержке роста и развития микробов, т.е. бактериостатическом действии.

Условия, необходимые для проявления антибактериального действия САА:

- микроорганизмы могут использовать САА вместо ПАБК в том случае, если концентрация препарата в тканях в 2000-5000 раз превышает концентрацию ПАБК;
- в присутствии гноя, крови и продуктов распада тканей эффективность сульфаниамида резко снижается из-за высокой концентрации в этих продуктах ПАБК;
- САА оказывают antimicrobial действие лишь в отношении тех микроорганизмов, которые сами синтезируют ДГФК;
- у резистентных к САА микроорганизмов наблюдается усиленный синтез ПАБК;
- применение САА в низких концентрациях способствует формированию резистентности штаммов микроорганизмов и приводит к неэффективности САА.

Спектр antimicrobial действия САА.

Достаточно широкий.

Бактерии: патогенные кокки, кишечная группа инфекций, возбудитель особо опасных инфекций (холера, чума, дифтерия).

Хламидии: трахомы, возбудитель паховой лимфогранулемы.

Актиномицеты: препараты задерживают рост и размножение возбудителей системных микозов.

Простейшие: возбудитель токсоплазмоза.

Фармакокинетика.

Всасывание. Незначительно в желудке и в основном в тонком кишечнике. Уже через 30 минут после введения САА обнаруживаются в моче. Биодоступность 70-90%.

Биотранспорт. Обратимо связываются с сывороточным альбумином, средство, к которому прямо пропорциональна степень гидрофобности молекулы препарата. САА могут вытеснять из связи с белком другие ЛС, в частности НПВС и эндогенные вещества (билирубин).

Распределение. Проходят через гистогематический, плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. Также проникают в грудное молоко.

Биотрансформация. Реакции I фазы – ацетилирование, т.е. замещение водорода NH₂-группы на остаток уксусной кислоты, в результате чего образуются ацетилированные производные, которые не обладают antimicrobial активностью и в кислой среде формируют кристаллы, что нарушает функцию почек (кристаллурия).

Реакция II фазы – образование парных соединений с глюкуроновой кислотой – глюкуранидов.

Экскреция. Преимущественно с мочой, в меньшей степени слюной и кишечным содержимым, а также грудным молоком.

Выводятся в виде метаболитов, а также в неизменном виде.

Осложнения фармакотерапии САА.

Возникают у 3 – 5 % больных и чаще у детей и лиц пожилого возраста. Осложнения обусловлены передозировкой и повышенной чувствительностью организма больных к САА.

1. ЦНС: тошнота, рвота, головокружение, головная боль (центрального генеза), депрессия, повышенная утомленность.
2. Кровь: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, метгемоглобинемия, гемолитическая анемия.
3. Почки: олигурия, протеинурия, гематурия, кристаллурия.
4. Аллергические реакции: лихорадка, зуд, сыпь, боли в суставах.

Профилактика кристаллурии:

- обильное питье (3-5 литров в сутки);
- запивать САА щелочными минеральными водами или молоком.

Показания к применению.

Часто назначают в комбинации с антибиотиками и редко в качестве средства монотерапии.

1. Инфекции мочевыводящих путей;

2. инфекции желчевыводящих путей;
3. инфекции ЛОР-органов;
4. инфекции бронхо-легочной системы;
2. кишечные инфекции;
3. раневые инфекции;
4. токсоплазмоз, малярия.

Противопоказания.

Токсико-аллергические реакции к препаратам.

Комбинированные сульфаниламидные препараты.

Механизм действия.

В основе механизма действия комбинированного препарата лежит принцип нарушения синтеза нуклеиновых кислот в двух точках:

- 1– на уровне включения ПАБК в синтез ДГФК;
- 2– на уровне образования тетрагидрофолиевой кислоты из ДГФК.

Второй механизм достигается за счет изменения препарата Триметоприм (ТМП) – противомаларийное средство.

ТМП обладает сходным противомикробным действием с САА и превосходит по активности в 20 – 100 раз. Наиболее оправданной является комбинация ТМП с сульфаметоксазолом в соотношении 1:5.

Таким образом, создан комбинированный препарат Бисептол, который представляет собой комбинацию ТМП с сульфаметоксазолом 1: 5 (80 мг + 400 мг). Данная комбинация оказывает бактерицидный эффект, хотя каждый из компонентов проявляет – бактериостатический.

Особенности комбинирования САА препаратов.

- Эффективны даже в условиях резистентности к САА препаратам;
- резистентность к комбинированным препаратам развивается медленней.

Побочные эффекты.

1. Диспептические нарушения;
2. кожные высыпания;
3. иногда суперинфекция;
4. снижение репродуктивной функции (редко).

АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ.

1. Производные нитрофурана:

- фуразолидон;
- фурадонин;
- фарингосепт.

Достоинства:

- широкий спектр действия;
- медленное развитие резистентности;
- противогрибковая активность;
- не угнетают функции иммунной системы.
- дешевы в производстве.

Показания к применению.

1. Инфекции мочевыводящих путей;
2. кишечные инфекции.

Побочные эффекты.

1. Диспептические явления;
2. аллергия;
3. повышенная кровоточивость;
4. нарушение менструального цикла;
5. эмбриотоксическое действие.

2. Производные оксихинолина:

- нитроксолин (5НОК);

- хи니офон:
- хинозол.

Спектр действия: широкий, но преимущественно на грамотрицательную флору, а также оказывает противогрибковое и противопротозойное действие.

Устойчивость микроорганизмов к этим препаратам развивается очень медленно.

Показания к применению.

1. Урогенитальные инфекции:
 - цистит;
 - пиелонефрит;
 - уретрит;
 - простатит.
2. В качестве профилактики при катетеризации мочевого пузыря.

Побочные эффекты.

1. Способность к кумуляции.
2. Окрашивают экскреты в желтый цвет.

3. *Производные хинолона:*

- *1-е поколение:*
 - налидиксовая кислота (неграм);
 - оксолиновая кислота;
 - пипемединовая кислота.
- *2-е поколение (фторхинолоны):*
 - норфлоксацин;
 - офлоксацин.
- *3-е поколение:*
 - гатифлоксацин.

4-е поколение:

- тровофлоксацин;
- моксифлоксацин;
- клинофлоксацин;
- ципрофлоксацин.

Химиотерапевтическая характеристика фторхинолонов

(2 – 4 поколение):

- высокая степень бактерицидного действия;
- широкий спектр антимикробного действия;
- невысокая частота резистентности;
- высокая биодоступность при введении per os;
- хорошо проникают в ткани и клетки макроорганизма, где создают терапевтические концентрации;
- удобство в применении (1-2 раза в сутки);
- возможность комбинирования с антибиотиками;
- высокая эффективность лечения инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей;
- невысокая частота побочных эффектов.

Побочные эффекты.

1. Тормозят развитие хрящевой ткани;
2. повышение эпилептогенной готовности мозга;
3. возможно развитие колита;
4. фотосенсибилизация;
5. анемия, тромбоцитопения;
6. угнетение функций органов чувств (снижение остроты слуха, зрения, обоняния);
7. аллергические реакции.

*Лекция № 29.***ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ, ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА.**

1960 год – ВОЗ – декларировал, что прогноз об искоренении туберкулеза не оправдан.

1991 год – генеральная ассамблея ВОЗ принимает решение о необходимости усиления мероприятий по защите против туберкулеза.

2001 год – по данным ВОЗ: ежегодно в мире заболевает до 8 млн. человек, умирает 3 млн. человек.

Высокий рост туберкулеза в последние годы отмечен в Юго-Западной Азии, Африке и даже в США и Швейцарии. В Украине за последние 5 лет заболеваемость туберкулезом возросла в 8 раз.

Причины неэффективности химиотерапии туберкулеза.

- Лечение туберкулеза длительное от 9 месяцев до 3-х лет, что приводит к развитию устойчивости микобактерий к большинству противотуберкулезных препаратов;
- При длительном приеме резко возрастают побочные эффекты противотуберкулезных средств.

Виды устойчивости микобактерий.

Первичная лекарственная устойчивость развивается в случае, если больной заражен штаммом, устойчивым к большинству препаратов.

Вторичная лекарственная устойчивость возникает в ходе лечения больных противотуберкулезными препаратами и проявляется чаще всего к двум, трем и более средствам.

Групповая лекарственная устойчивость возникает в случае устойчивости к какой-либо группе противотуберкулезных средств (например, антибиотиков аминогликозидов).

Классификация противотуберкулезных средств.

По происхождению.

1. Синтетические средства:

- изониазид;
- пиразинамид;
- этионамид;
- ПАСК (парааминосалицилат натрия).

2. Антибиотики:

- рифампицин;
- стрептомицина сульфат;
- канамицин;
- циклосерин;
- флоримицин.

По эффективности.

Группа А – средства обладающие наибольшей эффективностью:

- изониазид;
- рифампицин.

Группа Б – средства обладающие средней эффективностью:

- этамбутол;
- стрептомицин;
- этионамид;
- пипразинамид;
- циклосерин;
- флоримицин.

Группа С – препараты умеренной эффективности:

- ПАСК;
- тиацетазон.

Виды лечения туберкулеза.

- Химиотерапия: противотуберкулезные средства, противовоспалительные средства, десенсибилизирующие средства, иммуностимуляторы;
- хирургическое лечение;
- санаторно-курортное лечение.

Принципы химиотерапии туберкулеза.

1. Лечение должно быть длительным, непрерывным, контролируемым (определение концентрации препаратов в крови). Одновременно назначают 2-3 препарата, для достижения желаемого эффекта и снижения вероятности возникновения токсических эффектов.
2. Дозы противотуберкулезных препаратов назначаются с учетом возраста, массы тела и сопутствующих заболеваний больного. Уменьшить дозу возможно лишь в крайнем случае при проявлении резко выраженных побочных эффектов.
3. Применяемая комбинация противотуберкулезных средств, назначается до тех пор, пока имеется терапевтический эффект. На первом этапе лечения препараты назначаются систематически, а в последнем месяце – в интермитирующем режиме (периодически).
4. Противотуберкулезные средства используются чаще всего внутрь, не исключая другие пути введения, для особого контингента больных.
5. Контроль эффективности лечения:
 - проводят учет посещения больным лечебного заведения (один раз в месяц выдаются лекарственные препараты);
 - посещение больных на дому с подсчетом таблеток;
 - в закрытых учреждениях применяются лекарственные средства в присутствии медицинского персонала.

Изониазид (гидразид изониотиновой кислоты, тубазид, ГИНК).

Характеризуется высокой противотуберкулезной активностью, эффективность в отношении внутриклеточных микроорганизмов, проявляет как бактериостатическое, так и бактерицидное действие, не действует на другие микроорганизмы.

Механизм действия изониазида.

Оказывает влияние на клеточные оболочки микобактерий. Ингибирует синтез миколиевой кислоты, которая является одним из компонентов клеточной стенки микобактерий. Препарат встраивается в синтез клеточной стенки, структура клеточной стенки при этом нарушается. Микобактерии сморщиваются, происходит выдавливание цитоплазмы, образуется аморфная масса.

Фармакокинетика.

Всасывание. Хорошо адсорбируется из ЖКТ, биодоступность – 80%, максимальная концентрация в крови через 1-2 часа.

Распределение. Хорошо проникает во все органы и ткани. Максимальное количество накапливается в легких, почках, печени, мышцах. Хорошо проникает через тканевые барьеры и в спинномозговую жидкость.

Биотрансформация. Происходит путем ацетилирования. По скорости ацетилирования, все больные делятся на так называемые «быстрые» и «медленные» ацетилянты, что детерминировано генетически. У «медленных» ацетилянтов – при одной и той же введенной дозе концентрация изониазида в крови выше, чем у «быстрых». У «быстрых» ацетилянтов – быстрое снижение концентрации препарата в крови требует введение более высоких доз препарата.

Побочные эффекты. (как обычно!).

1. Лекарственная устойчивость формируется уже через 30 дней от начала приема препарата, для предупреждения необходимо комбинировать изониазид с другими препаратами.

2. Изониазид нарушает метаболизм пиридоксина за счет связывания с пиридоксальфосфатом, при этом возникают следующие симптомы:
 - периферическая невропатия;
 - потеря чувствительности и покалывание в ногах;
 - мышечная слабость;
 - нарушение психики;
 - нарушение координации движения;
 - неврит глазодвигательного нерва.

Для предупреждения вышеперечисленных симптомов назначают пиридоксин (в дозе 10 мг/кг).

3. Гепатотоксичность обусловлена образованием аммиака – повышается уровень печеночных ферментов, развивается гепатит.
4. Аллергические реакции: дерматит, агранулоцитоз, эозинофилия.

Рифампицин. Антибиотик широкого спектра, оказывает бактерицидное действие в отношении микобактерий, действует на внеклеточные так и на внутриклеточные бактерии.

Механизм действия рифампицина: связан с подавлением синтеза РНК.

Особенности фармакокинетики.

Период полувыведения равен 3,5 часа. В результате метаболизма в печени образуются активные продукты (метаболиты) сохраняющие антибактериальную активность. При туберкулезе применяют однократно за 30 мин до завтрака. Возможность перорального приема и высокая активность в отношении микобактерий позволяет считать рифампицин препаратом выбора.

Побочные эффекты.

1. Высокая гепатотоксичность, особенно у лиц с заболеванием печени, у больных алкоголизмом, у пожилых людей;
2. тромбоцитопения аутоиммунного происхождения – лечение проводят под контролем свертывания крови;
3. аллергические реакции (зуд, высыпания, покраснение);
4. гемолитическая анемия;
5. возможна острая почечная недостаточность, при этом прекращают подобный прием препарата;
6. гриппоподобный синдром;
7. окрашивает экскреты в красный цвет.

Рифампицин ускоряет метаболизм анальгетиков, противодиабетических средств и пероральных контрацептивов.

Этионамид. По строению близок к изониазиду, но активность его ниже. Оказывает диспепсические нарушения, вызывает боли в животе, метеоризм, тошнота.

Этамбутол. Менее эффективен по сравнению с изониазидом и рифампицином. Действует только на микобактерии, находящиеся в стадии размножения.

Механизм действия: снижает синтез РНК.

В терапевтических дозах побочные эффекты малочисленные. Наблюдается снижение остроты зрения, нарушается световое зрение. В связи с уменьшением выведения мочевой кислоты наблюдается обострение подагры.

ПАСК. Включение в комбинацию его с другими противотуберкулезными средствами снижает вероятность развития лекарственной устойчивости. Конкурирует с ПАБК микобактерий, вызывает бактериостатический эффект. ПАСК нейтрализуется соляной кислотой желудка, наблюдаются диспепсические расстройства, возможна протеинурия, кристаллурия, гепатит, гипокалиемия.

ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Это ЛС, которые применяют для лечения сифилиса.

Группа пенициллина – антибиотики выбора, т. к. у бледной трепонемы не развивается резистентность к пенициллинам. Чаще применяют препараты длительного действия – бициллин.

Антибиотики резерва: применяют тетрациклины при развитии аллергических реакций на пенициллины.

Макролиды – применяют у беременных и кормящих женщин в связи с их малой токсичностью.

Другие противосифилитические средства – препараты висмута – бийохинол.

Инъекции болезненны, при применении наблюдается черная койма по краю десен, стоматит, гингивит.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА.

Противовирусные средства – это ЛС, применяемые при заболеваниях, вызванных патогенными вирусами.

Пути проникновения вируса в организм:

- воздушно-капельный: респираторные инфекции, вирус оспы, паратифа, кори;
- алиментарный путь: кишечный вирус – протовирус (тропность к клетке эпителия пищеварительного тракта и вызывает вирусный, гастроэнтерит и колит);
- парентеральный путь: гепатиты В, С, Д.
- половой путь: простой герпес, вирус кандилом, папиллом.
- через кожу и конъюнктиву: герпес, вирус оспы, аденовирус;
- чрансплацентарный: цитомегаловирус.
- трансмиссивный: механическая желтуха.

Классификация.

По направлению действия на различные этапы внедрения вируса в клетку:

1. ***препараты, угнетающие адсорбцию вируса на поверхности клетки и их проникновения в клетку:***

- ремантадин;
- амантадин (мидантан);
- оксолин.

2. ***лекарственные средства, угнетающие синтез РНК:***

- ацикловир (зовиракс);
- идоксорудин;
- зидовудин.

3. ***лекарственные средства, угнетающие сборку вирионов:***

- митисазон (марборан).

4. ***средства, повышающие резистентность организма к вирусу:***

- *интерфероны, препараты лейкоцитарных интерферонов, рекомбинантные интерфероны:*
 - интерферон лейкоцитарный;
 - реаферон;
 - лаферон;
 - интрон.
- *индукторы эндогенных интерферонов:*
 - циклоферон;
 - амизон;
 - дибазол.

Ремантадин и амантадин. Блокируют стадию депротенизации вирусов. Имеют узкий спектр действия (вирус группы А). В настоящее время существует много устойчивых штаммов вируса к ремантадину.

Противопоказаны детям до 7 лет.

Оксолин. Способен взаимодействовать с вирусом до его поступления внутрь клетки, инактивируются и внутриклеточные вирусы, путем их химической взаимосвязи с гуаниловыми основаниями. Применяют в виде мазей, имеют низкий химиотерапевтический индекс.

Препараты аномальных нуклеотидов. Содержат дополнительные группировки, мешающие осуществлять их функции как «кирпичиков» при синтезе РНК и ДНК. Вирусная клетка не узнает химические аномалии. Попадая внутрь клетки, она использует как строительный материал для синтеза дочерних вирусов геномов РНК и ДНК, в результате чего прерывается синтез вируса.

Ацикловир. Синтетический аналог тимидина, ингибирует ДНК-полимеразу вируса.

На этапе распределения концентрация ацикловира в клетке с вирусом в три раза больше, чем в крови; вирусная тимидинкиназа быстрее клеточной связывается с ацикловиром; сродство ацикловира к вирусной ДНК-полимеразе выше, чем к аналогичному ферменту человека.

Применяют: местно, внутрь и парентерально.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства; неврологические нарушения (спутанность сознания, галлюцинации, сонливость); флебиты, чувства жжения при попадании на слизистые оболочки (для лечения герпеса).

Зидовудин. Наиболее активен в отношении ретровирусов. Попадает в клетку и при участии клеточных ферментов (тимидинкиназы и др.) фосфорилируются до моно-, ди-, трифосфатов зидовудина.

Активная форма препарата ингибирует фермент обратную транскриптазу, нарушая синтез вирусной ДНК. Сродство зидовудина в 100 раз выше к обратной транскриптазе вируса, чем к ДНК–полимеразе человека. Резистентность к зидовудину возникает через 12-18 месяцев.

Побочный эффекты: анемия, тошнота, головная боль, миалгия, бессонница, озноб, кашель

Интерферон лейкоцитарный. Видоспецифический, низкомолекулярный гликопротеин, полученный из питательной жидкости, в которой культивируются человеческие лейкоциты или фибробласты в ответ на воздействие вируса.

Функция интерферонов – распознавание любой чужеродной генетической информации. Интерфероны взаимодействуют со специфическими участками связывания на поверхности клеток. Таким образом, происходит активация протеинкиназы и образование специфических низкомолекулярных ингибиторов синтеза белков.

Лекция №30.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА.

В настоящее время микозы достаточно распространены.

Поверхностные – вызывают дерматомицеты, дрожжевые грибы вызывают кандидомикоз; плесневые грибы вызывают аспергиллез.

Глубокие или системные микозы (поражение внутренних органов) протекают потипу сепсиса.

Классификация.

По происхождению.

1. Синтетические средства:

- *производные имидазола:*
 - клотримазол;
 - миконазол;
 - кетоназол (низорал).
- *производные триазола:*
 - итраконазол;
 - флуконазол (дифлюкан).
- *производные ундецилоновой кислоты:*
 - ундецин;
 - цинкундан.
- *производные нитрофенола:*
 - нитрофунгин
- *другие:*
 - декамин;

- препараты йода;
 - красители;
 - кислота борная.
2. **Антибиотики полиенового ряда:**
- нистатин;
 - леворин; амфотерицин;
 - гризеофульвин.

По спектру действия.

1. **ЛС, действующие на патогенные грибы:**
- препараты для лечения системных микозов:
 - амфотерицин-В.
 - средства для лечения дерматомикозов:
 - гризеофульвин.
 - синтетические препараты.
2. **ЛС, действующие на условно-патогенные грибы (кандидомикозы).**
- полиеновые, антибиотики;
 - препараты азолов;
 - декамин.

Азолы – эта группа лекарств включает производные имидазола и триазола.

Широко используются в течение 15 лет. Обладают широким спектром действия, эффективные при местном и резорбтивном действии, хорошо переносятся.

Механизм действия: воздействуют на плазматическую мембрану грибковой клетки (специфический характер связывания эргостерола) – основное строение компонентов грибковой мембраны, не оказывает влияния на выработку холестерина.

Триазол обладает широким спектром действия, оказывает фунгистатический эффект. Резистентность к препарату возникает медленно.

Формы выпуска препаратов различные – лекарственная форма для инъекций, таблетки, капсулы, мази, кремы, свечи, спиртовые растворы, аэрозоли.

Побочные эффекты: местные раздражение слизистых оболочек, гиперемия кожных покровов, аллергические реакции, резорбтивные диспепсические нарушения, при в/в введении возможны флебиты.

Антибиотики полиеновой структуры.

Механизм действия: вступают во взаимодействие с эргостеролом, в мембране гриба образуются каналы, через которые происходит потеря внутриклеточных ионов, нарушается метаболизм грибов.

Нистатин, леворин. Имеют узкий спектр действия и применяются при кандидозах. Лучше использовать местно, поскольку препараты мало всасываются ЖКТ. Перорально применяют при кишечных кандидозах.

Амфотерицин-В. Обладает широким спектром действия. Его вводят в/в капельно в сильно разведенном состоянии, т. к. препарат не всасывается в ЖКТ. Амфотерицин распределяется по органам и тканям, но плохо проникают во внутрь органов и клеток, плохо проникают через ГЭБ (при менингите вводят эндолумбально). Выводится почками через 24 часа. Имеет способность кумулировать, что обеспечивает длительную циркуляцию в организме.

Побочные эффекты.

1. Аллергические реакции;
2. диспепсические расстройства;
3. повышение температуры тела;
4. снижение АД;
5. нейротоксичность (тремор, судороги);
6. нефротоксичность;
7. гематотоксичность (анемии);
8. местное раздражение (флебиты).

Гризеофульвин. Образует комплекс, вступает во взаимодействие с гуанидином - основанием РНК гриба и вызывает торможение синтеза белка. Активен в отношении возбудителей дерматомикозов. Хорошо всасывается в ЖКТ, особенно с приемом жирной пищи. Накапливается в кератинсодержащих клетках (ногтевые матрицы).

Побочные эффекты:

1. Канцерогенная активность;

2. раздражающие действие на ЖКТ;
3. фотосенсибилизация;
4. аллергические реакции некротизированного характера

Нитрофунгин (хлорнитрофенол). Применяют местно при дерматомикозах, используют спиртовой раствор.

Дикамин. Представляет собой катионный детергент, применяют местно в виде мази или порошка.

ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ СРЕДСТВА.

Насчитывают около 200 видов гельмитов.

1. Круглые черви (нематоды) – вызывают нематодозы.
 - Острицы (энтеробиоз);
 - аскариды (аскаридоз);
 - властоглав (трихоцефалез);
 - кишечная угрица (сронгилоидоз);
 - анкилостома (анкилостомидоз);
 - трихинелла (трихинеллез).
2. Плоские и ленточные черви (цестоды) – вызывают цестодозы.
 - Обычный цепень (невооруженный) (тениаринхоз);
 - свиной цепень (вооруженный) (тениоз);
 - широкий лентец (дифиллоботриоз).
3. Плоские сосальщики (гельматоды) – вызывают трематодозы.
 - Кошачья двуустка (описторхоз);
 - печеночная двуустка (фасциолез);
 - шистосома (шистосолез).

Вред, наносимый гельминтами макроорганизму:

- В процессе жизнедеятельности гельминты выделяют токсические метаболиты;
- при фиксации в ЖКТ вызывают изъязвление слизистых оболочек, нарушение кровообращения;
- вызывают закупорку просвета полых органов;
- негативно воздействуют на кровь, ЖКТ, нервную систему;
- аллергические реакции особенно у больных, проявляющих склонность к ним;
- питание гельминтов осуществляется за счет организма хозяина.

Противоглистные средства – это лекарственные средства, оказывающие избирательное действие на определенные виды гельминтов, используются для лечения гельминтозов различной локализации.

Классификация.

1. Средства для лечения кишечных гельминтозов:

- при кишечных нематодозах применяют:
 - пиперазин;
 - нафтамон;
 - мебендазол (вермокс);
 - пирантел;
 - левамизол (декарис).
 - при кишечных цестодозах применяют:
 - празиквантел;
 - фенасал;
 - аминоакрихин.
2. Средства для лечения внекишечных гельминтозов:
- препараты для лечения трематодозов:
 - празиквантел;
 - хлоксил.
 - для лечения нематозов (просвет кишечника):
 - дипразин.

Основные принципы применения противопглистных средств при кишечной локализации:

- необходимо обеспечить тесный контакт гельминта с ЛС;
- диета перед применением противоглистных препаратов должна содержать только легкоусвояемые организмом продукты и напитки;
- перед приемом ЛС необходимо очистить кишечник с помощью солевых слабительных средств;
- препараты применяют натощак;
- если применяемые препараты не стимулируют перистальтику кишечника, то после их приема назначают солевые слабительные и клизму;
- лечение проводят с учетом жизненного цикла.

Механизм действия противоглистных средств

- Влияют на двигательную активность гельминтов, их деятельность, свободное передвижение, оказывают паралитическое действие на нервно-мышечную систему, что препятствует его фиксации и легкому выведению из кишечника, при этом выводятся живые гельминты, но обездвиженные. Угнетают двигательную активность гельминтов за счет нарушения нервно-мышечной передачи, препятствуют передвижению паразитов – расслабляющее действие, угнетают вход ионов кальция в мышечные клетки гельминта.
- Повреждают кутикулу гельминта, снижает устойчивость паразита к воздействию протеолитических ферментов кишечника хозяина. Препараты, нарушающие обменные процессы гельминта чаще угнетают аэробное дыхание.

Противонематодозные препараты.

Пиперазин. Является агонистом ГАМК, оказывает тормозящее действие.

Пирантел, нафтамон. Действует на нервную систему гельминта, оказывая паралитическое действие.

Мебендазол. Обездвиживает гельминтов за счет нарушения циркуляции секреторных гранул в теле гельминта.

Левамизол – ингибирует сукцинатдегидрогеназу, угнетает гликоз.

Побочные эффекты.

1. *Со стороны ЦНС:*
 - головокружение;
 - потеря сознания;
 - галлюцинации.
2. *Со стороны ЖКТ:*
 - диспепсические расстройства.
3. *Аллергические реакции*

Соблюдение личной гигиены – избежание реинфекции.

Противопоказания.

1. Заболевания ЦНС;
2. недостаточность функции выделительных органов;
3. беременность;
4. острые заболевания ЖКТ.

В случае непереносимости препарата, используют растительные ЛС – цветки пижмы, калины – порошки, настои.

Противоцестодозные средства.

Празиквантел. Действует на вход ионов кальция, вызывая спастический паралич, снижает устойчивость трематод к действию протеолитических ферментов ЖКТ.

Побочные эффекты.

- Болезненность в области печени;
- белок в моче;
- нарушение сердечного ритма;
- аллергические реакции;
- головокружение;
- сонливость.

Внекишечные гельминтозы.

Для воздействия на паразитов необходимо, чтобы препарат всасывался в ЖКТ.

Дипразин. Механизм действия сходен с пиперазином, нарушает двигательную активность гельминта, способствует нарушению репродуктивной функции, снижает устойчивость гельминтов.

Побочные эффекты.

- Кожные высыпания;
- зуд;
- увеличение лимфатических узлов печени и селезенки.

Лекция №31.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА (ПРОТИВОБЛАСТОМНЫЕ СРЕДСТВА, ЦИТОСТАТИКИ).

ЛС, применяемые при злокачественных новообразованиях, в т.ч. при заболеваниях крови – гемобластозах.

Лечение рака.

- Лекарственная терапия (химиотерапия);
- лучевая терапия;
- хирургическое лечение.

Требования к противоопухолевым средствам (ПОС):

- высокая противоопухолевая активность;
- высокая избирательность действия в отношении опухолевых клеток;
- отсутствие общетоксического действия на организм онкобольного;
- отсутствие мутагенного, тератогенного и иммунодепрессивного действия.
- высокая органоспецифичность;
- не должны вызывать привыкание к ним опухолевых клеток.

Классификация ПОС.

1. Алкилирующие средства:

- *производные хлорэтиламина:*
 - допан;
 - сарколизин;
 - циклофосфан;
 - хлорбутин;
 - лофенал.
- *производные этиленимина:*
 - тиофосфамид;
 - гексафосфамид;
 - бензотеф.
- *производные метансульфоново́й кислоты:*
 - миелосан;

- миелобромол.
- 2. **Антиметаболиты:**
 - *антагонисты фолиевой кислоты:*
 - метотрексат.
 - *антагонисты пуринов:*
 - меркаптопурин.
 - *антагонисты пиримидина:*
 - фторурацил;
 - фторафур.
- 3. **Противоопухолевые антибиотики:**
 - брунеомицин;
 - рубомицина гидрохлорид;
 - актиномицин Д (докогенамицин).
- 4. **Средства растительного происхождения:**
 - винкристин;
 - винбластин (розевин);
 - колхамин;
 - подофиллин.
- 5. **Ферментные противоопухолевые средства:**
 - L-аспарагиназа.
- 6. **Гармонные противоопухолевые средства:**
 - фосфэстрол;
 - депостат (примостат);
 - пролотестон.

Побочные эффекты (наиболее типичные).

1. Угнетение кроветворной функции костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения);
2. нарушение функции половых желез (аменорея, снижение половой потенции, стерильность);
3. диспепсические явления (тошнота, рвота, анорексия);
4. иммунодепрессия, мутагенное, тератогенное действие;
5. аллопеция (выпадение волос).

Меры предупреждения побочных эффектов.

1. Снизить дозу;
2. отменить препарат;
3. провести обменное переливание крови;
4. назначит стимуляторы кроветворения;
5. витамины, иммуностимуляторы.

Противопоказания.

1. Острые инфекционные заболевания;
2. угнетение функции печени и почек;
3. угнетение кроветворения;
4. беременность.

Алкилирующие ПОС.

Механизм действия состоит в реакции алкилирования, т.е. блокировании функционально-активных группы SH, NH₂, COOH – что приводит к изменению свойств различных ферментативных свойств биосубстратов (аминокислоты, нуклеиновые кислоты, белки, липопротеиды и др.), снижения их функций и способности клеток опухоли к размножению.

Особенностью действия этих ПОС является:

- высокая токсичность для больных (гепатотоксичность)
- низкая специфичность противоопухолевого действия, что проявляется угнетением размножения клеток крови, ЖКТ, половых желез, иммунной системы.

Высокая токсичность, низкая специфичность – особенность действующих средств.

Производные хлорэтиламина.

Используются главным образом при гемобластозах (лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз, ретикулосаркоматоз).

Препараты этиленимин.

Тиофосфамид обладает наименьшей токсичностью по сравнению с другими алкилирующими средствами. Применяется при истинных опухолях, такие как рак яичника, молочной железы, а также при гемобластозах.

Препараты метансульфонової кислоти.

Отличаются сравнительно низкой токсичностью, хорошей переносимостью, назначаются только внутрь и только при хронической миелолейкемии.

Антиметаболиты.

По химическому строению аналогичны витаминам, пуриновым и пиримидиновым основаниям – предшественникам нуклеиновых кислот и других веществ, участвующих в жизнедеятельности и размножении клетки.

Механизм действия.

Являясь структурными аналогами, антиметаболиты способны вступать в конкурентные взаимоотношения с близкими, по строению метаболитами организма, что вызывает дефицит соответствующего метаболита, что и препятствует делению опухолевых клеток и их гибели.

Антагонисты фолиевой кислоты.

Метотрексат. Строение сходно с фолиевой кислотой (антифолиевый препарат). (см. механизм действия сульфаниламидов)

Назначают главным образом при лейкозах у детей, а также при эпителиоме матки (послеродовые заболевания – предраковые состояния).

Антагонисты пурина.

Меркаптоурин. Оказывает противоопухолевые действия за счет того, что препятствует использованию пуринов (аденина, гуанина) в синтезе РНК и ДНК.

Антагонисты пиримидина.

Фторурацил, фторафур. Их противоопухолевое действие состоит в том, что они препятствуют использованию пиримидинов (цитозина и урацила) в синтезе ДНК и РНК.

Применяются главным образом при истинных опухолях.

Противоопухолевые антибиотики.

Механизм действия

Заключается в их способности образовывать необратимые комплексы с ДНК, что приводит к снижению её матричной функции, т.е. к нарушению синтеза РНК в опухолевых клетках.

Особенность действия:

- одновременно обладают противоопухолевым и противомикробным действием;
- комбинируются с алкилирующими противоопухолевыми средствами и антиметаболитами;
- широкий спектр противоопухолевой активности;
- применение – все истинные опухоли и гемобластозы.

Характерным для данной группы ПОС побочным эффектом является кардиотоксическое действие.

Противоопухолевые средства растительного происхождения.

Их противоопухолевый эффект основан на способности алкалоидов растений блокировать митоз клеток в стадии метафазы, оказывая, таким образом, антимитотическое действие.

Колхамин. Из-за выраженной токсичности используется лишь наружно в виде мази при раке кожи без метастазов.

Винкристин и винбластин. Применяется при гемобластозах (миелосаркома и острый лейкоз) и истинных опухолях (рак молочной железы, хорионэпителиома матки и др.).

Побочные эффекты и противопоказания типичны.

Ферментные противоопухолевые средства.

L-аспарагиназа получена из кишечной палочки. Опухолевые клетки для синтеза РНК и ДНК используют, но не синтезируют L-аспарагин. L-аспарагиназа разрушает аспарагин, из-за чего опухолевые клетки не способны синтезировать РНК и ДНК – противоопухолевый эффект.

Показания к применению.

Острый лимфобластный лейкоз у детей, лимфосаркома.

Противопоказания.

Помимо типичных – заболевания ЦНС, нарушение психики.

Побочные эффекты.

1. Аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока);
2. анорексия;
3. снижение массы тела;
4. депрессия;
5. гипергликемия.

Гормональные препараты и их антагонисты.

Используют при, так называемых гормонозависимых опухолях, развивающихся при наличии в органах гормонального дисбаланса.

Механизм действия.

Способны изменять гормональное соотношение в организме и оказывать специфическое влияние на опухолевые клетки.

Цель назначения:

- выровнять дисбаланс гормонов;
- оказать цитостатическое действие.

Фосфэстрол. В организме под влиянием кислой фосфатазы (в опухоли концентрация очень высока) превращается в диэтилсильбестрол, оказывающий непосредственно цитостатическое действие.

Лекция №32.**РАДИОПРОТЕКТОРЫ И СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВЫВЕДЕНИЮ РАДИОНУКЛЕИДОВ ИЗ ОРГАНИЗМА.**

Радиационная фармакология – это раздел фармакологии, изучающий влияние фармакологических средств на резистентность организма с целью изыскания эффективных средств терапии и профилактики радиационных поражений.

Радиорезистентность – устойчивость клеток, тканей, органов и организма в целом к повреждающему действию радиации.

Радиопротекторы (радиозащитные вещества) – лекарственные средства, которые защищают организм от воздействия радиационного излучения.

Противоположными, по сути, являются *радиосенсибилизаторы* – вещества, повышающие чувствительность организма к радиации.

Общие принципы действия радиопротекторов:

- подавляют радиохимические реакции в организме;
- повышают реактивность защитных механизмов организма;
- сочетание в своем действии 1 и 2 вышеперечисленных пунктов.

Существует 2 вида облучения:

- внешнее (дистанционное), при котором источник радиоактивного излучения находится вне организма;
- внутреннее – радиоактивный источник попадает внутрь организма (например, радиоактивные вещества попадают различными путями – через кожу и слизистые, с водой, пищей). *Инкорпорирование* – попадание радиоактивных веществ внутрь организма. При инкорпорировании радионуклеидов формируется острый патологический процесс, вплоть до лучевой болезни.

Факторы, от которых зависит сила и характер радиоактивного поражения:

- доза ионизирующего излучения;
- вид ионизирующего излучения;
- кратность облучения;
- площадь облучения;
- локализация облучения;
- резистентность организма.

Так, у разных организмов различная и радиорезистентность.

400-600 Р – смертельная доза для человека;

800-1000 Р – смертельная доза для кролика;

18000 - 300000 – для инфузорий.

Чем совершенней организм в эволюционном плане, тем он более чувствителен к радиации. В отдельных местностях (например, в Житомирской области) вскоре после аварии на Чернобыльской АЭС начали появляться животные с аномалиями. При воздействии на организм низких уровней радиации патологические процессы формируются медленно, т.к. имеют место защитно-адаптационные механизмы, которые компенсируют повреждение.

На начальных стадиях радиационного воздействия наблюдается даже стимулирующее действие радиации на организм (повышаются обменные, репаративные процессы, активируются защитно-адаптационные механизмы организма в целом, стимулируется иммунитет). Но даже незначительное воздействие радиации на организм может служить триггерным механизмом для такого хронического процесса как канцерогенез. Радиационный фон существует со дня появления человека на свет: если этот фон значительно повышен, то в организме начинают развиваться патологические процессы.

При высоких уровнях радиационного воздействия происходят:

- гипо- и амлостические процессы в органах и тканях;
- склеротические процессы;
- снижение устойчивости организма к внешним факторам;
- угнетение репродуктивной функции организма;
- усиление образования добро- и злокачественных опухолей;
- летальный исход от злокачественных новообразований.

Пусковые механизмы действия радиоактивного облучения на организм.

В организме животных и человека нет специализированных рецепторов или анализаторов, которые реагировали бы на радиацию. В литературе описан радиологический парадокс – несмотря на ничтожное воздействие радиации, организм реагирует в самой выраженной степени.

При воздействии радиации фотон, попадая в молекулу биологически активного вещества «выбивает» электрон из атома биосубстрата и молекула делится на «-» заряд (выбитый электрон),

остаток молекулы и ионизирующее излучение. Тропность радиации: наиболее уязвимые биосубстраты при действии радиации это фосфолипиды и нуклеиновые кислоты. Органотропность – щитовидная железа, печень, почки, мышцы, костный мозг. Наиболее поражаемые органы при инкорпорировании: органы дыхания и ЖКТ (пути поступления).

Биосубстрат теряет свою функциональную активность, молекула не выполняет свою функцию, что придает остатку молекулы биологически активного вещества чужеродные свойства – развивается «радиационный эндотоксикоз». Организм стремится избавиться от таких молекул – развивается острая лучевая болезнь.

Основы патогенеза лучевой болезни.

- Нарушается функция нуклеиновых кислот, биомембран, фосфолипидов, ферментов;
- в организме происходит накопление продуктов деструкции этих биосубстратов – радиационный эндотоксикоз.

Атака бисубстратов свободными радикалами приводит к следующим нарушениям:

- проницаемости клеточной мембраны;
- повышение деления клеток;
- снижение проведения нервных импульсов;
- нарушение окислительного фосфорилирования.

В конечном итоге нарушаются функция и структура органов и систем, что приводит к гибели организма. Одним из наиболее повреждаемых субстратов являются фосфолипиды - это ворота любой клетки. Фосфолипиды имеют углеродный скелет C – C – C, содержат жирные кислоты, двойные связи, которые являются мишенями в атаках свободных радикалов. В последствии нарушается структура двойной связи – диеновая конъюгация. Образование свободных радикалов происходит и в норме, но все зависит от интенсивности свободнорадикальных процессов. Если образование свободных радикалов повышено, то антиоксидантная система не в состоянии «погасить» уже неконтролируемый процесс ПОЛ, что приводит к гибели всего организма.

Классификация радиопротекторов.

1. Серосодержащие соединения: цистеин, метионин, унитиол;
2. биогенные амины: серотонин, мексамин;
3. аминокислоты: глутаминовая кислота, аспарагиновая и их производные;
4. производные нуклеотидов: натрия нуклеинат, метилурацил, рибоксин;
5. витаминные препараты;
6. антиоксиданты;
7. биополимеры;
8. эстрогены;
9. полисахариды;
10. сорбенты: активированный уголь, энтеросорбент СКН;
11. фитопрепараты.

Требования, предъявляемые к радиопротекторам:

- высокая радиопротекторная эффективность (на экспериментальной модели спасает от гибели не менее 50% животных);
- препарат не должен обладать существенным побочным действием;
- быстрое наступление радиозащитного эффекта (не позже, чем через 30 минут);
- достаточная продолжительность действия (не менее 4 часов);
- удобная лекарственная форма;
- не должны кумулировать при повторном введении;
- не должны снижать эффективность других ЛС.

Основные принципы лечебного действия радиопротекторов.

Конкуренция радиопротектора с бисубстратами за свободные радикалы. Такие вещества способны улавливать свободные радикалы. При этом биологически активные вещества остаются невредимыми. Увеличение в организме уровня экзогенных SH-групп резко уменьшает вероятность свободнорадикального воздействия радиации на эндогенные SH-группы. Радиопротекторы усиливают образование обратимых комплексов с металлами (Fe^{2+} , Cu^{2+}), которые являются катализаторами свободнорадикальных реакций, а также повышают устойчивость и мобильность защитных сил организма радионуклеидов и продуктов эндотоксикоза (энтеросорбция).

Антиоксиданты – экзо- и эндогенные вещества, способные ингибировать ПОЛ. Прямые или структурные антиоксиданты – это такие препараты, которые являются «ловушками» для свободных радикалов (Витамин Е, витамин С, биофлаваноиды, витамин А).

Непрямые (функциональные) антиоксиданты – повышают функциональную активность ферментов, которые являются частью антиоксидантной системы организма (предшественники пиридиннуклеотидов, предшественники глутатиона – ацетилцистеин, глутаминовая кислота, индукторы глутатионпероксидазы – вещества, содержащие селен).

Кроме того, используются энтеросорбенты. Метод энтеросорбции основан на связывании и выведении из ЖКТ радионуклеидов при их инкорпорировании. К энтеросорбентам относят: активированный уголь, силикагель, пищевые волокна.

Требования, предъявляемые к энтеросорбентам:

- отсутствие токсичности;
- не должны:
- разрушаться в ЖКТ;
 - повреждать слизистые оболочки;
 - влиять на микрофлору ЖКТ;
 - выводить из организма биологически активные вещества;
 - обладать органолептическими свойствами.

При этом должны хорошо эвакуироваться из кишечника.

В качестве радиопротекторов в последнее время применяются серосодержащие вещества (ацетилцистеин, цистамин). Можно в комплексную терапию включать стимуляторы лейкопоза (пентоксил, метилурацил).

Лекция №33.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

Взаимодействие ЛС — изменение фармакологического эффекта одного или нескольких препаратов при одновременном или последовательном их применении.

В зависимости от конечного результата выделяют *синергическое* и *антагонистическое* лекарственное взаимодействие.

Синергизм — однонаправленное действие двух и более ЛС, обеспечивающее более выраженный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности.

Сенситизирующее действие характеризуется тем, что один ЛП по различным причинам, не вмешиваясь в механизм действия, усиливает эффекты другого (инсулин и глюкоза стимулируют проникновение калия в клетку, аскорбиновая кислота при одновременном назначении с препаратами железа увеличивает концентрацию последнего в плазме крови и т.д.).

Аддитивное действие — фармакологический эффект комбинации ЛС выраженнее, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы (например, сочетанное назначение фуросемида и тиазидов, нитроглицерина с β -адреноблокаторами при ИБС, β -адреностимуляторов и теofilлина при БА).

Суммация – эффект комбинации ЛС равен сумме эффектов каждого из компонентов (назначение фуросемида и урегита при ССС).

Потенцирование – конечный эффект комбинации ЛС по выраженности больше суммы эффектов каждого компонента (преднизолон и норадреналин при шоке; преднизолон и эуфиллин при астматическом статусе; каптоприл, β -адреноблокатор и нифедипин при ренальной артериальной гипертензии).

Антагонизм — взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или исчезновению части фармакологических свойств одного или нескольких ЛС (амилорид блокирует калийуретический эффект тиазидовых диуретиков и т.д.).

Взаимодействие ЛС может быть *желательным* или *нежелательным*, т. е. полезным или вредным для организма. Желательное взаимодействие используется для повышения эффективности медикаментозной терапии, например при туберкулезе или ГБ. Вводя два препарата, с разными механизмами действия, например при ГБ, добиваются гипотензивного эффекта, не вызывая побочных реакций. Лечение при передозировке морфина налоксоном также служит примером рационального комбинирования препаратов. Однако всякий раз при добавлении нового средства нельзя исключить риск нежелательных последствий.

Виды взаимодействия ЛС.

- Фармацевтическое — до введения в организм;
- фармакокинетическое — на различных стадиях фармакокинетики ЛС (всасывание, связь с белками, распределение, биотрансформация, выведение);
- фармакодинамическое — на этапе взаимодействия ЛС с рецепторами (конкуренция за рецептор или изменение его чувствительности к нейромедиаторам).

Взаимодействия ЛС можно также классифицировать:

- вне организма (в лекарственной форме или при смешивании ЛС);
- в месте поступления в организм (до всасывания или во время него);
- в организме (после всасывания);
- во время распределения и в депо (до связывания со специфическими точками приложения действия ЛС);
- в месте приложения действия или возле него (специфические рецепторы, ферменты, паразиты и др.);
- во время биотрансформации;
- во время элиминации (экскреции).

Взаимодействие вне организма (или фармацевтическое взаимодействие) – происходит в результате физико-химических реакций лекарственных средств при совместном их применении (щелочи и кислоты). В результате фармацевтического взаимодействия может образовываться осадок, возникнуть изменение растворимости, цвета, запаха, а также основных фармакологических свойств ЛС. Наиболее часто взаимодействие появляется при использовании нерациональных прописей (в микстурах, сложных порошках). Нередко ЛС вступают во взаимодействие в инфузионных растворах (*несовместимость*). Основным фактором, вызывающим несовместимость, служит изменение pH. На стабильность раствора влияет также концентрация находящихся в нем препаратов (например, чем больше концентрация ампициллина, тем более стабилен его раствор).

Общие рекомендации:

- не следует добавлять препараты к крови, растворам аминокислот или жировым эмульсиям;
- при отсутствии специальной информации препараты следует растворять в глюкозе, изотоническом растворе натрия хлорида или их смеси. Кислотность 0,9 % раствора натрия хлорида (pH 4,5-7) связана с присутствием в нем растворенного CO₂, а 5 % раствора глюкозы (pH 3,5-6,5) с продуктами распада глюкозы, появляющимися в процессе стерилизации и хранения. Буферная емкость этих растворов очень ограничена, поэтому при добавлении ЛС их pH может изменяться;
- взаимодействие может происходить без видимых изменений раствора, что позволяет ошибочно думать, что оно не происходит и раствор сохраняет свою активность;
- все растворы следует готовить непосредственно перед употреблением, запасать их нельзя;
- состав готового инфузионного раствора следует предварительно изучить по прилагаемой инструкции, т.к. в состав ЛП входит стабилизатор, консервант, растворитель и др. и каждый из ингредиентов может стать источником взаимодействия.

Фармакокинетическое взаимодействие развивается, когда одно ЛС изменяет процесс всасывания, распределения, связывания с белками, метаболизм и выведение другого ЛС. Результатом фармакокинетического взаимодействия считают *изменение концентрации ЛС в области специфических рецепторов* и, следовательно, фармакологического изменения степени выраженности эффекта.

Взаимодействие препаратов в месте введения

до начала его всасывания.

Взаимодействие ЛС при всасывании в ЖКТ может происходить в любом его отделе, но чаще в желудке или тонкой кишке. Основное значение для клинического эффекта имеет *изменение скорости и полноты всасывания*. Самое простое взаимодействие происходит *между ЛС и жидкостями, которыми их запивают*. Установлено, что если принимать ЛС с количеством жидкости, превышающим 200 мл, то всасывание ЛС в кишечнике происходит значительно быстрее, чем препаратов, принятых с количеством воды менее 25 мл. Этот факт объясняют тем, что растворенное в жидкости гидрофильное ЛС распределяется на большей площади кишечного эпителия и лучше адсорбируется на протяжении всей тонкой кишки.

ЛС также взаимодействуют *с компонентами пищи* - может возникать замедление, ускорение и нарушение всасывания ЛС в кишечнике. Замедление всасывания обусловлено тем, что препарат (парацетамол, фуросемид, фенобарбитал, эритромицин), смешиваясь с пищей, всасывается менее интенсивно.

К ЛС, всасывание которых *уменьшается*, если их принимают после еды, относят, например, ампициллин, тетрациклин, напроксен, АСК, каптоприл, доксициклин. Одна из причин снижения абсорбции ЛС, имеющих кислый рН, — инактивация в щелочной среде кишечника, особенно во время пищеварения. Уменьшение абсорбции тетрациклина, поступившего в ЖКТ после приема пищи, особенно содержащей ионы кальция, железа, объясняется его связыванием с ионами металлов и образованием нерастворимых хелатных соединений, плохо всасывающихся в кишечнике.

Однако в ряде случаев при приеме препарата после еды повышается его концентрация в плазме крови. В основном это касается ЛС, метаболизируемых в печени при первом прохождении (анаприлин, метапролол, спиронолактон, рибофлавин).

И, наконец, существует ряд препаратов (метронидазол, нитразепам, оксазепам, преднизолон), на всасывание которых прием пищи не влияет. Всасывание ЛС может измениться под влиянием других ЛС.

Следует упомянуть, что местный тромбоз часто осложняет внутривенные инъекции. Его частота увеличивается по мере увеличения продолжительности инфузии, кислотности вводимой жидкости (большинство растворов для внутривенного введения отличается кислой реакцией), а также при травме вены катетером или иглой. В связи с этим желательно, чтобы введение было непродолжительным, в крупные вены, по возможности с ежедневной сменой места введения при необходимости длительной инфузии.

Всасываемость ЛС зависит не только от их свойств, но, и, от изменения двигательной активности кишечника. При этом изменяется *скорость и степень* всасывания лекарственных препаратов. Антацидные средства, метоклопрамид могут усиливать моторику желудка, что способствует менее продолжительному пребыванию ЛС в желудке. ЛС, замедляющее опорожнение желудка и моторику кишечника (холиноблокаторы, ГАД), увеличивают скорость всасывания других ЛС, особенно медленно и неполно абсорбирующихся в ЖКТ (противоаритмических препараты). В свою очередь усиление перистальтики часто обуславливает уменьшение всасывания ЛС, например слабительные средства снижают всасываемость дигоксина.

При замедлении эвакуации из желудка большее количество леводопы подвергается метаболизму и, следовательно, меньшее количество всасывается в кишечнике с участием активных транспортных систем.

Кортикостероиды и дигоксин плохо растворяются в воде, поэтому быстрое прохождение по кишечнику может уменьшить количество всосавшегося препарата.

Кислотность содержимого кишечника. Скорость всасывания ЛС изменяется при смещении рН под влиянием антацидных средств, т.к. они повышают рН желудочного содержимого и увеличивают диссоциацию кислот (антикоагулянтов, некоторых САА, салицилатов, бутадиона), а также снижают их растворимость в жирах и замедляют всасывание. Этот эффект антацидных средств оказывается достаточным, чтобы полностью предотвратить снотворное действие барбитуратов. При использовании антацидных средств в обычных терапевтических дозах этот фактор не имеет большого клинического значения, так как при приеме внутрь они быстро эвакуируются из желудка, а площадь поверхности кишечника настолько велика, что их действие мало изменяет рН среды.

Прямое взаимодействие в кишечнике.

Тетрациклины образуют хелатные соединения с металлами, поэтому в присутствии препаратов кальция, магния в кишечнике, а также алюминийсодержащих антацидных средств их всасывание может существенно уменьшаться. В молоке количество кальция настолько велико, что при приеме тетрациклинов его употребление рекомендуется резко ограничить. Значительно снижается всасываемость тетрациклинов в присутствии железа.

Холестирамин нарушает всасывание тироксина и некоторых ЛС со свойствами кислот. Всасывание железа повышается в присутствии аскорбиновой кислоты и снижается под влиянием карбонатов и тетрациклинов.

Изменения кишечной флоры. Под влиянием АБ может потенцироваться действие пероральных антикоагулянтов, в результате чего снижается синтез витамина К в толстом кишечнике. Возможно снижение эффективности пероральных контрацептивов из-за уменьшения реактивации конъюгированных стероидов, секретируемых желчью.

Взаимодействие в процессе всасывания.

Некоторые ЛС (мефенамовая кислота) могут нарушать всасывание других препаратов, а также некоторых ингредиентов пищи за счет токсического воздействия на слизистую оболочку ЖКТ.

Уменьшение кровоснабжения ЖКТ (например, при острой или хронической сердечной недостаточности) может нарушить всасывание ЛС, поэтому назначение ЛС, улучшающих гемодинамику (сердечные гликозиды, диуретики), может повысить всасывание других препаратов.

Ингибирование MAO (ниаламид) в слизистой оболочке кишечника повышает всасываемость тирамина (из пищевых источников) и других симпатомиметиков, служащих субстратом MAO. Снижается также его количество в печени, что сопровождается повышением биологической доступности симпатомиметиков.

Сосудосуживающие средства (адреналин) добавляют к местным анестетикам с целью замедления всасываемости и пролонгирования анестезии.

Взаимодействие препаратов в организме после их всасывания:

Связывание с белками.

ЛС могут взаимодействовать непосредственно в плазме (протамин и гепарин, деферроксамин и железо, димеркапрол и мышьяк).

Взаимодействие за места связи с белками плазмы. При использовании двух и более ЛС, одно из которых обладает меньшим сродством к белку, происходит его вытеснение. Если препарат активен, то он может вытеснить ранее введенное ЛС из мест связи с белками, и тогда концентрация свободной фракции первого препарата увеличивается и как следствие усиливается фармакологическая активность (салицилаты, бутадиион, клофибрат вытесняют из связи с белком антикоагулянты непрямого действия и увеличивают частоту внутренних кровотечений);

Если ЛС, вытесненное из связи с белком, распределится в большом объеме, то увеличение концентрации в плазме его свободной фракции не столь существенно (имипрамин (имизин) связывается с белками на 95%, но у него большой объем распределения (100 л/70 кг), поэтому взаимодействие с другими ЛС, вытесняющими его из мест связи с белками, не имеет существенного значения. Препараты с НПВС, которые находятся в крови преимущественно в связанном состоянии и отличаются небольшим объемом распределения, в этих условиях проявляют выраженные побочные эффекты.

Нежелательные эффекты чаще развиваются, если вытесняющий препарат применяют прерывисто или в разных дозах, и будут особенно выражены, если требуется тщательно следить за концентрацией в плазме одного из препаратов. Клинически важные последствия могут быть, если из связи с белками вытесняются антикоагулянты или пероральные гипогликемические средства.

Конкурентное вытеснение может происходить и на уровне тканевых белков. Хинидин вытесняет дигоксин из мест связи с ними. Кроме того, он нарушает экскрецию дигоксина почками, поэтому повышается риск токсичности дигоксина, если хинидин назначают без соответствующего снижения дозы дигоксина.

Распределение.

ЛС, влияющие на кровоснабжение органов и тканей, могут нарушать распределение других препаратов (у больных с застойной ССН при назначении спазмолитических средств в сочетании с кардиотоническими возрастает эффект диуретиков).

ЛС, улучшающие реологические свойства крови (трентал, ксантинола никотинат, дипиридамола), уменьшая вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, способствуют изменению распределения ЛС в участках органов, ранее недоступных для действия ЛС вследствие нарушения микроциркуляции.

При интрабронхиальном введении ЛС больным с явлениями бронхоспазма наряду с применением специфических ЛС следует назначить β-адреностимуляторы, расширяющие бронхи и способствующие поступлению ЛС в нижние участки бронхиального дерева.

Вместе с тем взаимодействие ЛС может нарушить распределение ЛС, способствовать увеличению концентрации в одном участке и снижению в другом, что чревато не только уменьшением выраженности эффекта, но и возможностью развития побочных эффектов (применение спазмолитиков

приводит к перераспределению кровотока и уменьшению доставки препарата в область, кровоснабжаемую склерозированным сосудом – «синдром «обкрадывания»).

Метаболизм.

Известно более 300 ЛС, способных влиять на метаболизм в печени, угнетая или стимулируя активность гепатоцитов.

Индукторами ферментов печени являются снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат), транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид), нейролептики (аминазин, трифтазин), противосудорожные (дифенин), противовоспалительные средства (бутадиион, амидопирин), хлорированные инсектициды (дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ)), пищевые добавки, алкоголь, кофе. В небольших дозах некоторые ЛС (фенобарбитал, бутадиион, нитраты могут стимулировать собственный метаболизм (аутоиндукция).

При совместном назначении двух ЛС, одно из которых индуцирует печёночные ферменты, а второе метаболизируется в печени, дозу последнего необходимо увеличить, а при отмене индуктора — снизить. Классический пример такого взаимодействия — сочетание антикоагулянтов непрямого действия и фенобарбитала. Доказано, что в 14% случаев причина кровотечений при лечении антикоагулянтами — отмена ЛС, индуцирующей микросомальные ферменты печени.

Ингибиторы ферментов. К ЛС, угнетающим активность ферментов печени, относят наркотические анальгетики, некоторые антибиотики (актиномицин), антидепрессанты, циметидин и др. В результате применения комбинации ЛС, одно из которых ингибирует ферменты печени, замедляется скорость метаболизма другого ЛС, повышаются его концентрация в крови и возрастает риск побочных реакций. Так, антагонист гистаминовых H_2 -рецепторов циметидин угнетает активность ферментов печени и замедляет метаболизм антикоагулянтов непрямого действия, что повышает вероятность кровотечений. При применении β -адреноблокаторов в комбинации с циметидином возникает выраженная брадикардия и артериальной гипотензии. Способность одних препаратов нарушать метаболизм других иногда специально используют в медицинской практике. Например, тетурам применяют при лечении алкоголизма. Этот препарат блокирует метаболизм этилового спирта на стадии ацетальдегида, накопление которого вызывает неприятные ощущения.

Взаимодействие ЛС на уровне метаболизма может реализовываться через изменение печёночного кровотока. Любые ЛС, уменьшающие регионарное печёночное кровообращение снижают интенсивность метаболизма препаратов с выраженным эффектом первичной элиминации (пропранолол, верапамил и др.) и повышают их содержание в плазме крови.

Выведение из организма.

Главным механизмом взаимодействия ЛС в почках считают конкуренцию слабых кислот и слабых оснований за механизмы активного канальцевого транспорта. В связи с тем, что на степень ионизации вещества большое влияние оказывает кислотность раствора, колебания рН, вызываемые другими препаратами (повышение рН бикарбонатом натрия и снижение его аскорбиновой кислотой), могут существенно изменить выведение ЛС. Так, при щелочной реакции мочи увеличивается общий клиренс "кислых" препаратов (бутадииона, барбитуратов, САА). Поэтому при лечении САА для предупреждения развития их побочных эффектов (кристаллурия) рекомендовано щелочное питьё. Этот факт нередко используют на практике для лечения отравлений барбитуратами. Наоборот, выведение кодеина, морфина, новокаина возрастает при кислой реакции мочи.

Таким образом, результат взаимодействия ЛС в фармакокинетической фазе — изменение всасываемости, биодоступности, связи с белком, распределения, интенсивности метаболических процессов и выведения, что в конечном итоге обуславливает изменение концентрации препарата в крови. *Фармакокинетическое взаимодействие* препаратов нередко бывает непредвиденным, так как фармакокинетика многих ЛС изучена недостаточно.

Фармакодинамическое взаимодействие.

Взаимодействие в месте приложения действия.

Все виды фармакодинамического взаимодействия осуществляются в местах действия ЛС. В результате фармакодинамического взаимодействия может происходить усиление или уменьшение как основного, так и побочного эффектов ЛС.

Взаимодействие на уровне специфического рецептора может быть продемонстрировано многочисленными примерами *конкуренции* за специфические рецепторы. Например, большое клиническое значение имеет взаимоотношения избирательно действующих антагонистов: ацетилхолин и холиноблокаторы; α - и β -адреноблокаторы с катехоламинами и др. При передозировке агонистов рецепторов (холиномиметики, антихолинэстеразные средства, адреномиметики) к наиболее предпочтительным средствам лечения относят их антагонисты.

Конкуренция за рецептор может происходить между ЛС однонаправленного (агонистами) и противоположно направленного (антагонистами) действия. Примером может служить одновременное или последовательное назначение α -адреноблокаторов и адреналина. На фоне блокады α -адренорецепторов, вызванной, например, фентоламином, адреналин вызывает не повышение АД, а его снижение.

Изменение фармакокинетики на уровне рецептора происходит из-за того, что одно ЛС может влиять на активный транспорт, местный метаболизм и связь другого ЛС с неспецифическими рецепторами. Одним из наиболее демонстративных клинических примеров считают усиление анальгезии при сочетании сосудосуживающих средств и местных анестетиков. Резерпин нарушает депонирование катехоламинов, увеличивается разрушаемые их MAO, что приводит к уменьшению их запаса. Ингибиторы MAO, подавляя разрушение катехоламинов, увеличивают их концентрацию, что может привести к повышению АД.

Разновидность конкурентного взаимодействия за связь с рецептором – *антагонизм* между атропином, блокирующим м-холинорецепторы, и ингибиторами АХЭ, повышающими содержание АХ в синаптической щели.

Взаимодействие может проявляться *изменением чувствительности* специфических рецепторов вследствие прямого (например, повышение чувствительности миокарда к адреналину во время фторотанового или циклопропанового наркоза) или опосредованного (уменьшение чувствительности миокарда к сердечным гликозидам в результате снижения содержания калия, вызванного диуретиками).

Изменение кишечной микрофлоры, вызываемое противомикробными средствами, приводит к нарушению синтеза ими витамина К и тем самым потенцирует эффект антикоагулянтов непрямого действия.

Взаимодействие на различных уровнях регуляции происходит при независимом друг от друга влиянии ЛС на различные органы или ткани, образующие часть физиологической системы; возможна также блокада или стимуляция последовательных этапов биологических процессов. Например, комбинация двух препаратов, влияющих на функцию симпатической нервной системы на разных уровнях (клофелин и ганглиоблокаторы), или совместное применение сердечных гликозидов, вазодилаторов и диуретиков у больных с ХСН, что приводит к комплексному воздействию на различные звенья регуляции системы кровообращения. Широкое распространение с целью повышения эффективности гипотензивной терапии получило комплексное назначение миотропных вазодилаторов, β -адреноблокаторов и диуретиков.

В заключение необходимо отметить специфический вид взаимодействия — *влияние ЛС на результаты лабораторных исследований*. Например, пропранолол повышает уровень в крови тироксина (T_4), снижает уровень глюкозы и может пролонгировать гипогликемию, вызываемую инсулином. Изменяются и результаты анализов мочи, например хинин, хинидин, никотиновая кислота, рибофлавин, тетрациклины, при назначении в больших дозах изменяют показатели содержания в моче катехоламинов; выведение катехоламинов повышает, например, нитроглицерин, блокаторы кальциевых каналов.

Возможны *неконкурентные взаимоотношения* между ЛС.

Клинически важными нежелательными последствиями взаимодействия ЛС на уровне рецептора являются:

- снижение эффективности симпатолитиков под влиянием симпатомиметиков непрямого действия (большинство анорексигенных средств и трициклических антидепрессантов);
- повышение АД при одновременном применении левадопы и ингибиторов MAO;
- усиление эффектов симпатомиметиков, являющихся субстратом для MAO (фенилэфрин, мезатон, орципреналин, тирамин пищевого происхождения после применения ингибиторов MAO), так как вместо разрушения в стенке кишечника они быстро всасываются;
- трициклические антидепрессанты потенцируют действие катехоламинов;
- неомицин и стрептомицин вызывают нервно-мышечную блокаду и усиливают действие кураре, будучи их синергистами;
- мочегонные тиазидового ряда потенцируют действие кураре, возможно, в результате гипокалиемии.

Рациональные сочетания препаратов служат основой эффективной терапии при многих заболеваниях.

Знание основных положений взаимодействия позволяет сформулировать *цель проведения комплексной фармакотерапии* – при уменьшении дозы ЛС получить такой же или более выраженный клинический эффект, что и при монотерапии, и при этом снизить степень вероятности побочных эффектов.

*Лекция №34.***ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ
ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.**

Лечебные мероприятия, направленные на прекращение воздействия токсических веществ и их удаление из организма в токсикогенной фазе острых отравлений, подразделяются на следующие группы: методы усиления естественных процессов очищения, методы искусственной детоксикации и методы антидотной детоксикации

Основные методы детоксикации организма.**1. Методы усиления естественной детоксикации организма:**

- промывание желудка;
- очищение кишечника;
- форсированный диурез;
- лечебная гипервентиляция.

2. Методы искусственной детоксикации организма

- *интракорпоральные:*
 - перитонеальный диализ;
 - кишечный Диализ;
 - гастроинтестинальная сорбция.
- *экстракорпоральные:*
 - гемодиализ;
 - гемосорбция;
 - плазмсорбция;
 - лимфорез и лимфосорбция;
 - замещение крови;
 - плазмаферез.

3. Методы антидотной детоксикации:

- *химические противоядия:*
 - контактного действия;
 - парентерального действия;
- *биохимические:*
 - фармакологические антагонисты.

Методы усиления естественной детоксикации организма.

Очищение желудочно-кишечного тракта. Возникновение рвоты при некоторых видах острых отравлений можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на выведение токсического вещества. Этот процесс естественной детоксикации организма может быть искусственно усилен путем применения рвотных средств, а также промывания желудка через зонд. Ни один из указанных методов не встречает серьезных возражений в случаях перорального отравления со времен глубокой древности. Однако существуют ситуации, представляющие известные ограничения в способах экстренного очищения желудка.

При отравлениях прижигающими жидкостями самопроизвольный или искусственно вызванный акт рвоты является нежелательным, поскольку повторное прохождение кислоты или щелочи по пищеводу может усилить степень его ожога. Существует другая опасность, которая заключается в увеличении степени вероятности аспирации прижигающей жидкости и развития тяжелого ожога дыхательных путей. В состоянии комы возможность аспирации желудочного содержимого при рвоте также значительно усиливается.

Этих осложнений можно избежать зондовым методом промывания желудка. При коматозных состояниях промывание желудка следует проводить после интубации трахеи, что полностью

предупреждает аспирацию рвотных масс. Значительно преувеличена опасность введения зонда для промывания желудка при отравлениях прижигающими жидкостями.

В ряде случаев от промывания желудка отказываются, если с момента принятия яда прошло много времени. Однако если желудок не промывали, то на вскрытии, даже спустя длительное время после отравления (2-3 сут), в кишечнике находят значительное количество яда. При тяжелых отравлениях наркотическими ядами, когда больные по несколько суток находятся в бессознательном состоянии, рекомендуется промывать желудок через каждые 4—6 ч. Необходимость этой процедуры объясняется повторным поступлением ядовитого вещества в желудок из кишечника в результате обратной перистальтики и пареза привратника.

Значение метода очень велико, особенно при лечении острых пероральных отравлений высокотоксичными соединениями типа хлорированных углеводов (ФОС). При тяжелых отравлениях этими препаратами противопоказаний для экстренного промывания желудка зондовым методом практически не существует, причем его следует повторять через каждые 3—4 ч до полного очищения желудка от ядов. Последнее можно установить с помощью последовательного лабораторно-химического анализа промывной жидкости. При отравлениях снотворными средствами, если интубация трахеи на догоспитальном этапе по какой-либо причине невозможна, промывание желудка следует отложить до стационара, где возможно выполнение обоих мероприятий.

После промывания желудка рекомендуется введение внутрь различных адсорбирующих или слабительных средств, чтобы ускорить пассаж токсического вещества по желудочно-кишечному тракту. В отношении применения сорбентов нет принципиальных возражений, обычно используется активированный уголь (50—80 г) вместе с водой (100—150 мл) в виде жидкой взвеси. Каких-либо других препаратов вместе с углем применять не следует, так как они будут сорбироваться и инактивировать друг друга. Использование слабительных часто вызывает сомнения, ибо они действуют недостаточно быстро, чтобы помешать всасыванию значительной части яда. Кроме того, при отравлениях наркотическими препаратами в связи со значительным снижением моторики кишечника слабительные не дают желаемого результата. Более благоприятно применение в качестве слабительного вазелинового масла (100—150 мл), которое не всасывается в кишечнике и активно связывает жирорастворимые токсические вещества, например дихлорэтан.

Таким образом, использование слабительных не имеет самостоятельного значения в качестве метода ускоренной детоксикации организма.

Более надежный способ очищения кишечника от токсических веществ — его промывание с помощью прямого зондирования и введение специальных растворов (кишечный лаваж). Эта процедура может быть использована в качестве начального этапа для последующего проведения кишечного диализа. При этом способе детоксикации слизистая оболочка кишечника играет роль естественной диализирующей мембраны. Предложено много способов диализа через пищеварительный тракт, в том числе желудочный диализ (постоянное промывание желудка через двухпросветный зонд), диализ через прямую кишку и др.

Метод форсированного диуреза. В 1948 г. датский врач Олссон предложил метод терапии острых отравлений снотворными веществами путем введения большого количества изотонических растворов внутривенно одновременно с ртутными диуретиками. Отмечались увеличение диуреза до 5 л в сутки и уменьшение длительности коматозного состояния. Метод получил распространение в клинической практике с конца 50-х годов. Ощелачивание крови также увеличивает выделение барбитуратов из организма. Небольшой сдвиг pH артериальной крови в щелочную сторону повышает содержание барбитуратов в плазме и несколько уменьшает их концентрацию в тканях. Эти явления обусловлены ионизацией молекул барбитуратов, что вызывает снижение их проницаемости через клеточные мембраны по закону «неионной диффузии». В клинической практике ощелачивание мочи создается путем внутривенного введения гидрокарбоната натрия, лактата натрия или трисамина.

Лечебный эффект водной нагрузки и ощелачивания мочи при тяжелых отравлениях значительно снижается вследствие недостаточной скорости диуреза, обусловленной повышенной секрецией антидиуретического гормона, гиповолемией и гипотонией. Требуется дополнительное введение диуретиков, более активных и безопасных, чем ртутные, чтобы уменьшить реабсорбцию, т. е. способствовать более быстрому прохождению фильтрата через нефрон и тем самым повысить диурез и элиминацию токсических веществ из организма. Этим целям лучше всего отвечают осмотические диуретики.

Эффективность диуретического действия препарата фуросемида (лазикс), относящегося к группе салуретиков и применяемого в дозе 100—150 мг, сравнима с действием осмотических диуретиков, однако при повторном его введении возможны более значительные потери электролитов, особенно калия.

Метод форсированного диуреза является достаточно универсальным способом ускоренного выведения из организма различных токсических веществ, выделяемых из организма с мочой. Однако эффективность проводимой диуретической терапии снижается вследствие прочной связи многих химических веществ с белками и липидами крови.

Любая методика форсированного диуреза предусматривает проведение трех основных этапов:

- предварительной водной нагрузки,
- быстрого введения диуретика,
- заместительной инфузии растворов электролитов.

Особенность метода состоит в том, что при использовании такой же дозы диуретиков достигается большая скорость диуреза (до 20—30 мл/мин) за счет более интенсивного введения жидкости в период наивысшей концентрации диуретиков в крови.

Высокая скорость и большой объем форсированного диуреза, достигающего 10—20 л мочи в сутки, таят в себе потенциальную опасность быстрого «вымывания» из организма электролитов плазмы.

Следует отметить, что строгий учет введенной и выделенной жидкости, определение гематокрита и центрального венозного давления позволяют легко контролировать водный баланс организма в процессе лечения, несмотря на высокую скорость диуреза. Осложнения метода форсированного диуреза (гипергидратация, гипокалиемия, гипохлоремия) связаны только с нарушением техники его применения. При длительном его применении (свыше 2-х суток) во избежание тромбоза пунктированного или катетеризированного сосуда рекомендуется использование подключичной вены.

Метод форсированного диуреза противопоказан при интоксикациях, осложненных острой сердечно-сосудистой недостаточностью (стойкий коллапс, нарушение кровообращения II—III степени), а также при нарушении функции почек (олигурия, азотемия, повышение содержания креатинина крови), что связано с низким объемом фильтрации. У больных старше 50 лет эффективность метода форсированного диуреза по той же причине заметно снижена.

К методам усиления естественных процессов детоксикации организма относится лечебная гипервентиляция, которая может быть вызвана ингаляцией карбогена или с помощью подключения больного к аппарату искусственного дыхания. Метод считается эффективным при острых отравлениях токсическими веществами, которые в значительной степени удаляются из организма через легкие.

В клинических условиях доказана эффективность этого метода детоксикации при острых отравлениях сероуглеродом (до 70% которого выделяется через легкие), хлорированными углеводородами, угарным газом. Однако применение его значительно ограничено тем, что длительная гипервентиляция невозможна в связи с развитием нарушения газового состава крови (гипокапния) и КЩС (дыхательный алкалоз).

Методы искусственной детоксикации организма.

Среди методов искусственной детоксикации организма можно выделить три принципиальных явления, на которых они основаны: диализ, сорбция и замещение.

Диализ (от греч. dialysis — разложение, разделение) — удаление низкомолекулярных веществ из растворов коллоидных и высокомолекулярных веществ, основанное на свойстве полупроницаемых мембран пропускать низкомолекулярные вещества и ионы, соответствующие по размеру их порам (до 50 нм) и задерживать коллоидные частицы и макромолекулы. Жидкость, которую подвергают диализу, нужно отделить от чистого растворителя (диализирующего раствора) соответствующей мембраной, через которую небольшие молекулы и ионы диффундируют по законам общей диффузии в растворитель и при достаточно частой его смене почти целиком удаляются из диализируемой жидкости.

В качестве полупроницаемых мембран используют естественные мембраны (серозные оболочки) и искусственные синтетические мембраны (целлофан, купрофан и пр.). Способность различных веществ проникать через поры этих мембран называется диализабельностью.

Сорбция (от лат. sorbeo — поглощаю) — поглощение молекул газов, паров или растворов поверхностью твердого тела или жидкости. Тело, на поверхности которого происходит сорбция, называют адсорбентом (сорбентом), адсорбируемые вещества — адсорбтивом (адсорбатом).

В основном наблюдается физическая адсорбция, при которой молекулы вещества — адсорбата сохраняют свою структуру. При химической адсорбции образуется новое поверхностное химическое соединение. Адсорбция происходит под воздействием разнообразных сил: ван-дер-ваальсовых, водородных, ионных, хелатных. Тип образованной связи и ее энергия определяют константу диссоциации всего комплекса.

Основной процесс адсорбции в плазме крови осуществляется силами ван-дер-ваальса, которые лишены специфичности. Поэтому наибольшими сорбционными свойствами обладают белки, имеющие наибольшую суммарную поверхность из общей площади раздела фаз — 8200 мкм² в 1 мкм³ крови.

Различают биологические, растительные и искусственные сорбенты. Почти исключительная монополия в процессах биологической сорбции принадлежит альбумину.

Замещение — процесс замещения биологической жидкости, содержащей токсические вещества, другой подобной ей биологической жидкостью или искусственной средой с целью выведения токсических веществ из организма.

Наибольшее распространение получило кровопускание, известное с незапамятных времен как средство снижения концентрации токсических веществ в организме, с последующим возмещением

потерянного объема донорской кровью (операция замещения крови). В последние годы повысился интерес к выведению из организма с целью детоксикации лимфы (лимфорей) с последующим введением электролитных и белковых растворов для возмещения их неизбежных потерь.

Среди многих методов внепочечного очищения организма *перитонеальный диализ* считается наиболее простым и общедоступным. Еще в 1924 г. Гантер доказал возможность удаления из крови токсических веществ при промывании брюшной полости. Вскоре метод был применен в клинике. Однако опасность развития перитонита, отмеченная многими исследователями, долго препятствовала широкому распространению этого метода детоксикации организма.

Существует два вида перитонеального диализа — непрерывный и прерывистый. Механизмы диффузионного обмена в обоих методах одинаковые, отличаются они только техникой исполнения. Непрерывный диализ проводится через два катетера, введенных в брюшную полость. Через один катетер жидкость вводят, а через другой она удаляется. Прерывистый метод заключается в периодическом заполнении брюшной полости специальным раствором объемом около 2 л, который после экспозиции удаляется. Метод диализа основан на том, что брюшина имеет достаточно большую поверхность (около 20 000 см²), представляющую собой полупроницаемую мембрану.

Наибольший клиренс токсических веществ получается в гипертонических диализирующих растворах (350—850 мосм/л) вследствие создаваемой ими ультрафильтрации с направлением жидкостного потока (5—15 мл/мин) в сторону перитонеальной полости («осмотическая ловушка»). По гистологическим данным, указанные гипертонические растворы не приводят к гидропии брюшины и не нарушают проходящих в ней процессов микроциркуляции.

При отравлении барбитуратами и другими токсическими веществами, обладающими свойствами кислот, оптимальным является гипертонический диализирующий раствор (350—850 мосм/л) со щелочным рН (7,5—8,4).

Для выведения из организма аминазина и других токсических веществ, обладающих свойствами слабого основания, лучше применять диализирующие растворы с повышенным осмотическим давлением (350—750 мосм/л) при слабокислом рН (7,1—7,25), что также создает эффект «ионной ловушки».

При добавлении в диализирующий раствор альбумина клиренс барбитуратов и аминазина повышается пропорционально коэффициентам связывания этих веществ с белками крови. Это происходит за счет образования крупномолекулярных протеиновых комплексов. Эффект подобной «молекулярной ловушки» создается при введении в брюшную полость масляных растворов, связывающих жирорастворимые яды (липидный диализ).

В клинической практике операция перитонеального диализа проводится как экстренное дезинтоксикационное мероприятие при любом виде острых «экзогенных» отравлений, если получено достоверное лабораторное подтверждение наличия токсической концентрации химического вещества в организме.

Гемодиализ, проводимый в ранней токсикогенной фазе острых отравлений с целью выведения из организма токсических веществ, вызвавших отравление, получил название «ранний гемодиализ». Его эффективность обусловлена, прежде всего, способностью токсического вещества к свободному прохождению из крови через поры целлофановой мембраны диализатора в диализирующую жидкость.

В настоящее время ранний гемодиализ широко применяется при тяжелых отравлениях барбитуратами, соединениями тяжелых металлов, дихлорэтаном, метиловым спиртом, этиленгликолем, ФОС, хинином и рядом других токсических веществ. При этом наблюдаются значительное снижение концентрации токсических веществ в крови, превосходящее таковое при консервативной терапии, и улучшение клинического состояния больных. Это предотвращает развитие многих тяжелых осложнений, являющихся наиболее частой причиной летальных исходов.

Можно применять диализаторы разового использования, которые требуют минимальной затраты времени для подготовки их к работе (практически за время вшивания артериовенозного шунта такие аппараты всегда готовы к работе).

Подключение аппарата у больных с острыми отравлениями производится способом артерия — вена с помощью предварительно вшитого артериовенозного шунта в нижней трети одного из предплечий.

Противопоказанием к проведению операции раннего гемодиализа с помощью указанных аппаратов «искусственная почка» является стойкое падение артериального давления ниже 80—90 мм рт. ст.

В клинической практике операция раннего гемодиализа получила наиболее широкое применение при отравлениях барбитуратами: за 1 ч гемодиализа из организма выделяется столько же барбитуратов, сколько самостоятельно выделяется с мочой за 25—30 ч.

В 70-х годах разработан еще один перспективный метод экстракорпоральной искусственной детоксикации — *адсорбция* чужеродных веществ крови на поверхность твердой фазы. Этот метод является как бы искусственным аналогом и дополнением процесса адсорбции ядовитых веществ, который протекает на макромолекулах организма. Практическое использование нашли ионообменные смолы (иониты) и активированные угли.

Поверхность адсорбентов очень большая, как правило, достигает $1000 \text{ см}^2/\text{г}$. Степень сорбируемости определяется двумя факторами: поляризуемостью молекулы и ее геометрическими характеристиками.

Метод гемосорбции для лечения отравлений в клинике применили греческие врачи Яцидисидр в 1965 г. Они показали, что колонки, наполненные активным углем, при перфузии крови сорбировали значительное количество барбитуратов, что позволило вывести больных из коматозного состояния. В качестве неблагоприятного влияния гемосорбции отмечены уменьшение количества тромбоцитов, повышенная кровоточивость, озноб с гипертермией и снижение артериального давления в первые минуты от начала операции.

В нашей стране также проведена серия экспериментальных исследований по изучению сорбционных свойств, подбору и селективному синтезу активированных углей отечественных марок. В наибольшей степени оптимальным требованиям удовлетворяют гранулированные угли марки СКТ-6а и ИГИ со специальным покрытием белками крови самого больного, что делается непосредственно перед операцией, а также синтетический сорбент СКН.

Операцию гемосорбции проводят с помощью детоксикатора различной конструкции, представляющего собой портативный передвижной аппарат с насосом для крови и набором колонок вместимостью от 50 до 300 см^3 (рис. 16). Аппарат подключают к кровотоку больного через артериовенозный шунт. Эффективность операции оценивают по динамике клинического состояния больного и данным лабораторно-токсикологического исследования.

Метод детоксикационной гемосорбции обладает рядом преимуществ по сравнению с методами гемо- и перитонеального диализов. Это прежде всего техническая простота выполнения и высокая скорость детоксикации. Кроме того, важным преимуществом метода является его неспецифичность, т. е. возможность эффективного использования при отравлениях препаратами, плохо или практически не диализирующимися в аппарате «искусственная почка» (барбитураты короткого действия, фенотиазины, бенздиазепины и др.).

При острых отравлениях с 40-х годов по инициативе проф. О. С. Глозмана (Алма-Ата) стала широко применяться **операция замещения крови (ОЗК)**. Она явилась первым методом активной искусственной детоксикации в широкой клинической практике. Установлено, что для полного замещения крови реципиента кровью донора необходимо $10\text{--}15 \text{ л}$, т. е. количество, в 2—3 раза превышающее объем циркулирующей крови, так как часть перелитой крови постоянно удаляется из организма при одновременно проводимом кровопускании. Учитывая трудности в получении необходимого для операции большого количества крови и опасность иммунологического конфликта, в клинической практике ОЗК используется в гораздо меньших объемах ($1500\text{--}2500 \text{ мл}$). При распределении токсического вещества во внеклеточном секторе организма (14 л) ОЗК, проведенная в таком объеме, сможет удалить не более $10\text{--}15\%$ яда, а при его распределении во всем водном секторе (42 л) — не более $5\text{--}7\%$.

Для ОЗК используется одноклассовая, резуссовместимая донорская или трупная (фибринолизная) кровь различных сроков хранения в установленных инструкцией пределах. В клинике ОЗК применялась у больных с тяжелыми отравлениями токсическими веществами более 30 наименований. Операция проводится одномоментно непрерывно-струйным методом с использованием вено-венозных или вено-артериальных путей посредством катетеризации сосудов.

Из осложнений ОЗК отмечают временную гипотонию, посттрансфузионные реакции и умеренная анемия в послеоперационном периоде. Осложнения в процессе операции во многом определяются клиническим состоянием больных к моменту операции. При отсутствии выраженных гемодинамических исходных нарушений и технически правильно проведенной операции уровень артериального давления остается стабильным. Технические погрешности (диспропорции в объеме вводимой и выводимой крови) приводят к временным колебаниям артериального давления в пределах $15\text{--}20 \text{ мм рт. ст.}$ и легко корригируются при восстановлении нарушенного равновесия. Тяжелые расстройства гемодинамики отмечают во время ОЗК у больных на фоне экзотоксического шока.

Посттрансфузионные реакции (озноб, уртикарная сыпь, гипертермия) чаще наблюдаются при переливании длительно хранившейся крови (более 10 дней), что соответствует периоду высокой реактогенности консервированной крови. Причиной развития анемии, вероятно, является синдром гомологичной крови иммунобиологического характера, что связано с трансфузией крови от различных доноров.

Целесообразно выделение абсолютных показаний к операции ОЗК, когда она оценивается как патогенетическое лечение и имеет преимущества перед другими методами, и относительных показаний, которые могут быть продиктованы конкретными условиями при невозможности использования более эффективных методов детоксикации (гемодиализ, перитонеальный диализ).

Абсолютным показанием к ОЗК являются отравления веществами, обладающими непосредственным токсическим воздействием на кровь, вызывающими тяжелую метгемоглобинемию, нарастающий массивный гемолиз (анилин, нитробензол, нитриты, мышьяковистый водород) и изменения ферментативной активности крови (ФОИ). Существенные преимущества ОЗК — сравни-

тельная простота метода, который не нуждается в специальной аппаратуре, и возможность его применения в условиях любого стационара. Противопоказанием к применению ОЗК являются выраженные гемодинамические нарушения (коллапс, отек легких), а также осложненные пороки сердца, тромбофлебиты глубоких вен конечностей.

Одним из новых способов искусственной детоксикации организма, введенных в клиническую практику в последнее время, является возможность выведения из организма большого количества лимфы с последующим возмещением потери внеклеточной жидкости — детоксикационная *лимфорез*. Лимфу удаляют с помощью катетеризации грудного лимфопотока на шее (лимфодренаж). Возмещение потери лимфы, достигающей в некоторых случаях 3—5 л в сутки, проводится с помощью внутривенного введения соответствующего количества плазмозамещающих растворов. Результаты применения этого метода при отравлениях снотворными препаратами не имеют преимуществ по сравнению с другими способами ускоренной детоксикации организма (форсированный диурез, гемодиализ и пр.), поскольку в сравнительно небольшом количестве полученной за сутки лимфы (1000—2700 мл) удаляется не более 5—7% от общего количества токсических веществ, растворенных в общем объеме жидкости в организме (42 л), что примерно соответствует скорости естественной детоксикации организма при этой патологии. Более интенсивного оттока лимфы обычно добиться не удается вследствие неустойчивости гемодинамических показателей, низкого уровня центрального венозного давления и явлений сердечно-сосудистой недостаточности. Существует возможность обратного введения в организм лимфы, очищенной от токсических веществ, с помощью диализа аппаратом «искусственная почка» или методом лимфосорбции. Это может быть полезным для компенсации возможной потери белков, липидов и электролитов.

Таким образом, клиническая эффективность метода детоксикационной лимфорезии ограничивается небольшим объемом лимфы, выводимой из организма. Метод пока не имеет самостоятельного клинического значения для экстренной детоксикации при острых экзогенных отравлениях, но может быть использован в сочетании с другими методами, особенно при возможности обеспечения «лимфодиализа» или «лимфосорбции». Более перспективно применение этого метода при эндотоксикозе, сопровождающем острую печеночно-почечную недостаточность.

Наиболее эффективными по клиренсу большинства токсических веществ являются хирургические методы искусственной детоксикации (операции гемо- и перитонеального диализа, детоксикационной гемосорбции с помощью активных углей). Основным препятствием для успешного применения указанных методов является развитие экзотоксического шока, который выдвигает ряд дополнительных условий к методике проведения детоксикации. Эти условия требуют комплексного учета возможностей каждого хирургического метода с точки зрения величины полученного клиренса и воздействия (положительного или отрицательного) на гемодинамические показатели.

Для методов экстракорпорального очищения крови характерно наиболее заметное снижение артериального давления в начале операции вследствие увеличения общего объема кровеносного русла и интенсивного перераспределения крови, которое происходит по типу «централизации» кровообращения с перемещением крови в малый круг.

Антидотная детоксикация.

Уже на рубеже XVIII—XIX веков развитие химии и биологии позволяло предложить для лечебных целей ряд химических препаратов, антидотное действие которых было связано с обезвреживанием токсических веществ неорганического ряда (кислоты, щелочи, окиси и др.) путем реакции химической нейтрализации и превращения их в нерастворимые соли, а органических веществ (алкалоиды, белковые токсины и др.) — с помощью процесса адсорбции на растительном угле.

Лечебная эффективность этих методов строго ограничивалась возможностью влияния на токсическое вещество, находящееся в желудочно-кишечном тракте. Только сравнительно недавно, 20—30 лет назад, открылась возможность использования новых биохимических противоядий, способных воздействовать на токсическое вещество, пребывающее во внутренней среде организма: в крови, паренхиматозных органах и др.

Подробное изучение процессов токсикокинетики химических веществ в организме, путей их биохимических превращений и реализации токсического действия позволяет в настоящее время более реально оценить возможности антидотной терапии и определить ее значение в различные периоды острых заболеваний химической этиологии.

1. Антидотная терапия сохраняет свою эффективность только в ранней токсикогенной фазе острых отравлений, длительность которой различна и зависит от токсико-кинетических особенностей данного токсического вещества. Наибольшая продолжительность этой фазы и, следовательно, сроков антидотной терапии отмечается при отравлениях соединениями тяжелых металлов (8—12 сут), наименьшая — при воздействии на организм высокотоксичных и быстрометаболизируемых соединений (цианидов, хлорированных углеводов и др.).
2. Антидотная терапия отличается высокой специфичностью и поэтому может быть использована

только при условии достоверного клинико-лабораторного диагноза данного вида острой интоксикации. В противном случае при ошибочном введении антидота в большой дозе может проявиться его токсическое влияние на организм.

3. Эффективность антидотной терапии значительно снижена в терминальной стадии острых отравлений при развитии тяжелых нарушений системы кровообращения и газообмена, что требует одновременного проведения необходимых реанимационных мероприятий.

4. Антидотная терапия играет существенную роль в профилактике состояний необратимости при острых отравлениях, но не оказывает лечебного влияния при их развитии, особенно в соматогенной фазе заболеваний.

Среди многочисленных лекарственных средств, предложенных в разное время и разными авторами в качестве специфических противоядий (антидотов) при острых отравлениях различными токсическими веществами, можно выделить 4 основные группы.

1. *Препараты, оказывающие влияние на физико-химическое состояние токсического вещества в желудочно-кишечном тракте (химические противоядия контактного действия).* Многочисленные химические противоядия в настоящее время практически потеряли свое значение ввиду резкого изменения «номенклатуры» химических веществ, вызывающих отравления, и значительной конкуренции со стороны методов ускоренной эвакуации ядов из желудка с помощью промывания через желудочный зонд. Промывание желудка является наиболее простым, всегда доступным и надежным способом снижения резорбции токсических веществ при пероральном пути их поступления. Сохраняет свое значение применение внутрь в качестве неспецифического сорбента активированного угля, 1 г которого сорбирует до 800 мг морфина, 700 мг барбитала, 300—350 мг других барбитуратов и алкоголя. В целом этот метод лечения отравлений в настоящее время относят к группе методов искусственной детоксикации под названием «гастроинтестинальная сорбция».

2. *Препараты, оказывающие специфическое физико-химическое действие на токсические вещества в гуморальной среде организма (химические противоядия парентерального действия).* К этим препаратам относятся тиоловые соединения (унитиол, мекаптин), применяемые для лечения острых отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка, и хелеобразователи (соли ЭДТА, тетагин), используемые для образования в организме нетоксичных соединений (хелатов) с солями некоторых металлов (свинца, кобальта, кадмия и др.).

3. *Препараты, обеспечивающие выгодное изменение метаболизма токсических веществ в организме или направления биохимических реакций, в которых они участвуют.* Эти препараты не влияют на физико-химическое состояние самого токсического вещества. Эта наиболее обширная группа носит название «биохимические противоядия», среди которых наибольшее клиническое применение в настоящее время находят реактиваторы холинэстеразы (оксимы) — при отравлениях ФОС, метиленовый синий — при отравлениях метгемоглобинообразователями, этиловый спирт — при отравлениях метиловым спиртом и этиленгликолем, налорфин — при отравлениях препаратами опиума, антиоксиданты — при отравлениях четыреххлористым углеродом.

4. *Препараты, оказывающие лечебный эффект в силу фармакологического антагонизма с действием токсических веществ на одни и те же функциональные системы организма (фармакологические противоядия).* В клинической токсикологии наиболее широко используется фармакологический антагонизм между атропином и ацетилхолином при отравлениях ФОС, между прозерпином и пахикарпином, хлоридом калия и сердечными гликозидами. Это позволяет купировать многие опасные симптомы отравления данными препаратами, но редко приводит к ликвидации всей клинической картины интоксикации, так как указанный антагонизм обычно оказывается неполным. Кроме того, препараты — фармакологические антагонисты в силу их конкурентного действия должны применяться в достаточно больших дозах, чтобы превысить концентрацию в организме токсического вещества.

Биохимические и фармакологические противоядия не изменяют физико-химического состояния токсического вещества и не вступают с ним ни в какой контакт. Однако специфический характер их патогенетического лечебного эффекта сближает их с группой химических противоядий, что обуславливает возможность применения в комплексе под названием «специфическая антидотная терапия».

Применение *методов детоксикации при хронических* отравлениях имеет свои характерные особенности, которые зависят от своеобразных условий формирования хронических болезней при данной патологии.

Во-первых, поскольку при хронических отравлениях обычно наблюдается депонирование токсических веществ, т. е. их прочная связь с органическими или неорганическими структурами клеток и тканей, выведение их из организма крайне затруднено. При этом наиболее распространенные методы ускоренного очищения организма, такие, как гемодиализ и гемосорбция, оказываются неэффективными.

Во-вторых, основное место в лечении хронических отравлений занимает применение лекарственных препаратов, воздействующих на поступивший в организм ксенобиотик и продукты его метаболизма, т. е. своеобразная химиотерапия, имеющая основным объектом своего воздействия

токсический агент. В составе указанной терапии следует выделить две основные группы: специфические средства антидотной детоксикации и препараты для неспецифической, патогенетической и симптоматической терапии.

К первой группе относятся комплексообразующие соединения — соли аминокислот (тетрацилин и пентацилин), эффективные при отравлениях свинцом, марганцем, никелем, кадмием, и соли аминокислот (фосфицин и пентафосфин), ускоряющие выведение бериллия, урана, свинца. Кроме того, дитиолы (унитиол, сукцимер, пеницилламин) проявляют свои защитные свойства при хронических отравлениях ртутью, мышьяком, свинцом, кадмием.

В действии всех комплексообразующих соединений есть много общего, связанного с их избирательной способностью хелатировать (захватывать) и удалять в связанном виде с мочой многие токсичные металлы и металлоиды. Для этого их применяют длительно (1—2 мес) повторными курсами, что ведет к уменьшению содержания этих веществ в организме и как следствие симптоматики отравления.

Ко второй группе относятся многочисленные лекарственные средства, широко применяемые для общей дезинтоксикационной терапии при различных заболеваниях. Так, курсы лечения аскорбиновой кислотой уменьшают проявление токсического действия некоторых металлов — свинца, хрома, ванадия; витаминов группы В с глюкозой — хлорированных углеводов и пр. При марганцевой интоксикации с синдромом паркинсонизма успешно применяется L-дофа, в результате чего у больных усиливается образование норадреналина, улучшаются мышечный тонус, походка, речь.

Особенностью клинического применения этих лекарств является необходимость их длительного использования повторными курсами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АБ – антибиотик
 АД – артериальное давление
 АДФ - аденозиндифосфат
 АМФ - аденозинмонофосфат
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
 АСК – ацетилсалициловая кислота
 АТР – ангиотензивные рецепторы
 АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
 АХ – ацетилхолин
 АХЭ – ацетилхолинэстераза
 БА – бронхиальная астма
 б R – болевой рецептор
 в/в – внутривенно
 в/м - внутримышечно
 ВНД – высшая нервная деятельность
 ВНС – вегетативная нервная система
 ГАМК – γ – аминокислотная кислота
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ГЕД – голубиная единица действия
 ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
 ДГФК - дигидрофолиевая кислота
 ДВПК – двенадцатиперстная кишка
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ДОКСА – дозоксикортикостерона ацетат
 ДОФА – дофамин
 EDRF – эндотелиальный релаксирующий фактор
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИМ – инфаркт миокарда

КЕД – кошачья единица действия
 КОС – кислотно-основное состояние
 ЛВ – лекарственное вещество
 ЛЕД – лягушачья единица действия
 ЛП – лекарственный препарат
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
 ЛППП – липопротеиды промежуточной плотности
 ЛС – лекарственное средство
 МАО – моноаминоксидаза
 МДП – маниакально-депрессивный психоз
 МПД – минимальная пирогенная доза
 НА – наркотический анальгетик
 ННА – ненаркотические анальгетики
 НОК – нитроглицерин
 НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
 ОЗК – операция замещения крови
 ОРВИ – острая вирусная респираторная инфекция
 ОЦК – объем циркулирующей крови
 ПАБК – парааминобензойная кислота
 ПАС – противоаритмические средства
 ПАСК – парааминосалициловая кислота
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 ПОС – противоопухолевые средства
 ПСНС – парасимпатическая нервная система
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 т-РНК – транспортная рибонуклеиновая кислота
 и-РНК – информационная рибонуклеиновая кислота
 САА – сульфаниламид
 СНС – симпатическая нервная система
 СПВС – стероидные противовоспалительные средства
 СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
 ССС – сила сердечных сокращений
 СХУ – синдром хронической усталости
 ТАД – трициклические антидепрессанты
 ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота
 ТМП – триметоприм
 ФДЭ – фосфодиэстераза
 ФОС – фосфоорганические соединения
 ХПН – хроническая почечная недостаточность
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
 ЦНС – центральная нервная система
 ЦОГ – циклооксигеназа
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
 ЭПС – электрическая проводимость сердца
 ЭЭГ – электроэнцефалограмма
 ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

СОДЕРЖАНИЕ.

1. Общая фармакология.....	2
2. Общая фармакология (продолжение).....	8
3. ЛС, влияющие на передачу возбуждения в холинергических синапсах.....	14
4. ЛС, влияющие на	

передачу	возбуждения	в	адренергических
синапсах.....			
			24
5. Наркотические анальгетики.....			31
6. Ненаркотические анальгетики.....			39
7. Противосудорожные и противопаркинсонические средства			45
8. Психотропные средства (нейролептики, соли лития).....			53
9. Психотропные (транквилизаторы, седативные средства, антидепрессанты, психостимуляторы)			60
10. Ноотропные средства. Адаптогены. Актопротекторы.....			71
11. Средства, применяемые при коронарной недостаточности.....			78
12. Средства для наркоза.....			86
13. Средства, влияющие на функции органов дыхания.....			97
14. Сердечные гликозиды.....			106
15. Гипотензивные средства.....			113
16. Мочегонные средства.....			122
17. Противоаритмические средства.....			130
18. Средства, влияющие на систему крови.....			139
19. Противоатеросклеротические средства.....			149
20. Гормональные препараты.....			158
21. Гормональные препараты (продолжение).....			167
22. Лекарственные средства, влияющие на процессы			воспаления и
аллергии.....			179
23. Лекарственные средства, влияющие на иммунитет.....			189
24. Соли щелочных, щелочноземельных металлов, кислоты, щелочи... ..			199
25. Антисептические и дезинфицирующие средства.....			204
26. Химиотерапевтические средства. Антибиотики.....			212
27. Антибиотики (продолжение).....			220
28. Сульфаниламидные препараты. Антибактериальные препараты			разного химического
строения.....			232
29. Противотуберкулезные, противосифилитически,			противовирусные
средства.....			242
30. Противогрибковые и противоглистныe средства.....			253
31. Противоопухолевые (противобластомные) средства.....			262
32. Радиопротекторы и средства, способствующие выведению			радионуклеидов из
организма.....			270
33. Взаимодействие лекарственных средств.....			277
34. Основные принципы лечения острых отравлений ЛС.....			292