

КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра фармакологии

ОЧЕРКИ ЛЕКЦИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ

Учебное пособие

*Прочитанные профессором Зиганшиным А.У.
и записанные студентом Хабировым Р.А.,
с привлечением некоторых дополнительных материалов
из учебника Харкевича Д.А. «Фармакология»*

Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия
для использования в образовательных учреждениях, реализующих
основные профессиональные образовательные программы высшего
образования специалитета по направлению подготовки
31.05.01 «Лечебное дело»

Казань
2021

УДК 615.1(075.8)
ББК 52.81
О-95

Печатается по решению Центрального координационно-методического совета ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России

Составитель – Р.А. Хабиров
Под редакцией профессора А.У. Зиганшина

Рецензенты:

И.А. Волчегорский, заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
фармакологии ФГБОУ ВО Южно-Уральского ГМУ Минздрава России

А.В. Самородов, доктор медицинских наук, доцент,
и.о. заведующего кафедрой фармакологии с курсом клинической
фармакологии ФГБОУ ВО Башкирского ГМУ Минздрава России

О-95 Очерки лекций по фармакологии : учебное пособие /
Казанский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации ;
составитель Р. А. Хабиров ; под редакцией профессора
А. У. Зиганшина. – Прочитанных профессором Зиганшиным А. У.
и записанные студентом Хабировым Р. А., с привлечением
некоторых дополнительных материалов из учебника Харкевича Д. А.
«Фармакология» – Казань : Казанский ГМУ, 2021. – 227, [1] с.

Учебное пособие представляет собой систематизированные записи лекций по фармакологии, прочитанных проф. Зиганшиным А.У. студентам 3 курса лечебного факультета в 2019 – 2020 учебном году. Учебное пособие поможет студентам в освоении компетенции ОПК-8 : готовность к медицинскому применению лекарственных препаратов, и иных веществ, и их комбинаций при решении профессиональных задач. Пособие рекомендуется в качестве дополнительной литературы при изучении дисциплины «Фармакология» студентам 3 курса лечебного и других медицинских факультетов.

УДК 615.1(075.8)
ББК 52.81

© Казанский государственный медицинский университет, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Лекция № 1. Введение в фармакологию. Фармакокинетика.....	5
Лекция № 2. Фармакодинамика.....	18
Лекция № 3. Холиномиметики	31
Лекция № 4. Холиноблокаторы	40
Лекция № 5. Адренопозитивные и адренонегативные средства	46
Лекция № 6. Афферентная НС. Общие анестетики. Этанол.....	56
Лекция № 7. Анальгетики центральные. Ненаркотические анальгетики. НПВС.....	64
Лекция № 8. Снотворные средства. Противосудорожные средства. Противопаркинсонические средства.....	74
Лекция № 9. Антипсихотические средства. Анксиолитики. Средства лечения маний. Антидепрессанты. Психостимуляторы.....	79
Лекция № 10. Средства, влияющие на функции органов дыхания	92
Лекция № 11. Средства, влияющие на функции органов пищеварения ...	99
Лекция № 12. Кардиотонические средства. Противоритмические средства.....	109
Лекция № 13. Средства, применяемые при ишемической болезни сердца. Средства, применяемые при инфаркте миокарда. Антиатеросклеротические средства.....	122
Лекция № 14. Антигипертензивные средства. Гипертензивные средства.....	135
Лекция № 15. Диуретики. Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрии.....	148
Лекция № 16. Средства, влияющие на кроветворение и свертывающую систему крови	156
Лекция № 17. Антисептические и дезинфицирующие средства. Антибиотики.....	167
Лекция № 18. Сульфаниламидные препараты. Синтетические противомикробные средства разного химического строения. Противотуберкулезные средства. Противосифилитические средства.....	186
Лекция № 19. Противогрибковые средства. Противовирусные средства. Противопаразитарные средства. Противоглистныe средства. Противоопухолевые средства.....	195
Лекция № 20. Препараты гормонов, их синтетические заменители и антагонисты	208
Лекция № 21. Побочное действие лекарств. Лечение лекарственных отравлений.....	219

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее учебное пособие представляет собой записи лекций по фармакологии, которые были прочитаны заведующим кафедрой фармакологии Казанского ГМУ профессором А.У. Зиганшиным студентам 3 курса лечебного факультета в 2019 – 2020 учебном году. Лекции в виде конспекта в электронном виде записывал студент группы 1303 Хабиров Ринат, и после завершения изучения дисциплины «Фармакология», оформил их в виде электронного файла. Оценив усердие Хабирова Рината и удостоверившись в высоком качестве записей, профессор Зиганшин А.У. предложил создать на их основе учебное пособие.

Для удобства восприятия информации материал в пособии изложен в тезисном виде с использованием таблиц и схем. Следует отметить, что никакие лекции не могут в полной мере отразить тот большой материал, который должен узнать и освоить студент, изучая предмет «Фармакология». Поэтому в некоторые разделы учебного пособия были дополнены сведениями из учебника фармакологии Д.А. Харкевича. Но даже в таком дополненном виде «Очерки лекций по фармакологии» не претендует на всеобъемлющую полноту. Поэтому это учебное пособие ни в коей мере не заменяет учебник, а является удобным вспомогательным материалом при подготовке к занятиям, модулями экзамену по фармакологии.

Составитель и редактор настоящего пособия верят, что оно будет полезно студентам лечебного факультета, изучающим фармакологию, для успешного освоения этой сложной, но очень важной медико-биологической дисциплины, в частности для освоения компетенции ОПК-8 (готовность к медицинскому применению лекарственных препаратов и иных веществ и их комбинаций при решении профессиональных задач) в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом по специальности «Лечебное дело».

ЛЕКЦИЯ № 1.

Введение в фармакологию. Фармакокинетика.

Все – яд, все – лекарство; то и другое определяет доза.

*Парацельс
(1493 – 1541)*

Фармакология – это медико-биологическая наука, изучающая взаимодействие химических соединений с живыми организмами: человеком, животными, микроорганизмами.

История фармакологии:

- Связана с историей медицины и насчитывает не одно тысячелетие.
- III – IV вв. до н.э. **Гиппократ** впервые систематизирует показания к применению известных к тому времени лекарств.
- II в. – **Гален** – принципы применения и очистки лекарственных средств (ЛС). Сохранились галеновы препараты (настойки, экстракты), основанные на спиртовой очистке действующих веществ лекарственного растительного сырья от балластных компонентов.
- X – XI вв. – **Авиценна** – развитие систематизации применения ЛС.
- XVIII в. – **Петр I** – сильное развитие фармакологии в России благодаря реформам: было запрещено продавать ЛС вне аптек и впервые был создан государственный орган, руководящий аптеками, – **Аптекарская канцелярия**.
- 1778 г. – была издана первая **Российская фармакопея**.

Препараты, созданные на кафедре фармакологии КГМУ

Традиционное направление исследований на кафедре – изучение биологической активности **фосфорорганических соединений** (ФОС). Это направление основано на работах двух крупных казанских химиков – отца и сына Арбузовых (Александр Ерминингельдович – отец, Борис Александрович – сын), оба академики АН СССР, открывших несколько способов простого и эффективного синтеза ФОС.

- ❖ **ФОС с антихолинэстеразным действием** – результат работы казанских химиков и фармакологов:
 - Армин, Нибуфин, Фосфакол
Все ранее использовались для лечения глаукомы, атонии кишечника, миастении.
В настоящее время не выпускаются и не применяются из-за потенциально высокой токсичности.
- ❖ **ФОС, не обладающие антихолинэстеразным действием:**
 - Димефосфон – средство метаболической терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний. Успешно используется в клинике детских, инфекционных, кожных болезней.
 - Глицифон – противоопухолевое средство, очень эффективно при опухолях кожи.
 - Фосфобензид – обладает транквилизирующим, седативным действием, применяется в комплексной терапии алкоголизма.
- ❖ **Соединения других химических групп:**
 - Мебикар – дневной транквилизатор с очень низкой токсичностью и минимальными побочными эффектами.
 - Ксимедон – ранозаживляющее средство, стимулирует регенерацию тканей.

Наименования лекарств

Лекарства могут иметь несколько наименований:

1. Химическое – используется только химиками, аналитиками.
2. Международное непатентованное наименование (МНН) – одинаковое во всех странах, используется в международных документах, справочниках, оно одно единственное.
3. Торговое (фирменное) наименование – принадлежит фирме-производителю лекарств, является его собственностью, может быть столько, сколько производителей.

Пример:

1. (*RS*)-1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид.
2. Пропранолол.
3. Анаприлин, обзидан, индерал и еще около 20 других наименований.

Принципы классификации лекарственных средств:

1. Классификация по алфавитному принципу:
 - *используют при издании энциклопедических справочников ЛС.*
2. Фармакологическая классификация:
 - *основана на действии ЛС на организм;*
 - *учитывают механизм и вид действия, химическое строение ЛС;*
 - *например, в класс «Антигипертензивные ЛС» входят группы: симпатолитики, альфа-АБ, ингибиторы АПФ, БКК, бета-АБ, спазмолитики.*
3. Фармакотерапевтическая классификация:
 - *основана на группировке ЛС для лечения отдельных болезней или групп болезней;*
 - *группа «Противовирусные ЛС» разделена на подгруппы: противогриппозные ЛС, противогерпетические ЛС, анти-ВИЧ препараты.*
4. Химическая классификация лекарственных средств:
 - *разделение ЛС на алкалоиды, гликозиды, простые и сложные эфиры, ациклические соединения;*
 - *широко применяют в органической (синтетической) и фармацевтической химии.*
5. Международная анатомо-терапевтическо-химическая (АТХ) классификация лекарственных препаратов (наиболее широко применяемая):

- *Вначале все препараты делятся на 14 классов по анатомическим областям воздействия, которые обозначаются заглавными английскими буквами:*

A – Alimentary tract and metabolism (желудочно-кишечный тракт и метаболизм)

B – Blood (кровь)

C – Cardiovascular system (сердечно-сосудистая система)

D – Dermatological (дерматологические средства)

... и т.д.

- *Затем препараты подразделяются на подклассы в соответствие с основным их терапевтическим эффектом, которые обозначаются двузначной цифрой:*

N – Nervous system (нервная система)

N01 – анестетики

N02 – анальгетики и т.д.

- Затем обозначается принадлежность препарата к конкретной химической группе и присваивается индивидуальный код лекарственного средства:

N – Нервная система

N02 – Анальгетики

N02A – Наркотические анальгетики

N02A A – Алкалоиды опия

N02A A01 – Морфин

N02B – Ненаркотические анальгетики

N02B A – Производные салициловой кислоты

N02B A01 – Ацетилсалициловая кислота

N02B E – Производные анилина

N02B E01 – Парацетамол

Источники справочной информации о лекарственных средствах:

1. Официальная информация (*Гос. фармакопея РФ, инструкции по применению для пациентов и мед. и фарм. работников*).
2. Справочники, учебники.
3. Рекламная информация.
4. Неопубликованные сведения о клинических результатах.

Источники лекарственных препаратов:

1. Лекарственное растительное сырье.
2. Сырье животного происхождения.
3. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов.
4. Минеральное сырье.
5. Продукты химического синтеза.

Этапы создания и внедрения новых лекарственных средств:

1. Анализ рынка и патентов.
2. Скрининг новых химических веществ, драг-дизайн и опытное производство.
3. Доклинические исследования на экспериментальных животных.
4. Клинические исследования. Проводятся в 4 фазы:
 1. на здоровых добровольцах (оценка безопасности, особенностях фармакокинетики);
 2. на ограниченном контингенте больных (оценка эффективности, сравнение с существующими аналогами);

3. многоцентровые исследования (оценка эффективности, выявление типичных побочных эффектов);
4. постмаркетинговые исследования – первые 5 лет после начала продаж и широкого применения лекарства;
5. регистрация (после 3 фазы клинических испытаний), производство и вывод на рынок.

Патентование – защищает лекарство-бренд конкретной фирмы от конкурентов на 15 – 20 лет, после чего лекарство-дженерик может воспроизводиться другими производителями.

Дозирование лекарств

Доза – количество биологически активного вещества, введенного каким-либо образом в организм, выраженное в единицах массы, объема или условных (биологических) единицах.

Терапевтическая доза (ТД) – доза ЛС, вызывающая определенный терапевтический эффект (ТЭ).

В свою очередь ТД подразделяется на:

1. **Пороговая (минимальная действующая) ТД** – наименьшая доза, вызывающая определенный ТЭ.
2. **Средняя ТД** – доза ЛС, оказывающая желательный (оптимальный) ТЭ у большинства больных.
3. **Максимальная ТД** – доза ЛС, не достигающая токсической дозы, и условно принимается за наибольшую допустимую дозу, разрешенную к применению в медицинской практике.

Терапевтическая широта – диапазон терапевтических доз – от пороговой до максимальной ТД.

В клинической практике ТД подразделяют на:

1. **Разовая доза** – количество ЛС, назначаемое на 1 прием.
 - а. **Высшая разовая доза** – разовая доза ЛС, принятая за наибольшую допустимую.
2. **Суточная доза** – количество ЛС, назначаемое на прием в течение суток.
 - а. **Высшая суточная доза** – суточная доза ЛС, принятая за наибольшую допустимую.

3. **Курсовая доза** – количество ЛС, назначаемое на весь курс лечения. Она определяется не для всех лекарств.
 - а. **Высшая курсовая доза** – курсовая доза ЛС, принятая за наибольшую допустимую.
4. **Поддерживающая доза** – количество ЛС, необходимое для поддержания какого-то терапевтического эффекта.
5. **Профилактическая доза** – количество ЛС, необходимое для профилактики какого-либо заболевания.

Помимо ТД выделяют также:

1. **Ударная доза** – высшая разовая или близкая к ней доза, которую назначают больному для создания максимальной концентрации препарата в плазме крови в целях получения максимального действия.
2. **Токсическая доза** – доза ЛС, вызывающая в организме патологические изменения, не приводящие к летальному исходу.
3. **Смертельная доза** – доза ЛС, вызывающая смертельный исход.

Пути введения лекарственных препаратов в организм:

1. Энтеральный путь (через пищеварительный тракт):
 - пероральный – через рот; это самый распространенный путь введения;
 - сублингвальный – под язык;
 - трансбуккальный – «приклеивание» к слизистой щеки, десны;
 - дуоденальный – в двенадцатиперстную кишку (ДПК);
 - ректальный – в прямую кишку.
2. Парентеральный путь (минуя пищеварительный тракт): п/к, внутривенно, в/м, в/в, внутриартериально, внутрикостно, субарахноидально, трансдермально, ингаляционно.

Фармакокинетика лекарств

Фармакокинетика изучает то, что происходит с лекарством в организме человека.

Этапы фармакокинетики:

- 1) **Всасывание** (абсорбция) – процесс проникновения ЛС извне организма вовнутрь (когда лекарство появляется в периферической крови) через неповрежденные ткани организма.

Механизмы всасывания:

- **Пассивная диффузия** – движение молекул ЛС по градиенту концентрации через клетку, > 90% лекарств всасывается по этому механизму. Для проникновения через мембраны клеток:
 - вещество не должно быть слишком большим (среднего размера – 300 – 500 Да);
 - вещество должно быть липофильным (растворимым в жирах);
 - вещество должно быть электронейтральным, неполярным.
- **Фильтрация** – проникновения между клетками через поры между мембранами клеток. Диаметр пор невелик, поэтому диффундируют вода, некоторые ионы и мелкие гидрофильные молекулы (мочевина, например).
- **Активный транспорт** – проникновение ЛС сквозь клетку независимо от градиента концентрации:
 - обеспечивает переносчик (транспортёр);
 - требуется энергия на работу переносчика;
 - движение только в одну сторону – извне вовнутрь;
 - очень специфичен, необходимо высокое сродство вещества и переносчика;
 - количество переносчика определяет насыщаемость (максимум), когда задействованы все имеющиеся в наличии переносчики.

Пример: всасывание белков и комплекса цианокобаламина (витамин B_{12}) с внутренним фактором Касла.

- **Пиноцитоз** – захват ЛС клеткой с образованием псевдоподий, очень редко (аналогично таковому у амёб).

Характеристики всасывания в ЖКТ:

- Всасывание ЛС в ЖКТ – через печень (кроме ротовой полости и нижних отделов прямой кишки).
- Пресистемная элиминация или эффект первого прохождения через печень – феномен, когда системного кровотока достигает лишь определенная часть принятой дозы препарата. Это связано со степенью метаболизма (разрушения) лекарства при первом прохождении через печень, несмотря на всасываемость из ЖКТ.
- **Биодоступность** – количество неизмененного вещества, которое достигло плазмы крови относительно исходной дозы препарата. *Эта характеристика была предложена в связи с тем, что системное действие вещества развивается только после его попадания в кровоток, откуда оно поступает в ткани.*

2) Распределение – процесс проникновения ЛС из крови в ткани. В целом происходит по тем же механизмам, что и всасывание.

Факторы, влияющие на распределение лекарственных веществ в организме:

1. Растворимость ЛС в воде и липидах:

- гидрофильные ЛС, которые имеют малый молекулярный вес, легко проходят во внеклеточные области, но не могут проникнуть через мембраны клеток или биологические барьеры;
- липофильные ЛС легко проникают через биологические барьеры и быстро распространяются по всему организму;
- нерастворимые в жирах и воде ЛС могут проникать через мембраны клеток только при наличии специальных энергозависимых транспортных систем.

2. Степень связывания ЛС с белками – ЛС, попав в кровь, могут находиться в ней в 2 фракциях:

- свободной;
- связанной – некоторые ЛС способны связываться с белками крови, в результате чего не могут покинуть кровеносное русло (поскольку тем самым приобретают высокую молекулярную массу), а значит – не могут выйти из кровеносного русла, попасть в ткани.

3. Особенности регионарного кровотока – достижение в первую очередь наиболее хорошо кровоснабжаемых органов (*сердце, легкие, печень, почки*).

4. Наличие биологических барьеров:

Гистогематические барьеры – разделение плазмы крови и интерстициального пространства. Важнейшими являются:

- Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – барьер между кровью и интерстициальной жидкостью мозга.
 - вещества ГЭБ в основном проходят с помощью диффузии, некоторые соединения – за счет активного транспорта;
 - при патологических состояниях (*воспалении мозговых оболочек, выраженной гипоксии, травматическом шоке, ЧМТ и т.д.*) происходит ↑ проницаемости ГЭБ.
- Гематоплацентарный барьер – барьер между кровью беременной женщины и плацентой развивающегося в ее организме плода.

3) Метаболизм – процесс биохимического превращения ЛС. Как правило, при метаболизме активное ЛС превращается в неактивное, липофильное превращается в гидрофильное. Это нормальный процесс очищения организма от чужеродного вещества (ксенобиотика). Гидрофильные вещества легко удаляются из организма почками.

Но иногда неактивное вещество (пролекарство) может приобретать биологическую активность в процессе метаболической трансформации (эналаприл).

Метаболизм может идти в любых тканях, но наиболее активно идет в печени (антитоксическая функция печени).

Известны **2 основных пути** метаболизма лекарства:

- биотрансформация, или реакция метаболизма 1 фазы – происходит химическое превращение ЛС в другое вещество в результате окисления, восстановления или гидролиза;
- конъюгация, или реакция метаболизма 2 фазы – к молекуле ЛС присоединяется остаток молекулы другого вещества в результате метилирования, ацетилирования, сульфатирования, глюкуронирования и др.

Как правило, при метаболизме ЛС вначале происходит биотрансформация, а затем конъюгация. Поэтому они называются реакции метаболизма 1 и 2 фазы. Но это не обязательно. Может быть вначале конъюгация, а потом биотрансформация, может быть только один из этих вариантов метаболизма. А может быть и так, что лекарство вообще не метаболизируется, а выводится в неизменном виде (пенициллин).

4) Выведение (экскреция) – процесс того, как лекарственное вещество покидает организм.

Основным органом выведения являются почки, однако ЛС могут выводиться и кишечником, легкими, потовыми и молочными железами.

Основные механизмы экскреции в почках:

1. Клубочковая фильтрация.
2. Канальцевая секреция.

Процесс, объединяющий метаболизм и выведение, называется **элиминацией** – уменьшение концентрации действующего вещества в крови.

Факторы, влияющие на элиминацию:

1. Скорость метаболизма – при нарушении функций печени продукты химических превращений ЛС, выводимые почками, поступают в кровоток медленнее.
2. Почечный кровоток – чем больше ЛС будет доставлено кровью в почки, тем больше его выведется.
3. Функция почек – ее нарушают патологические процессы в почках; ее эффективность ↓ с возрастом.
4. рН мочи – при щелочной реакции мочи повышается выведение кислых соединений, а при кислой – ↑ выведение оснований (ЛС становятся ионизированными, а значит – плохо реабсорбируются).

Время полужизни лекарства (полуэлиминации) – время, в течение которого концентрация активного вещества в крови снижается наполовину.

Зависимость действия лекарственных веществ от возраста и иных индивидуальных особенностей и состояний организма:

1. Способ введения препарата

При парентеральном введении эффект, как правило, быстрее и сильнее, чем при энтеральном введении, однако дело не только в количественной, но и в качественной характеристиках эффекта. *Например, $MgSO_4$ при введении в/в вызывает выраженный гипотензивный эффект, а при введении перорально является мощным слабительным средством, не оказывая влияния на АД.*

2. Возраст

Чувствительность к ЛС меняется в зависимости от возраста. Выделяют:

● Перинатальная фармакология

Исследует особенности влияния ЛС на плод от 24 недель до родов и на новорожденного. Плод в последний триместр и новорожденные в первый месяц жизни существенно отличаются от взрослых по чувствительности к ЛС. Это связано с:

- недостаточностью многих ферментов;
- повышенной проницаемостью ГЭБ;
- недоразвитие ЦНС;
- иная чувствительность рецепторов;
- недостаточность функций почек.

Например:

- Новорожденные более чувствительны к некоторым веществам, влияющим на ЦНС (в частности к **морфину**).
- Для новорожденных очень токсичен **левомицетин**, который может вызвать даже смертельный исход. Это объясняется тем, что в печени у новорожденных нет необходимых ферментов для его детоксикации.

- Педиатрическая фармакология

Изучает особенности действия веществ на детский организм. Считается, что на каждый год жизни ребенка требуется 1/20 дозы для взрослого.

- Гериатрическая фармакология

Выяснение особенности действия ЛС у больных пожилого и старческого возрастов.

В пожилом и старческом возрасте:

- замедленное всасывание ЛС;
- менее эффективно протекает их метаболизм;
- понижена скорость экскреции препаратов почками.

В целом чувствительность к большинству ЛС в пожилом и старческом возрастах повышена.

3. Пол

Обычно ЛС одинаково влияют как на мужчину, так и на женщину. Однако эффекты половых гормонов и родственных соединений на организм обоих полов отличаются принципиально.

Например:

- при раке молочной железы женские половые гормоны являются стимуляторами роста опухоли, а мужские половые гормоны тормозят рост опухоли;
- при опухолях простаты у мужчин с той же целью вводят женские половые гормоны.

4. Индивидуальная чувствительность

Из-за генетических или приобретенных особенностей некоторые люди могут необычно реагировать на введение определенного ЛС. Это может быть связано с отсутствием каких-либо ферментов и рецепторов, однако в большинстве случаев это связано с аллергическими проявлениями (*от кожных проявлений до бронхоспазма, коллапса и шока*).

Идиосинкразия – вариант индивидуальной чувствительности человека, при которой на первое в жизни введение ЛС организм отвечает совершенно необычно, бурно, вплоть до анафилактического шока.

5. Особые состояния организма

Периоды полового созревания, беременность, роды, половое угасание – особые состояния организма человека, во время которых действие некоторых ЛС может значительно изменяться.

Например:

- При беременности действие некоторых препаратов может ослабляться из-за того, что идет распределение и в организм плода, в том числе метаболизм в его печени. Важно учитывать побочное действие на развивающийся плод.

6. Наличие определенных условий

Некоторые препараты не оказывают своего действия без наличия ряда условий в организме.

Например:

- жаропонижающие средства (парацетамол) оказывают действие только при повышенной температуре, а на нормальную температуру не влияют;
- сердечные гликозиды проявляют свое кардиотоническое действие лишь при наличии сердечной недостаточности.

7. Режим и диета

Оказывают значительное влияние на действие ЛС.

Например:

- богатая белком пища затрудняет всасывание препарата из ЖКТ → ↓ скорость наступления и силу проявления эффекта;
- однако растительные жиры и алкоголь значительно ускоряют процесс всасывания в кишечнике.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВЫДЕЛЯЮТ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ДОЗЫ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) суточная доза
 - 2) разовая доза
 - 3) профилактическая доза
 - 4) паллиативная доза
 - 5) курсовая доза
2. ПРЕПАРАТ, СОЗДАННЫЙ В КАЗАНСКОМ ГМУ, НЕ ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМ ДЕЙСТВИЕМ:
 - 1) армин
 - 2) мебикар
 - 3) димефосфон
 - 4) фосфакол
 - 5) ксимедон
3. ПЕРИОД ПОЛУЖИЗНИ ЛЕКАРСТВА – ЭТО:
 - 1) время появления активного вещества в крови
 - 2) время, в течение которого концентрация активного вещества в крови снижается наполовину
 - 3) время, в течение которого препарат проявляет свой эффект
 - 4) время, в течение которого эффект препарата снижается наполовину
 - 5) время, в течение которого начинают появляться метаболиты активного вещества в крови
4. К ЭНТЕРАЛЬНОМУ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТНОСИТСЯ:
 - 1) внутримышечный
 - 2) внутривенный
 - 3) субарахноидальный
 - 4) ректальный
 - 5) ингаляционный
5. ДЛЯ АКТИВНОГО ТРАНСПОРТА ХАРАКТЕРНО:
 - 1) >90% лекарств всасывается по этому механизму
 - 2) движение молекул лекарства всегда идет по градиенту концентрации
 - 3) так всасывается вода, некоторые ионы и мелкие гидрофильные молекулы
 - 4) очень специфичен, необходимо высокое сродство вещества и переносчика
 - 5) не требует энергии

ЛЕКЦИЯ № 2.

Фармакодинамика

Фармакодинамика изучает то, что происходит в организме человека под действием лекарства и механизмы возникновения этих процессов.

Фармакодинамика:

- механизмы действия лекарств;
- виды действия лекарств;
- взаимодействие лекарств;
- явления, возникающие при повторном применении лекарств.

Механизмы действия лекарств

Механизмы действия ЛС – это способы достижения ЛС фармакологического эффекта.

Мишенью для лекарства могут быть:

- Рецепторы – бета-АМ влияют на бета-АР.
- Ферменты – антихолинэстеразные средства ингибируют холинэстеразу.
- Ионные каналы – петлевые диуретики снижают реабсорбцию ионов в восходящем толстом участке петли Генле, нарушая работу ионного котранспортера.
- Транспортные системы – ингибиторы протонного насоса в слизистой оболочке желудка (омепразол и др.).
- Генетический аппарат – противоопухолевые препараты, блокирующие экспрессию онкогенных белков.

К основным способам действия ЛС относятся:

- 1) **Физический** – действие ЛС связано с его физическими свойствами.
 - а) Например, активированный уголь специально обработан, в связи с чем обладает большой поверхностной активностью. Это позволяет ему адсорбировать газы, алкалоиды, токсины и др.

2) **Механизм прямого химического взаимодействия** – ЛС непосредственно взаимодействует с молекулами или ионами в организме.

а) Например, унитиол (антидот) в случае отравления ядами, в т.ч. солями тяжелых металлов, вступает с ними в прямую химическую реакцию → образуются нетоксичные комплексы, которые выводятся с мочой.

б) или, например, антациды, которые вступают в прямое химическое взаимодействие с HCl, снижая pH желудочного сока.

3) **Мембранный** (физико-химический) – влияние ЛС на токи ионов (Na^+ , K^+ , Cl^- и др.), которые определяют трансмембранный электрический потенциал.

Например, по этому принципу действуют антиаритмические препараты, местные анестетики и др.

4) **Ферментативный** (биохимический) – способность ЛС оказывать активирующее или угнетающее действие на ферменты.

Например, антихолинэстеразные препараты, ингибиторы MAO, блокаторы протонной помпы и др.

5) **Рецепторный** – в организме при взаимодействии ЛС с рецепторами происходит изменение функции тех или иных органов или тканей организма.

При взаимодействии ЛС с рецепторами происходят биохимические и физиологические изменения в организме, которые приводят к определенным фармакологическим эффектам.

Роль рецепторов в опосредовании эффектов лекарств:

Эффект большинства лекарств на организм есть результат взаимодействия их с определенными макромолекулярными комплексами – рецепторами. В большинстве случаев рецепторы для лекарств образуют различные белки, при этом особый интерес представляют те из них, которые в норме являются рецепторами для эндогенных соединений.

Рецептор:

- физиологически – это специфическая белковая структура биологической системы (макромолекулярный комплекс), выполняющая регуляторную функцию;
- фармакологически – это компонент клетки, который взаимодействует с лекарством (или эндогенным лигандом) и инициирует цепь биохимических событий, приводящих к развитию фармакологического эффекта.

Лиганд – вещество (эндогенное или ксенобиотик, например, лекарство), которое специфически связывается с рецептором.

Аффинитет – способность веществ связываться с рецепторами, приводящее к образованию с ними комплекса «вещество-рецептор». По отношению к одним и тем же рецепторам аффинитет разных веществ может быть различным.

Агонист – лиганд, который при связывании с рецептором активирует его и вызывает ответ эффекторного органа. Он обладает внутренней активностью.

- Полный агонист – при взаимодействии с рецептором вызывает максимальный эффект.
- Частичный агонист – при взаимодействии с рецепторов не вызывает максимальный эффект.

Внутренняя активность – способность лиганда при взаимодействии с рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект.

Антагонист – лиганд, связывающийся с рецептором и предупреждающий его активацию агонистом. Внутренней активностью не обладает.

- Конкурентный антагонист – обратимо занимает те же рецепторы, что и агонист. Увеличение концентрации агониста может полностью устранить эффект антагониста.
- Неконкурентный антагонист – практически необратимо связывается с активным центром рецептора или же взаимодействует с его аллостерическим центром. Увеличение концентрации агониста не в состоянии вытеснить антагониста из связи с рецептором.

Агонист-антагонист – лиганд, который по-разному воздействует на подтипы одних и тех же рецепторов: одни подтипы рецептора стимулируются, другие – блокируются.

Например, наркотический анальгетик налбуфин:

- *стимулирует опиоидные каппа-рецепторы → ↓ болевая чувствительность;*
- *блокирует опиоидные мю-рецепторы → менее опасен в плане лекарственной зависимости.*

Разновидности рецепторов

1. Рецепторы, связанные с ионными каналами:

- при взаимодействии агониста с активным центром рецептора открывается канал для ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- ;
- это изменяет потенциал на мембране клетки, что приводит к изменению функции клетки;
- очень быстрый рецептор, эффект возникает в течение миллисекунд, характерно для возбудимых клеток (нервных, мышечных);
- примерами являются рецепторы для:
 - ацетилхолина (Н-ХР), глицина, аспартата, глутамата, гамма-аминомасляной кислоты, АТФ (P2X)

2. Рецепторы, связанные с G-белком:

- рецептор имеет **3 субъединицы** – на одном расположен активный центр, на другом – продуцент вторичных посредников, и связывает их между собой G-белок (*G – от GTP (ГТФ – гуанозинтрифосфат)*);
- при взаимодействии агониста с активным центром рецептора → от этой субъединицы отсоединяется G-белок → присоединяется к продуценту вторичных посредников → который вследствие этого начинает свою работу;
- образующиеся внутриклеточно вторичные посредники (*диацилглицерол, инозитолтрифосфат и др.*) запускают специфические процессы в клетке, которые приводят к фармакологическому эффекту;
- примерами являются рецепторы для:
 - адреналина, норадреналина, ацетилхолина (М-ХР), гистамина, ангиотензина, АТФ (P2Y).

3. Тирозинкиназные рецепторы:

- рецептор связан воедино с ферментом (*тирозинкиназой*);
- при взаимодействии лиганда с рецептором активируется тирозинкиназа → которая начинает фосфорилировать определенные вещества в клетке → которые в результате запускают специфические процессы в клетке → которые приводят к фармакологическому эффекту;
- примерами являются рецепторы для:
 - инсулина, предсердного натрийуретического фактора, эритропоэтина, гормона роста.

4. Внутриклеточные рецепторы:

- в отличие от первых трех, которые расположены на мембране клетки и имеющих активный центр снаружи клетки, эти рецепторы находятся внутри клетки, в цитоплазме;
- поэтому для воздействия на эти рецепторы лиганд должен проникнуть сквозь мембрану → образует с рецептором комплекс лиганд-рецептор → и в таком виде проникает в ядро клетки → в ядре стимулируются процессы трансляции → образуется и-РНК → и-РНК достигает рибосом и стимулирует образование определенного белка → этот белок запускает специфические процессы в клетке → которые приводят к фармакологическому эффекту;
- примерами являются рецепторы для:
 - глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых гормонов.

Виды действия лекарств

1. По общему характеру действия:

1. Тонизирующее – усиление сниженной функции до нормы (*использование холиномиметиков при атонии кишечника в послеоперационном периоде*).
2. Возбуждающее – повышение функции органа сверх нормы (*использование диуретиков при отравлениях; отхаркивающие средства*).
3. Седативное (успокаивающее) – снижение до нормы повышенной функции органа (*использование седативных препаратов*).
4. Угнетающее – снижение ниже нормы функции органа (*использование средств для наркоза*).
5. Паралитическое – прекращение сниженной функции органа (*угнетение дыхания при передозировке наркотическими анальгетиками*).

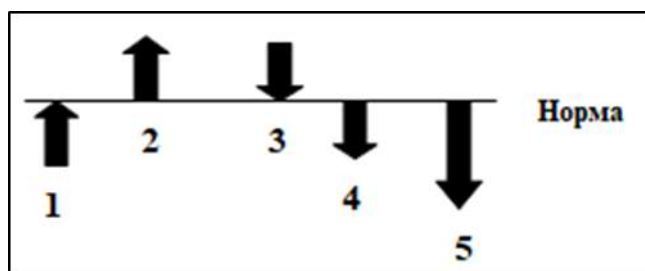


Рис. 1. Общий характер действия лекарств

2. По избирательности действия:

- Избирательное – ЛС действует избирательно только на один орган или систему, вовсе не затрагивая другие ткани. Это идеальный случай действия ЛС, который на практике встречается очень редко.
- Преимущественное – ЛС действует на несколько органов или систем, но есть определенное предпочтение одному из органов или тканей. Наиболее часто встречающийся вариант действия ЛС. Слабая избирательность ЛС лежит в основе их побочных эффектов.
- Общеклеточное – ЛС действует в равной степени на все органы и системы, на любую живую клетку. Препараты подобного действия назначаются редко, как правило, местно. Например, прижигающий эффект солей тяжелых металлов, кислот.

3. По месту реализации эффекта:

- Местное действие – действие вещества, возникающее в месте его приложения. Основной фармакологической характеристикой вещества, действующего местно, является **концентрация** действующего вещества в лекарственной форме (10% мазь будет более эффективна, чем 1% мазь).
Важно при местном действии минимизировать всасывание ЛС в кровь, поэтому в растворы местных анестетиков добавляют адреналина гидрохлорид: он вызывает вазоконстрикцию → ↓ всасывание ЛС в кровь → ↓ отрицательное действие анестетика на организм и ↑ длительность действия ЛС.
- Системное (резорбтивное) действие – действие вещества, развивающееся после его всасывания, поступления в общий кровоток и затем в ткани. Основной характеристикой резорбтивного действия является **доза** – количество вещества, попавшего в организм.

4. По механизму возникновения эффекта:

- Прямое действие (эффект возникает там же, где находится мишень действия ЛС) – результат непосредственного влияния ЛС на тот орган, функцию которого он изменяет.
Например, действие сердечных гликозидов (СГ) – они, влияя на клетки миокарда, оказывают влияние на обменные процессы в сердце, что приводит к терапевтическому эффекту при сердечной недостаточности (СН).

- Косвенное действие (мишень действия ЛС находится в одном органе, а эффект проявляется в другом) – ЛС оказывает влияние на определенный орган → опосредованно, косвенно изменяется функция другого органа.
Например, те же СГ, оказывая прямое действие на сердце, косвенно облегчают дыхательную функцию за счет снятия застойных явлений ↑ диурез за счет интенсификации почечного кровотока → исчезновение одышки, отеков и цианоза.
- Рефлекторное действие – ЛС, действуя на определенные рецепторы, запускает рефлекс, изменяющий функцию органа или системы.
Например, нашатырный спирт при обморочных состояниях раздражает обонятельные рецепторы и рефлекторно приводит к стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров в ЦНС и восстановлению сознания. Или горчичники ускоряют разрешение воспалительного процесса в легких за счет того, что эфирные горчичные масла, раздражая рецепторы кожи, запускают систему рефлекторных реакций, приводящих к усилению кровообращения в легких.

5. По глубине действия:

- Обратимое действие (большинство лекарств) – функция органа под действием ЛС меняется временно, восстанавливаясь при отмене препарата.
- Необратимое действие – более прочное взаимодействие ЛС и биологического субстрата. *Например, алкилирующие противоопухолевые средства способны образовывать прочные (ковалентные) связи с элементами спиралей ДНК опухолевых клеток → клетки утрачивают способность к размножению.*

6. По действию на звено патологического процесса:

- Этиотропное действие – ЛС действует непосредственно на причину, вызвавшую заболевание.
Например, действие антимикробных средств при инфекционных заболеваниях.
- Патогенетическое действие (чаще используется) – ЛС влияет на патогенез заболевания.
Например, действие тех самых СГ. Они не влияют на причину, вызвавшую СН (кардиодистрофия), однако нормализуют обменные процессы в сердце → симптомы СН постепенно исчезают.
- Заместительная терапия – вариант патогенетической терапии.
Например, при СД назначается инсулин, который восполняет недостаток собственного гормона.

- Симптоматическое действие – ЛС влияет на определенные симптомы заболевания, часто не оказывая решающего влияния на течение заболевания.

Например, действие противокашлевых, жаропонижающих препаратов; снятие головной или зубной боли.

- Симптоматическая терапия может стать патогенетической: снятие сильной боли при обширных травмах или ожогах предупреждает развитие болевого шока. Снятие чрезвычайного высокого АД предупреждает возможность возникновения ИМ или инсульта.

7. По клинической значимости:

- Желательное (терапевтическое) действие – главный лечебный эффект, на который рассчитывает врач, назначая определенное ЛС.
- Нежелательное (побочное) действие – это действие ЛС, которое проявляется **одновременно** с желательным действием при назначении его в терапевтических дозах. Это следствие слабой избирательности действия ЛС.

Например, противоопухолевые средства создаются так, чтобы они активнее всего влияли на интенсивно размножающиеся клетки, однако, действуя на опухолевый рост, они также влияют на интенсивно размножающиеся половые клетки и клетки крови → угнетается кроветворение и созревание половых клеток.

Взаимодействие лекарств

При одновременном введении двух и более лекарств происходят следующие виды фармакодинамического взаимодействия:

1. Отсутствие взаимодействия – самое желательное.

2. Синергизм – ЛС действуют в одном направлении → усиление эффекта.

- Суммирование – общий фармакологический эффект равен сумме эффектов двух компонентов.
 - $AB = A + B$ ($1+1=2$).
 - Например, большинство средств для наркоза.
 - Используют для того, чтобы уменьшить дозу каждого препарата в комбинации с целью уменьшения вероятности появления побочных эффектов.

- Потенцирование – общий эффект двух препаратов превышает сумму их эффектов.
 - $AB > A + B$ ($1+1>2$).
 - Например, *нейролептики потенцируют действие средств для наркоза.*
 - Используется для получения более выраженного фармакологического эффекта.
 - При назначении препарата, который потенцирует действие второго препарата, дозу второго препарата снижают. Это используется для снижения дозы токсического препарата за счет назначения нетоксического.
- Прямой синергизм – действуют на один и тот же субстрат, рецептор, фермент.
- Косвенный синергизм – оба соединения влияют на разные системы, но приводят к одному эффекту.

3. Антагонизм – способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого.

- Физико-химический – взаимодействие лекарств на уровне физического или химического взаимодействия, может происходить независимо от живого организма.

Например, *физическое – адсорбция токсинов, попавших в желудок, на молекулах активированного угля, с которым они потом и выводятся, химическое – лечение растворами слабой кислоты при отравлении щелочами, или, наоборот, растворами слабых щелочей при отравлении кислотами.*

- Физиологический – может происходить только в организме в результате воздействия препаратов на определенные функции.
 - Прямой – противоположный эффект двух веществ на одну и ту же мишень (рецептор). Например, *влияние на тонус ГМК кишечника ацеклидина (М-ХМ) и атропина (М-ХБ).*
 - Непрямой – противоположный эффект двух веществ в результате действия на разные мишени (рецепторы). Например, *влияние на ритм сердечных сокращений адреналина (адреномиметик) и ацетилхолина (холиномиметик).*
 - Полный – все эффекты одного препарата снимаются или предупреждаются другим.
 - Частичный – препарат снимает или предупреждает лишь часть эффектов другого препарата. Например, *морфин, сильный наркотический анальгетик, обладает еще спазмогенным*

действием на ГМК сосудов (может привести к резкому сужению желче- и мочевыводящих путей), поэтому вводят вместе с ним атропин, который предупреждает спазмогенный эффект, не влияя на обезболивающее действие морфина.

- Конкурентный (двусторонний) – два вещества обратимо занимают одни и те же рецепторы. Побеждает то вещество, чья концентрация выше возле рецептора. Например, сульфаниламидные препараты оказывают свое антибактериальное действие за счет конкурентного антагонизма с ПАБК, необходимого микробу для синтеза клеточной стенки.
- Неконкурентный – практически необратимо связывается с активным центром рецептора или же взаимодействует вообще с его аллостерическим центром. Увеличение концентрации агониста не в состоянии вытеснить антагониста из связи с рецептором.
- Односторонний – один из препаратов «сильнее», поэтому способен снимать и предупреждать действие второго, но не наоборот. Например, атропин – антагонист пилокарпина, но пилокарпин не является антагонистом атропина.
- Двусторонний (конкурентный) – оба препарата – антагонисты друг друга, и какой препарат имеет большую концентрацию, эффект того и преобладает.

4. Несовместимость – неблагоприятное взаимодействие, возникающее при сочетании веществ.

1. Фармацевтическая – полная или частичная потеря терапевтического действия лекарства, происходящая при его изготовлении или хранении в результате взаимодействия ингредиентов, входящих в состав лекарства. Возможны инактивация, выпадение осадка, расслоение, опалесценция, изменение цвета, образование гигроскопических смесей.
2. Фармакологическая – обусловлена сочетанием лекарственных веществ, действующих антагонистически либо взаимно усиливающих побочное и/или токсическое действие друг друга.

Кроме фармакодинамического взаимодействия, лекарственные препараты при совместном применении могут взаимодействовать на всех этапах **фармакокинетики** – всасывания, распределения, депонирования, биотрансформации и экскреции одного ЛС под влиянием другого.

Явления, возникающие при повторном применении одного и того же лекарства

Очень редко ЛС применяют однократно. Обычно их применяют несколько раз в день, курсом в несколько дней, в иногда – пожизненно (инсулин). При этом могут быть следующее:

- 1. Лекарство не изменяет своей активности при повторном введении.**
- 2. Усиление фармакологического действия при повторном введении.**

– Кумуляция материальная – накопление ЛС в плазме и тканях. Эффект может перерасти из терапевтического действия в токсическое.

Например, сердечные гликозиды и непрямые антикоагулянты могут кумулироваться материально.

– Кумуляция функциональная – развивается при повторном введении вещества, когда эффект от предыдущего введения еще не закончился → накапливается эффект.

Например, длительное применение этилового спирта при алкоголизме, приводящее к токсическому действию на ЦНС в виде острого психоза, называемого «белая горячка».

- 3. Ослабление фармакологического эффекта при повторном применении – привыкание (толерантность).**

Тахифилаксия, как вариант **привыкания**, – это быстрое привыкание, при котором фармакологический эффект может исчезнуть уже после нескольких последовательных введений.

Например, эфедрин – пример тахифилаксии: при первом введении оказывает хорошее вазоконстриктурирующее действие, а при нескольких последовательных введениях с небольшим интервалом эффект его пропадает. Механизм: эфедрин оказывает свой эффект за счет выброса из нервных окончаний медиатора норадреналина, при его истощении исчезает и сам эффект.

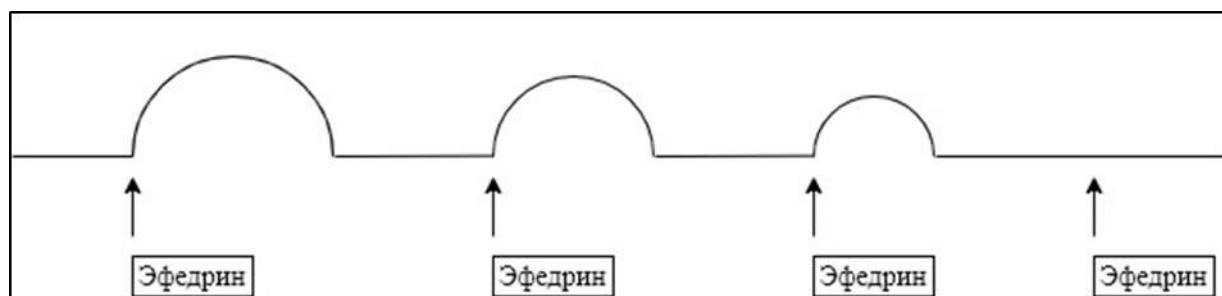


Рис. 2. Тахифилаксия на примере эфедрина

4. Лекарственная зависимость (пристрастие) – патологическая тяга к повторному приему вещества. Обычно связано с возникновением под действием лекарства эйфории – состояние мнимого психического комфорта, отсутствие контакта с реальностью, отстранение от окружающего мира. После прекращения действия препарата возникает дисфория – состояние полного психического дискомфорта.

Физическое пристрастие – наличие **синдрома абстиненции** (явление лишения, ломка, похмелье), когда при отмене препарата помимо резких психических изменений появляются соматические нарушения, связанные с расстройством функций многих систем организма вплоть до смертельного исхода.

Психическое пристрастие – проявляется в психической сфере в результате явления эйфории от приема препарата.

5. Сенсibilизация – иммунологическая реакция.

При введении препарата (антигена) происходит образование антител к нему. При повторном введении возникает реакция антиген-антитело с аллергическими реакциями. Это характерно для белковых препаратов (инсулин) или крупномолекулярных соединений (гормоны). Такая реакция возможна и на низкомолекулярные соединения, которые соединяясь с белками-альбуминами, становятся антигенами.

Побочное действие лекарственных средств

Нежелательное (побочное) действие – это действие ЛС, которое проявляется одновременно с желательным действием при назначении его в терапевтических дозах. Это следствие слабой избирательности действия ЛС.

Также различают побочные эффекты аллергической природы.

Возникают они независимо от дозы вводимого вещества.

ЛС в данном случае выступают в роли антигенов (аллергенов).

В дозах, превышающих терапевтические, вещества вызывают токсические эффекты.

Последние обычно проявляются в виде тех или иных серьезных нарушений функций органов и систем.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ФАРМАКОДИНАМИКА ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) виды действия лекарств
 - 2) явления, возникающие при повторном применении лекарств
 - 3) процесс проникновения лекарств из крови в ткани
 - 4) механизмы действия лекарств
 - 5) взаимодействие лекарств

2. ПРИМЕРОМ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВА НА ФЕРМЕНТ ЯВЛЯЕТСЯ ДЕЙСТВИЕ:
 - 1) применение препаратов железа при анемии
 - 2) ингибиторы протонного насоса в слизистой оболочке желудка
 - 3) антихолинэстеразные средства ингибируют холинэстеразу
 - 4) бета-адреномиметики влияют на бета-адренорецепторы
 - 5) петлевые диуретики снижают реабсорбцию ионов в восходящем толстом участке петли Генле

3. ЛИГАНД, КОТОРЫЙ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ С РЕЦЕПТОРОМ АКТИВИРУЕТ ЕГО И ВЫЗЫВАЕТ МАКСИМАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ЭФФЕКТОРНОГО ОРГАНА, ЭТО:
 - 1) агонист-антагонист
 - 2) конкурентный антагонист
 - 3) частичный агонист
 - 4) неконкурентный антагонист
 - 5) полный агонист

4. ПРЕДСЕРДНЫЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЯВЛЯЕТСЯ ЛИГАНДОМ ДЛЯ:
 - 1) внутриклеточных рецепторов
 - 2) тирозинкиназных рецепторов
 - 3) внеклеточных рецепторов
 - 4) рецепторов, связанных с G-белком
 - 5) рецепторов, связанных с ионными каналами

5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ ЯВЛЯЕТСЯ ПРИМЕРОМ ЭТОГО ДЕЙСТВИЯ:
 - 1) седативного
 - 2) паралитического
 - 3) угнетающего
 - 4) возбуждающего
 - 5) тонизирующего

ЛЕКЦИЯ № 3.

Холиномиметики

Частная фармакология. Периферическая нервная система.

Средства, влияющие на холинергические процессы

Холиномиметики – препараты, стимулирующие холинорецепторы.

Холинорецепторы – подразделяются на два семейства по чувствительности к двум природным алкалоидам – мускарину (из мухомора) и никотину (из листьев табака):

- Мускариновые – **мускариночувствительные ХР – М-ХР**
- Никотиновые – **никотиночувствительные ХР – Н-ХР**

● М-ХР

- М₁ – **желудок** (секреция кислоты)
- М₂ – **сердце**
- М₃ – **ГМК органов, эндотелий сосудов, железы внешней секреции**

● Н-ХР

- Н_н (нейрональные) – **ганглии, каротидные клубочки, мозговой слой надпочечников**
- Н_м (мышечные) – **скелетная мускулатура**

Расположение М-ХР:

1. Внутренняя мышца глаза: круговые мышцы радужной оболочки, цилиарные мышцы.
2. Слюнные железы.
3. Гладкая мускулатура бронхов, секреторные клетки слизистой бронхов.
4. Сердце (*водители ритма и проводящая система*).
5. Гладкая мускулатура ЖКТ (*пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник, желчный пузырь, сфинктер Одди, секреторные (париетальные) клетки слизистой желудка*).
6. Органы малого таза: *лоханки, мочеточники, мочевого пузыря, мочеиспускательный канал, матка и ее трубы*.
7. Потовые железы.

Расположение Н-ХР:

1. ЦНС.
2. Скелетная мускулатура.
3. Каротидные клубочки синусов аорты.
4. Хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников.

Холиномиметические средства могут быть как **прямого**, так и **непрямого действия**.

Холиномиметики прямого действия непосредственно соединяются с холинорецепторами и активируют их. Холиномиметики непрямого действия проявляют свое действие за счет **угнетения активности ацетилхолинэстеразы**. Ингибируя ацетилхолинэстеразу, не прямые холиномиметики (**антихолинэстеразные средства**) повышают концентрацию эндогенного ацетилхолина в синапсе, что и приводит к холиномиметическому действию.

Таблица 1.

Некоторые эффекты агонистов М-ХР

Органы	Параметр	Эффект
Глаз	Тонус круговой мышцы радужной оболочки Внутриглазное давление Тонус цилиарной мышцы	Повышается (<i>миоз</i>) Снижается Повышается (<i>спазм аккомодации</i>)
Слюнные железы	Секреция	Повышается
Сердце	Ритм Сократимость предсердий Атриовентрикулярная проводимость	Снижается (<i>брадикардия</i>) Снижается Снижается (<i>вплоть до АВ-блока</i>)
Сосуды	Тонус гладких мышц	Снижается ¹
Трахея, бронхи	Тонус гладких мышц Секреция бронхиальных желез	Повышается Повышается
Желудок и кишечник	Моторика Секреция экскреторных желез	Повышается Повышается
Желчный пузырь и протоки	Тонус гладких мышц	Повышается
Мочевой пузырь	Тонус и моторика стенки	Повышается

¹Эффект опосредуется через NO (*эндотелиальный релаксирующий фактор*), образующийся при стимуляции М-ХР эндотелиальных клеток.

Классификация холиномиметиков:

- М-холиномиметики:
 - *пилокарпин, ацеклидин*
- Н-холиномиметики:
 - *никотин, цитизин (цититон), лобелин*
- М- и Н-холиномиметики:
 - *АХ (ацетилхолин), карбахолин*
- Антихолинэстеразные средства (непрямые холиномиметики):
 - *неостигмин (прозерин), физостигмин, галантамин, ривастигмин*
 - *армин, фосфакол*

М-холиномиметики (М-ХМ)

Пилокарпин:

- **Алкалоид** (азотсодержащее органическое вещество растительного происхождения; основание), **токсичный**.
- **Используется** только местно при глаукоме (глазные капли, мази, пленки).
- **Глаукома** – это хроническое прогрессирующее заболевание глаз, основным проявлением которого является повышение внутриглазного давления, что может привести к необратимой слепоте.
- Механизм действия на глаз:
 - Стимуляция М-ХР круговых мышц глаза, мышцы **сокращаются** → зрачок **сужается (миоз)** → радужная оболочка **уплощается** → **облегчается** отток внутриглазной жидкости через угол передней камеры глаза → снижается внутриглазное давление.
 - Стимуляция цилиарных мышц приводит развитию **спазма аккомодации** – глаз стойко устанавливается на ближнюю точку лучшего видения.

Ацеклидин:

- Синтетический М-холиномиметик прямого действия.
- **Применение:** для местного и резорбтивного действия. Назначают при **глаукоме** (*может вызывать некоторое раздражение конъюнктивы*) и при **атонии ЖКТ, мочевого пузыря, матки**.

При передозировке М-ХМ применяют М-холиноблокаторы – атропин и атропиноподобные средства.

Н-холиномиметики (Н-ХМ)

Никотин:

- Алкалоид листьев табака.
- Терапевтической ценности не имеет.
- **Используется** в экспериментальной фармакологии для анализа механизма действия веществ. Из-за курения табака знание в фармакокинетики и фармакодинамики никотина имеет значение в **токсикологическом отношении**.
- Никотин хорошо всасывается со слизистых оболочек и кожных покровов. Большая часть биотрансформируется в печени, а также в почках и легких. Выводится с мочой в первые 10 – 15 ч. В период лактации частично выделяется молочными железами.
- **Хроническое отравление** никотином – связано с курением табака.
 - Среди курильщиков риск смерти в возрасте 35 – 65 лет составляет 40%, а среди некурящих лишь 15%.
 - Рак легких в 90% случаях обусловлен курением, процент злокачественных опухолей ротоносоглотки у курильщиков в несколько раз больше, чем у некурящих.
 - Хронический бронхит и другие хронические заболевания легких встречаются во много раз чаще у курильщиков, чем у некурящих.
 - Ишемическая болезнь сердца и другие заболевания периферических сосудов обеспечивают смертность мужчин-курильщиков в возрасте 55 – 65 лет на 60% больше, чем некурильщиков.
 - Курение во время беременности приводит к снижению массы тела плода в среднем на 10%, повышению риска внутриутробной гибели на 28%, риска выкидыша на 30 – 70%, преждевременных родов на 40% отслойки плаценты на 50%.
 - Никотин проникает с молоком матери ребенку и вызывает у него тахикардию. Дети, рожденные от курящих матерей, чаще отстают в своем развитии (умственном и физическом) от своих сверстников.

Лобелин и Цитизин (цититон): Алкалоиды

- **Оказывают Н-холиномиметическое действие** на рецепторы каротидных клубочков и рефлекторно возбуждают ДЦ (*и ряд других центров продолговатого мозга*).
- в настоящее время редко используются;
- применяются в виде жвачек, конфет, накожных пластырей у лиц, желающих избавиться от табакокурения.

Прямые М- и Н-холиномиметики

Ацетилхолин (АХ) клинического значения не имеет, поскольку это энзиматически очень нестойкое вещество.

Карбахолин:

- синтетический, создан путем направленного синтеза путем модификации молекулы АХ;
- обладает большим периодом полужизни;
- **применяли** раньше в глазной практике при **глаукоме**;
- эффекты карбахолина при резорбтивном применении аналогичны таковым антихолинэстеразных средств, но, как правило, менее выражены:
 - **Сужение зрачка – миоз**: активация М-холинорецепторов (М-ХР) круговой мышцы радужки → улучшение оттока внутриглазной жидкости через дренажную систему в углу передней камеры глаза и, как следствие, **снижение внутриглазного давления**;
 - **Спазм аккомодации** (*установление глаза на ближнюю точку лучшего видения*): стимуляция М-ХР ресничной мышцы → расслабление цинновой связки → округление хрусталика.
- **В настоящее время не используется!**

Непрямые холиномиметики, или антихолинэстеразные вещества

Так как ацетилхолинэстераза имеется у М-ХР и Н-ХР, антихолинэстеразные (антиХЭ) препараты оказывают свое действие на оба типа рецепторов, т.е. являются непрямыми М-ХМ и Н-ХМ. В связи с этим они имеют очень широкий спектр действия.

Классификация:

- **Обратимого действия:**

- *физостигмин, прозерин (неостигмин), галантамин, ривастигмин.*

- **Необратимого действия:**

- *Армин, нибуфин, фосфакол (были созданы в Казани, все в настоящее время не используются).*

Глаукома – это хроническое прогрессирующее заболевание глаз, основным проявлением которого является повышение внутриглазного давления, что может привести к необратимой слепоте.

АнтиХЭ вещества используют для лечения глаукомы.

При закапывании в глаз антиХЭ вещества **вызывают:**

- **Сужение зрачка – миоз:** активация М-холинорецепторов (М-ХР) круговой мышцы радужки → улучшение оттока внутриглазной жидкости через дренажную систему в углу передней камеры глаза и, как следствие, **снижение внутриглазного давления**.
- **Спазм аккомодации** (*установление глаза на ближнюю точку лучшего видения*): стимуляция М-ХР ресничной мышцы → расслабление цинновой связки → округление хрусталика.

Т.к. антиХЭ вещества повышают тонус и моторику ЖКТ, их используют при **атонии ЖКТ**, особенно у послеоперационных больных.

При задержках мочи также назначают антиХЭ вещества, т.к. они повышают тонус мочевого пузыря. Такая ситуация возможна опять-таки как послеоперационное осложнение.

В этих двух случаях важно убедиться, что отсутствие стула или мочи не является результатом механического нарушения проходимости, т.к. при назначении антиХЭ веществ может привести к **разрыву органа в результате чрезмерного давления**.

Миастения – генетическое заболевание, поражение скелетной мускулатуры, проявляющееся в слабости в конечностях даже при небольшой нагрузке, боли в мышцах, иногда трудности в разговоре, глотании и даже дыхании.

Причина – дефицит количества Н-ХР в нервно-мышечных синапсах. Назначение антиХЭ препаратов:

1. Позволяет уточнить диагноз – терапия *ex juvantibus* – это лечение, проводимое в целях уточнения диагностики; крайняя мера, применяемая при значительных диагностических затруднениях.
2. Облегчает состояние больных за счет ↑ количества АХ, действующего на Н-ХР скелетных мышц.

АнтиХЭ препараты могут замедлять ЧСС, что может быть использовано при аритмиях, в частности при пароксизмальной суправентрикулярной аритмии. Но в связи с появлением более специфических антиаритмических препаратов применение антиХЭ в настоящее время является довольно редким.

АнтиХЭ препараты в **малых концентрациях** оказывают стимулирующее влияние на ЦНС, а в **больших** и особенно **токсических** – угнетают ее функцию. Это приобретает особенное значение при отравлении ингибиторами ХЭ.

Неостигмин (прозерин):

- синтетический;
- **показания к применению:**
 - миастения;
 - для стимуляции кишечника.

Галантамин:

- растительный алкалоид
- используется при тех же показаниях
- проходит в ЦНС → **полезен при болезни Альцгеймера**

Ривастигмин:

- более **избирательное** действие на ЦНС;
- **используется при болезни Альцгеймера.**

АнтиХЭ средства используются в быту как **инсектициды** (хлорофос, карбофос) или в с/х в качестве **пестицидов**. Эти вещества относятся к группе фосфорорганических соединений (ФОС), которые обладают способностью необратимо угнетать ацетилхолинэстеразу.

Важная особенность ФОС – высокая липофильность → хорошая всасываемость с любых поверхностей тела человека, в том числе через неповрежденную кожу.

Ранние симптомы отравления ФОС – **эффекты возбуждения М-ХР:**

- миоз, слюнотечение, обильное потоотделение, брадикардия, бронхоспазм, понос, тошнота, рвота.

Позднее возникают **эффекты возбуждения Н-ХР:**

- судороги, нарушение функции ССС, нестабильное АД.

Возбуждение ЦНС быстро сменяется угнетением вплоть до комы и паралича ДЦ.

Терапия отравления антиХЭ:

Неспецифическая:

1. Поддержание жизненно важных функций – дыхательная и сердечно-сосудистая системы.
2. Прекращение дальнейшего всасывания яда – это не только многократные промывания желудка, но и удаление одежды и обмывание поверхностей тела с мылом, если отравление произошло через кожу, с пылью или аэрозольным путем, что *очень часто в с/х*.

Специфическая:

1. Назначение холиноблокаторов (атропина) до симптомов переатропинизации (*сухость и покраснение кожных покровов, прекращение саливации, расширение зрачка, учащение пульса до 140 ударов в минуту*).
2. Назначение реактиваторов холинэстеразы (дипироксим), которые способны восстановить активность ацетилхолинэстеразы, если с момента отравления прошло не очень долгое время (несколько часов).

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. M_2 -ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ РАСПОЛАГАЮТСЯ В:
 - 1) сердце
 - 2) скелетной мускулатуре
 - 3) каротидных клубочках синусов аорты
 - 4) на париетальных клетках желудка
 - 5) хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечников
2. АГОНИСТЫ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ НЕ ПОВЫШАЮТ:
 - 1) тонус круговой мышцы радужной оболочки
 - 2) секрецию слюнных желез
 - 3) внутриглазное давление
 - 4) тонус гладких мышц бронхов
 - 5) тонус мочевого пузыря
3. КАРБАХОЛИН ОТНОСИТСЯ К:
 - 1) антихолинэстеразным средствам
 - 2) Н-холиномиметикам
 - 3) М-холиномиметикам
 - 4) М- и Н-холиномиметикам
 - 5) М-холиноблокаторам
4. БЫТОВЫЕ ИНСЕКТЕЦИДНЫЕ СРЕДСТВА ГРУППЫ ФОСФООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ЯВЛЯЮТСЯ:
 - 1) M_1 -холиномиметиками
 - 2) N_H -холиномиметиками
 - 3) M_3 -холиномиметиками
 - 4) N_M -холиномиметиками
 - 5) антихолинэстеразными средствами
5. ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ СПЕЦИФИЧЕСКИМ АНТИДОТОМ ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) пилокарпин
 - 2) ривастигмин
 - 3) физостигмин
 - 4) лобелин
 - 5) атропин

ЛЕКЦИЯ № 4. Холиноблокаторы

Холиноблокаторы – препараты, предупреждающие и прекращающие действие холиномиметиков.

Таблица 2.

Некоторые эффекты антагонистов М-ХР

Органы	Параметр	Эффект
Глаз	Тонус круговой мышцы радужной оболочки Внутриглазное давление Тонус цилиарной мышцы	Снижается (<i>мидриаз</i>) Повышается Снижается (<i>паралич аккомодации</i>)
Слюнные железы	Секреция	Снижается
Сердце	Ритм Сократимость предсердий Атриовентрикулярная проводимость	Повышается (<i>тахикардия</i>) Повышается Облегчается
Трахея, бронхи	Тонус гладких мышц Секреция бронхиальных желез	Снижается Снижается
Желудок и кишечник	Моторика Секреция экскреторных желез	Снижается Снижается
Желчный пузырь и протоки	Тонус гладких мышц	Снижается
Мочевой пузырь	Тонус и моторика стенки	Снижается

Классификация холиноблокаторов:

- **М-, Н-холиноблокаторы**
 - *тригексифенидил (циклодол)*
- **М-холиноблокаторы**
 - *атропин, скополамин, метацин*
 - *пирензепин, гоматропин, ипратропиум*

➤ Н-холиноблокаторы

○ ганглиоблокаторы

– бензогексоний, пентамин, пирилен

○ миорелаксанты

– антидеполяризующие: *тубокурарин*

– деполяризующие: *суксаметоний (дителин)*

М- и Н-холиноблокаторы

Циклодол (тригексифенидил):

- Это центральный холиноблокатор. Назван так потому, что подавляет стимулирующее холинергические влияния в базальных ганглиях благодаря угнетению центральных холинорецепторов. На синтез, высвобождение и гидролиз АХ не влияют.
- Этот препарат оказывает как **центральное**, так и **периферическое** м-холиноблокирующее действие.
Влияя на ЦНС, он способствует уменьшению или устранению двигательных нарушений, связанных с поражением экстрапирамидной системы.
Циклодол наиболее эффективно уменьшает тремор и в меньшей степени – ригидность, мало влияя на гипокинезию.
- **Применяют** при болезни Паркинсона, паркинсонизме (*эффективен при паркинсонизме, вызванном антипсихотическими средствами*) и других патологических состояниях, связанных с поражением экстрапирамидной системы.
- Угнетение периферических М-ХР является причиной ряда нежелательных эффектов: *сухость слизистой оболочки полости рта, тахикардия, нарушение аккомодации, снижение тонуса мышц кишечника и т.д.*
- **Спазмолитическое действие** связано как с атропиноподобным, так и с прямым миотропным (папавериноподобным) действием.
- При **передозировке** могут возникать нарушения со стороны ЦНС – *возбуждение, галлюцинации*.
- **Противопоказан** при глаукоме, следует применять с осторожностью при нарушении мочеотделения (при гипертрофии предстательной железы) при заболеваниях сердца, печени, почек. Нельзя назначать пожилым людям – ухудшается память, нарушается мышление.

М-холиноблокаторы

Атропин:

- Алкалоид растительного происхождения (*содержится в красавке, белене, дурмане*).
- Действует до 7 дней.
- Широкий спектр.
- Неселективный (*в равной степени блокирует все М-ХР → блокирует всю парасимпатическую НС*).
- **Антидот** при отравлениях антиХЭ препаратами.
- При **закапывании** в глаза:
 - мидриаз – расширение зрачка;
 - нарушение оттока внутриглазной жидкости;
 - паралич аккомодации – *расслабление цилиарной связки, установление глаза на дальнюю точку лучшего видения.*
- Используется для диагностики внутренней среды глаза; определение истинной остроты зрения; паралич обеспечивает лучшее заживление при травмах глаза, после глазных операций.
- **Эффекты:**
 - вызывает **тахикардию**;
 - ↑ внутрисердечную проводимость;
 - **бронходилатация**;
 - ↓ тонуса ЖКТ и МПС;
 - ↓ **секрецию** желез внешней секреции;
 - **предупреждает** возникновение рефлексов – *тошнота, рвота, кашель*;
 - стимулирует ЦНС.
- **Показания:**
 - премедикация перед наркозом (расширение бронхов, снижение секреции слюнных и бронхиальных желез);
 - спастические сокращения гладкой мускулатуры (колики);
 - мидриаз (сейчас редко, используют тропикамид, гомотропин);
 - язвенная болезнь (сейчас редко, используют пирензепин);
 - бронхиальная астма (сейчас редко, используют ипратропий, тиотропий);
 - отравление антиХЭ средствами.
- **Противопоказания:** глаукома.

Другие М-холиноблокаторы

- **Скополамин (гиосцин):** успокаивающее действие на ЦНС, предупреждение морской, воздушной и транспортной болезней.
- **Метацин:** в отличие от атропина не проникает в ЦНС. Имеет все эффекты атропина на периферии. Может быть более безопасен при проведении премедикации.
- **Пирензепин:** относительно селективный М1-холиноблокатор (*↓ секрецию HCl при лечении язвенной болезни желудка*). При превышении терапевтической дозы теряет свою селективность.
- **Ипратропиум:** только ингаляционное введение, действие на бронхи (М₃-рецепторы) → бронходилатация, применяется при астме, селективность обеспечена введением.
- **Тропикамид, гоматропин:** мидриатики, диагностика глаз, действуют ~ 1 сутки.

Отравление М-холиноблокаторами и препаратами, имеющими М-холиноблокирующую активность (фенотиазиновые нейролептики, некоторые транквилизаторы, противопаркинсонические, антидепрессанты и др.).

- сухость кожи и слизистых
- мидриаз и фотофобия
- тахикардия
- гипертермия
- задержка мочи
- запор
- психоз

Лечение:

- Специфического лечения нет
- АнтиХЭ препараты малоэффективны
- Симптоматическая и поддерживающая терапия

Н-холиноблокаторы

Ганглиоблокаторы:

- являются Н_Н-холиноблокаторами;
- угнетают все симпатические и парасимпатические ганглии;
- широкий спектр эффектов;
- клинически значимые эффекты – на ССС и ЖКТ (↓ АД – снимается симпатический тонус сосудов, **расширение сосудов, влияние на ритм сердца** не постоянно, применялись для **лечения язвенной болезни**);
- раньше использовали для лечения гипертонической болезни и язвенной болезни желудка;
- **утрачивают клиническое значение** из-за большого числа побочных эффектов:
- *иногда для снятия гипертонического криза, для искусственной гипотензии, например, при операциях.*

Миорелаксанты:

- влияют на Н_М-холинорецепторы в скелетной мускулатуре;
- расслабление скелетной мускулатуры;
- **по механизму действия:**
 - **антидеполяризующие** – истинные антагонисты, которые предупреждают действие АХ;
 - **деполяризующие** – длительно действующие агонисты, усиливают и продлевают действие АХ.
- **Показания к применению:**
 - расслабление скелетных мышц при проведении ИВЛ;
 - прекращение судорожных реакций при эпилепсии, отравлениях.
- Последовательность действия миорелаксантов – *мышцы лица, шеи, рук, ног, туловища, дыхательная мускулатура.*
- **Антидеполяризующие – курареподобные средства:**
Тубокурарин – конкурентный антагонист АХ. При передозировке – применение антиХЭ препаратов.
- **Деполяризующие средства:**
Суксаметоний (дитилин) – химически – это удвоенная молекула АХ, действует аналогично АХ, но значительно дольше. При передозировке – антидота нет, назначают переливание свежей крови, в которой есть псевдохолинэстераза, разрушающая и АХ, и суксаметоний.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. АНТАГОНИСТЫ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ НЕ СНИЖАЮТ:
 - 1) тонус цилиарной мышцы
 - 2) атриовентрикулярную проводимость
 - 3) тонус гладких мышц бронхов
 - 4) моторику кишечника
 - 5) тонус мочевого пузыря
2. БЕНЗОГЕКСОНИЙ ОТНОСИТСЯ К:
 - 1) М-холиноблокаторам
 - 2) М- и Н-холиноблокаторам
 - 3) Ганглиоблокаторам
 - 4) Миорелаксантам
 - 5) Н-холиномиметикам
3. ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ПРИМЕНЯЮТ:
 - 1) атропин
 - 2) тубокурарин
 - 3) тригексифенидил
 - 4) скополамин
 - 5) бензогексоний
4. ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ К НАЗНАЧЕНИЮ АТРОПИНА ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) язвенная болезнь
 - 2) бронхиальная астма
 - 3) АВ-блокада
 - 4) глаукома
 - 5) гиперсаливация
5. КАКОЕ ИЗ НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ХИМИЧЕСКИ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ИЗ СЕБЯ УДВОЕННУЮ МОЛЕКУЛУ АЦЕТИЛХОЛИНА:
 - 1) тубокурарин
 - 2) ипратропиум
 - 3) скополамин
 - 4) атропин
 - 5) дитилин

ЛЕКЦИЯ № 5.

Адренопозитивные и адренонегативные средства

Средства, влияющие на адренергические синапсы

Адренергические синапсы в ПНС находятся у окончания постганглионарных симпатических волокон.

Адренорецепторы по чувствительности к 3 агонистам делятся на два семейства:

1. α -адренорецепторы (*норадреналин > адреналин >> изопреналин*)

2. β -адренорецепторы (*изопреналин > адреналин >> норадреналин*)

Адренорецепторы (АР)

● α -АР

- **α_1 -АР** – постсинаптические (опосредуют эффекты симпатической НС на ГМ органы и ткани)
- **α_2 -АР** – пресинаптические (обеспечивают отрицательную обратную связь в синапсе) и **внесинаптические** (опосредуют стимулирующие эффекты циркулирующего в крови адреналина)

● β -АР

- **β_1 -АР** – постсинаптические (опосредуют эффекты симпатической НС на сердце)
- **β_2 -АР** – пресинаптические (положительная обратная связь) и **внесинаптические** (опосредуют эффекты циркулирующего в крови адреналина на ГМ)
- **β_3 -АР** – внесинаптические (опосредуют **метаболические эффекты** циркулирующего в крови адреналина)

Адренопозитивные средства – препараты, стимулирующие адренорецепторы или повышающие проведение импульса в адренергическом синапсе.

Классификация:

1. Адреномиметики (АМ). Препараты прямого действия.

❖ **α - и β -АМ** – Эпинефрин (*адреналин*), Норэпинефрин (*норадреналин*)

❖ α -АМ: α_1 -АМ – Фенилэфрин α_2 -АМ – Ксилометазолин, Клонидин❖ β -АМ: β_1 -АМ – Добутамин β_2 -АМ – Сальбутамол, Фенотерол, Тербуталин, Сальметерол β_1, β_2 -АМ (неселективные) – Изопреналин**2. Симпатомиметики (СМ). Препараты непрямого действия.**

❖ Эфедрин

Таблица 3.

Основные эффекты адреномиметиков

α_1	Сокращение радиальной мышцы радужки глаза → мидриаз Сокращение ГМК сосудов, ЖКТ, МПС → вазоконстрикция Миометрий (↑ тонуса)
α_2	ГМК сосудов → вазоконстрикция Пресинаптическая мембрана (↓ выделения НА)
β_1	Сердце: – усиление сокращений – учащение сокращений (↑ автоматизма СА-узла) – облегчение АВ-проводимости – ↑ автоматизма АВ-узла и волокон Пуркинье ЮГА → выделение ренина
β_2	Сосуды скелетной мускулатуры (расширение) ГМК бронхов (расширение) Миометрий (↓ тонуса) Печень (активация гликогенолиза , ↓ синтеза гликогена)
β_3	Жировая ткань → стимуляция липолиза

 α - и β -адреномиметики**Адреналин (эпинефрин):**

- стимулирует все подтипы адренорецепторов
- обладает очень широким спектром действия

Эффекты:

- ❖ ССС – двойко влияет на АД:

- ↑ АД за счет:
 - стимуляции альфа-1-АР и альфа-2-АР, находящиеся в магистральных и мелких сосудах, происходит их сужение;
 - стимуляции бета-1-АР сердца, увеличивая **силу и частоту сокращения**, ↑ УО и МО;
- ↓ АД за счет:
 - стимуляции бета-2-АР кровеносных сосудов скелетных мышц → происходит их расширение.
- **Результатом будет** – вначале резкое повышение АД на несколько минут, после чего снижается, опускаясь на несколько минут ниже исходных значений, после чего возвращается к исходным значениям.
- ❖ **Глаз:**
 - **мидриаз** (альфа-1-АР) за счет радиальных мышц;
 - **снижает** внутриглазное давление (↓ *продукция внутриглазной жидкости*);
 - **не влияет** на аккомодацию (*аккомодацию определяет цилиарная мышца, которая имеет только парасимпатическую иннервацию*).
- ❖ **Бронхи** – влияет на бета-2-АР → бронходилатация (при острых бронхообструкциях).
- ❖ **ЖКТ** – ↓ тонуса и моторики (*возбуждение альфа-АР и бета-АР*), сфинктеры тонизируются (*стимуляция альфа-АР*).
- ❖ **Мочевой пузырь** – мышца, изгоняющая мочу (*m. detrusor urinae*) расслабляется, сфинктер аналогично, как и в ЖКТ, сокращается.
- ❖ **Беременная матка** (бета-2-АР) – расслабление (редко – для предупреждения выкидыша).
- ❖ Плохо проходит ГЭБ, в высоких концентрациях стимулирует ЦНС – волнение, страх, ужас.
- ❖ **Метаболизм** (бета-3-АР): ↑ уровня глюкозы и липидов в крови.
- ❖ **Применение:**
 - противошоковый эффект при коллапсе, шоках;
 - остановка сердца (*внутрисердечные инъекции, но только у молодых, без ишемии сердца; в случае пациентов с ИБС будет ↑ потребность в O₂ → инфаркт миокарда*);

- добавление в растворы местных анестетиков ↑ их длительность действия и безопасность;
- глаукома;
- бронхообструкция.

Норадреналин (норэпинефрин):

- Нейромедиатор симпатической НС.
- В основном альфа-1-АР и альфа-2-АР, немного бета-1-АР, нет – бета-2-АР и бета-3-АР.
- **! ТОЛЬКО КАК ПРОТИВОШОКОВОЕ СРЕДСТВО!**
- Нельзя вводить местно – некроз тканей.

α-адреномиметики

Фенилэфрин (альфа-1-АМ):

- Синтетический. Можно принимать внутрь. Противошоковое средство, местно – в виде капель в нос (*ринит*), при глаукоме.

Нафазолин, Ксилометазолин (селективный альфа-2-АМ):

- Только при ринитах – капли в нос.

Клонидин (альфа-2-АМ):

- Центральный альфа-2-АМ;
- Антигипертензивное средство (будем разбирать позже).

β-адреномиметики

Изопреналин (неселективный бета-АМ):

- Стимулирует бета-1-АР и бета-2-АР и слабо бета-3-АР.
- Применяется при бронхообструктивных состояниях – бронходилататор (**бета-2**). Внутрь и ингаляционно.
- Сейчас применяется редко, т.к. вызывает тахикардию и повышает потребность миокарда в кислороде.

Добутамин (селективный бета-1-АМ):

- Влияет только на сердце – ↑ силу, частоту, внутрисердечную проводимость.
- Только для молодых, т.к. ↑ потребность миокарда в O₂.
- Может использоваться при остановках сердца (*у молодых*), блокадах сердца, острой сердечной недостаточности.

Селективные Бета-2-АМ:

- Препараты 1-го ряда для лечения БА и других бронхообструктивных заболеваний.
- Обычно применяются ингаляционно.
- Имеют селективность к бета-2-рецепторам в терапевтических концентрациях, в высоких концентрациях – теряют селективность.
- В акушерстве – для предупреждения выкидышей, сохранения беременности.

Сальбутамол:

- быстрое (ингаляционно – *через несколько минут*), экстренное действие,
- но относительно короткое действие – 6 – 8 часов,
- может быть использован ингаляционно, внутрь и парентерально.

Сальметерол:

- Медленное развитие эффекта (до 30 минут).
- Долгое действие (12 и более часов).
- Только ингаляционно.
- Данные препараты селективны при терапевтических дозах. При длительном применении ↓ **количество бета-2-АР**. При ↑ дозы теряет селективность и уже идет влияние на **бета-1-АР сердца** (↑ необходимость O₂).

Бета-2-АМ применяются для сохранения беременности, при **преждевременных сокращениях матки**.

Симпатомиметики

Это адреномиметики непрямого действия, которые оказывают опосредованное стимулирующее влияние на альфа-АР и бета-АР. Сюда относятся препараты пресинаптического действия, которые усиливают **выделение медиатора**.

Эфедрин:

– Механизм:

- действует пресинаптически на варикозные утолщения адренергических волокон → повышает высвобождение медиатора (норадреналина);
- оказывает слабое стимулирующее влияние непосредственно на АР.

- Спектр действия похож на адреналин, уступает ему по силе, превосходит по длительности.
- Эффективен при приеме внутрь.
- **Показания** – бронхообструкция, гипотензия, ринит.
- Местно в качестве **сосудосуживающего средства**.
- В офтальмологии – для **расширения зрачка**, как бронходилататор (редко).
- Влияет **на ЦНС** – \uparrow активность, \downarrow потребность во сне и отдыхе \rightarrow лекарственная зависимость.
- **Тахифилаксия** (быстрое привыкание) при частом применении.
- Такое же действие имеет **амфетамин**.

Адренонегативные средства

Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы. Они препятствуют действию на них медиатора (*норадреналина*), а также катехоламинов, циркулирующих в крови. Синтез норадреналина адреноблокаторы не угнетают.

Классификация:

- **Адреноблокаторы (АБ). Препараты прямого действия:**
 - **α -АБ**
 - $\alpha_1 - \alpha_2$ – Фентоламин
 - α_1
 - α_{1A} – Тамсулозин
 - α_{1B} – Празозин
 - **β -АБ**
 - $\beta_1 - \beta_2$ – Пропранолол
 - β_1 – Атенолол, Метопролол
 - **α - и β -АБ** – Лабеталол
- **Симпатолитики (СЛ). Препараты непрямого действия.**
 - Резерпин

α-адреноблокаторы

Фентоламин (альфа-1-альфа-2-АБ):

- **Расширение** сосудов, ↓ АД, лечение **артериальной гипертонии** (*раньше использовались*).
- **Побочный эффект:** блокируя пресинаптические альфа-2-АР, нарушает механизм отрицательной обратной связи → тахикардия, ↑ АД, ↑ потребность в O₂.
- Применяется при **феохромоцитоме**, эндартериит (вплоть до гангрены).
- Извращает эффект адреналина на АД.

Селективные Альфа-1-АБ:

1. Альфа_{1В}: **Празозин.**

- При артериальной гипертензии (↓ АД, не нарушая механизм обратной связи).
- **Побочный эффект:** ортостатический коллапс (↓ АД, потеря сознания) за счет расширения сосудов кровь уходит вниз (*в норме удерживает бедренная артерия*).

2. Альфа_{1А} (ГМ простаты): **Тамсулозин.**

- Расслабление (при гиперплазии простаты).

β-адреноблокаторы

Эта группа препаратов имеет очень важное значение в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, достаточно сказать, что сэр Джеймс Блэк был удостоен в 1988 году Нобелевской премии за разработку и внедрение первых бета-блокаторов.

Со стороны ССС: не изменяют ее состояние в покое; в возбужденном состоянии снимают и предупреждают действие симпатической НС. Эффективность зависит от активности симпатической НС.

Пропранолол (неселективный бета-1-бета-2-АБ):

Эффекты:

- ↓ АД за счет:

- **сердечного** (блокада бета-1-АР, ↓ сила и частота сердечного сокращения, ↓ УО и МО);
- **почечного** (↓ секрецию ренина в почках, ↓ образования ангиотензина II);

- **центрального** (↓ симпатическую импульсацию на периферию из центров симпатической регуляции, ↓ симпатический тонус сосудов) **компонентов**.
- ↑ АД за счет:
 - блокады бета-2-АР скелетной мускулатуры → сужение сосудов → ↑ ОПСС.
- **ИТОГ:** мягкое постепенное ↓ АД на 15 – 20 мм. рт. ст. в течение недели → лечение гипертонии и ИБС (*предупреждает активность сердца при стрессе и физической нагрузке*).
- **Антиаритмическое действие** (↓ проведение импульсов по проводящей системе сердца) при тахиаритмиях и тахисистолиях. Этот эффект очень полезен при **тахисистолии, тахиаритмии**.
- **Показания:**
 - ИБС – снижает потребность миокарда в кислороде.
 - Тахисистолия, тахиаритмия.
 - Артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь.
 - Глаукома (*в том числе и при открытоугольной форме; механизм: облегчается отток через шлеммов канал и несколько уменьшается продукция внутриглазной жидкости*).
- **Побочные эффекты:**
 - **Недостатки** связаны с блокадой бета-1-АР:
 - блокады сердца, сердечная недостаточность.
 - **Недостатки** связаны с блокадой бета-2-АР:
 - бронхоспазм у людей с астмой;
 - преждевременная родовая деятельность у беременных (*угроза выкидышей*);
 - гипогликемия (*продолжает лекарственную гипогликемию → коррекция дозирования гипогликемических препаратов (инсулина и т.д.), чаще всего снижение*).

Атенолол, Метопролол (селективные Бета-1-АБ):

- кардиоселективные в терапевтических дозах;
- препараты выбора для кардиологических пациентов.

Лабеталол (Альфа-1 и неселективный Бета-АБ):

- Не имеет преимуществ перед селективными **Бета-1-АБ**.

Симпатолитики

Резерпин:

- Действует **пресинаптически**. Механизмы разнообразны (нарушение синтеза НА, нарушение депонирования НА, угнетение обратного захвата НС и проч.).
- Снижается постепенно активность всей **симпатической НС** (*поскольку уменьшаются запасы медиатора и постепенно в ответ на импульс, приходящий извне, симпатическая НС перестает каким-либо образом реагировать*), начинает превалировать парасимпатическая НС.
- Основной терапевтический эффект – стойкое ↓ АД.
- Не имеют большого клинического значения в настоящее время из-за большого числа побочных эффектов и противопоказаний.
- **Побочные эффекты:**
 - периферические – в результате стойкого угнетения симпатической НС возникает относительное превалирование парасимпатической НС: диарея, недержание мочи, бронхоспазм, повышенная секреция желез внешней секреции (гиперсаливация, заложенность носа);
 - ЦНС – сонливость, слабость, утомляемость, депрессия. Ранее использовался для лечения шизофрении.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. СТИМУЛЯЦИЯ БЕТА-1-АДРЕНорецепторов вызывает следующий эффект:
 - 1) усиление сокращений сердца
 - 2) расслабление гладкой мускулатуры бронхов
 - 3) урежение сердечных сокращений
 - 4) мидриаз
 - 5) снижение артериального давления
2. ВВЕДЕНИЕ ЭПИНЕФРИНА вызывает следующий эффект:
 - 1) миоз
 - 2) бронхоконстрикция
 - 3) повышение тонуса и моторики ЖКТ
 - 4) расширение сосудов скелетной мускулатуры
 - 5) расслабление сфинктера мочевого пузыря
3. ТАМСУЛОЗИН относится к:
 - 1) альфа-1- и альфа-2-адреноблокаторам
 - 2) альфа-1А-адреноблокаторам
 - 3) бета-1- и бета-2-адреноблокаторам
 - 4) бета-2-адреноблокаторам
 - 5) симпатолитикам
4. ПРОПРАНОЛОЛ вызывает следующий эффект:
 - 1) повышает силу и частоту сердечного сокращения
 - 2) повышает ударный и минутный объем сердца
 - 3) снижает секрецию ренина в почках
 - 4) повышает симпатический тонус сосудов
 - 5) повышает образование ангиотензина II
5. ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ПРИ ТАХИСИСТОЛИЧЕСКОЙ АРИТМИИ являются:
 - 1) альфа- и бета-адреномиметики
 - 2) альфа-1А-адреноблокаторы
 - 3) альфа-1В-адреноблокаторы
 - 4) бета-1- и бета-2-адреномиметики
 - 5) бета-1-адреноблокаторы

ЛЕКЦИЯ № 6.

Афферентная НС. Общие анестетики. Этанол.

Афферентная нервная система

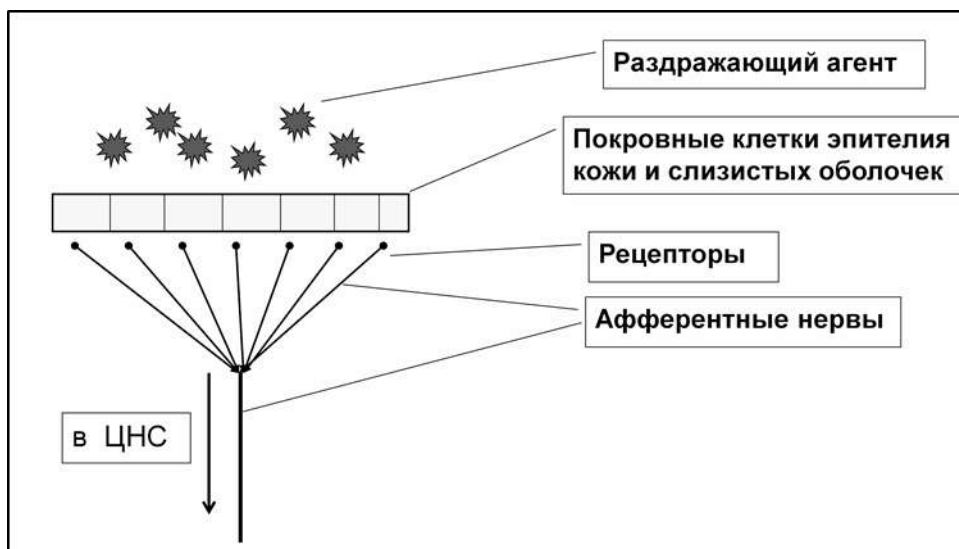


Рис. 3. Схематическое изображение афферентной иннервации покровных тканей

Классификация

- Препараты, **стимулирующие** образование импульсов в чувствительных окончаниях:
 - **раздражающие средства (запускают рефлексy):** ментол, раствор NH_3^+ , горчичники, масло терпентинное;
 - **отхаркивающие;**
 - **горечи;**
 - **желчегонные;**
 - **слабительные.**
- Препараты, **угнетающие** образование импульсов в чувствительных нервных окончаниях:
 - **анестезирующие средства (местные анестетики);**
 - **вяжущие средства:** танин, отвар дуба, препараты Pb, Ag, висмута;
 - **обволакивающие средства:** слизь крахмала;
 - **адсорбирующие средства:** активированный уголь, тальк.

Местные анестетики

Блокируют проведение чувствительных импульсов → **анестезия**.

Механизм действия: угнетение потенциал-зависимых Na^+ -каналов → Na^+ не входит в клетку, не может деполяризовать мембрану → нет потенциала действия → импульс не генерируется и не проводится. Их эффект проявляется **в месте нанесения**.

Классификация:

- Средства для **поверхностной** анестезии:
 - Кокаин
 - Тетракаин
 - Бензокаин (анестезин)
- Для **инфильтрационной** и **проводниковой** анестезии:
 - Прокаин (новокаин)
 - Тримекаин
- Для **всех** видов:
 - Ксикаин (лидокаин)

Поверхностная анестезия

Наносят на слизистые (реже на кожу). Проникает в поверхностные ткани → находит рецептор → угнетает генерацию импульсов.

Кокаин может применяться в **офтальмологии** (долговременный эффект, сужает сосуды, может вызвать некроз слизистой).

В России не применяется из-за высокой наркотической активности и развития зависимости.

Инфильтрационная анестезия

по методу А.В. Вишневского (метод «ползучего инфильтрата»)

Раствор прокаина **послойно** инфильтрирует все ткани (кожа, фасции, мышцы), которые подвергаются операции. Все рецепторы и афферентные нейроны заблокированы. Используется большое количество анестетика, но слабой концентрации.

Прокаин наименее токсичен; не суживает сосуды → быстро рассасывается → эффект пропадает → угнетение ЦНС вплоть до паралича. Поэтому его сочетают с адреномиметиком (*адреналином*), который суживает сосуды.

Проводниковая анестезия

Анестетик вводят в область магистрального нерва. Вводят небольшие количества (5 – 10 мл) в высокой концентрации (1 – 2% р-р) → **блокады**. Вариант: *спинномозговая анестезия*.

ФАРМАКОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Средства для наркоза

Наркоз = общая анестезия:

- потеря сознания;
- потеря всех видов чувствительности;
- утрата рефлексов;
- ↓ тонуса скелетной мускулатуры.

Первая демонстрация операции под эфирным наркозом: Бостон (США), 1846 г., Уильям Мортон.

Классификация средств для наркоза:

- Для **ингаляционного наркоза**
 - летучие жидкости
 - диэтиловый эфир, галотан, энфлуран
 - газы
 - закись азота (N_2O)
- Для **неингаляционного наркоза** (внутривенно или внутрь)
 - пропанидид, кетамин, тиопентал-Na, оксибутират натрия

Ингаляционные анестетики

- ❖ Механизм полностью **не установлен**, вероятно, что единого механизма нет.
- ❖ Возможно ↑ **активности** тормозных ГАМК-рецепторов или угнетение возбуждающих глутаматных рецепторов.
- ❖ Поступают быстро **диффузией** из альвеол в кровь.
- ❖ **Дозирование легкое** (↑ или ↓ доли вещества во вдыхаемом воздухе).
- ❖ Действие зависит от **глубины и частоты дыхания**.
- ❖ Выведение в основном также через **легкие**.

Вводят миорелаксанты для паралича дыхательной мускулатуры и прекращения собственного дыхания, подключают к ИВЛ.

Стадии эфирного наркоза

1. **Анальгезия** (обезболивание). Угнетается восходящая ретикулярная формация, афферентная НС.
Первые 3 – 5 минут. Угнетение проведения импульсов, сознание и рефлексы есть. Используют для кратковременных небольших операций и диагностических процедур.
2. **Возбуждение**. Угнетается кора ГМ, подкорковые центры **растормаживаются**.
15 – 20 минут. Сознание отсутствует. Психическое, эмоциональное и двигательное возбуждение, рефлексы ↑. Очень неудобная стадия.
3. **Хирургический наркоз**. Угнетаются все отделы ЦНС, кроме жизненно-важных центров продолговатого мозга (дыхательный и сосудодвигательный). Имеет 4 уровня глубины.
Критерии достаточной глубины: **зрачковый** (свет → сужается) и **роговичный** (касание → моргание) рефлексы **отсутствуют**.
4. **Восстановление** → **пробуждение**, все идет в обратном порядке, но быстрее.
5. При передозировке: *агональная стадия*.

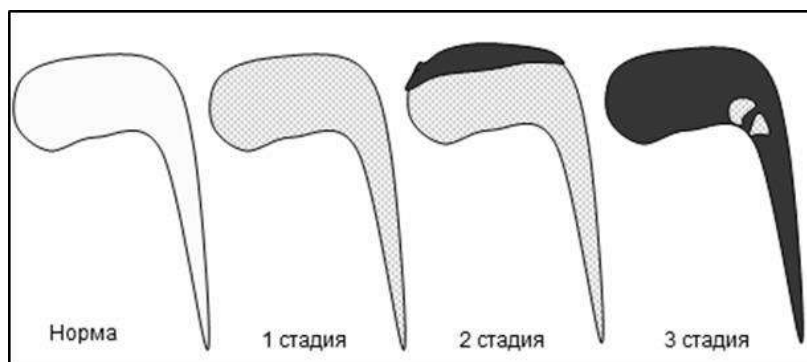


Рис. 4. Действие диэтилового эфира на ЦНС в разные стадии наркоза
 2 стадия – черным выделена кора ГМ.
 3 стадия – не закрашенные черным цветом области –
 дыхательные и сосудодвигательные центры.

Диэтиловый эфир

Положительное

- легкое введение, хорошая управляемость, хорошая анальгезия

Отрицательное

- долгий вход и выход
- стадия возбуждения
- раздражение дыхательных путей
- тошнота, рвота
- взрывоопасен, пожароопасен

Галотан

Положительное

- высокая эффективность
- короткое возбуждение
- не взрывоопасен
- не раздражает дыхательные пути

Отрицательное

- аритмия, гипотензия
- поражение печени при длительном или повторном применении

Закись азота

Положительное

- быстрый эффект
- хорошая анальгезия
- не токсичен

Отрицательное

- низкая активность (требует высоких концентраций), необходима комбинация для хирургического наркоза
- нужна специальная аппаратура

Пропанидид

Положительное

- быстрый эффект (30 – 45 сек в/в)
- нет возбуждения
- быстрое восстановление

Отрицательное

- требует постоянной инфузии

Тиопентал-натрий

Положительное

- быстрый эффект
- нет возбуждения

Отрицательное

- кратковременный (30 минут)
- нет анальгезии
- угнетение сердца
- узкий терапевтический диапазон
- ларингоспазм

Оксибутират натрия

Положительное

- перорально
- не токсичен
- защищает ЦНС от гипоксии

Отрицательное

- ↓ активность
- необходима комбинация с другими средствами для хирургического наркоза

В настоящее время мононаркоз, т.е. общая анестезия каким-либо единственным препаратом никогда не применяется, всегда проводят комбинированное наркотизирование. Перед наркозом всегда вводят средства премедикации, которые повышают эффективность и безопасность общих анестетиков.

Средства премедикации

- **Транквилизаторы** (*диазепам и др.*). Эти препараты оказывают снотворное, противосудорожное, мышечно расслабляющее действие, устраняют тревогу и потенцируют действие общих анестетиков, повышают порог болевой чувствительности. Все это делает их ведущими средствами премедикации.
- **Наркотические анальгетики** (*тримеперидин, морфин и др.*) устраняют боль, оказывают седативный и снотворный эффекты, потенцируют действие анестетиков.
- **Миорелаксанты** – необходимы для проведения ИВЛ.
- **М-холиноблокаторы** (*атропин*) блокируют вагусные рефлексы, тормозят секрецию желез.
- **Снотворные средства, нейролептики, антигистаминные средства** – потенцируют действие анестетиков, в настоящее время применяют редко.

Комбинированный наркоз – совместное применение ингаляционных и неингаляционных общих анестетиков.

Варианты:

- **Вводный** – вводят в наркоз быстродействующим неингаляционным средством, поддерживают наркоз ингаляционным препаратом. Достоинства – быстрый вход в наркоз без стадии возбуждения + хорошая управляемость.
- **Базисный** – до наркотизации создают в организме пациента основу (базис) введением его в глубокий сон, на основе которого доводят до хирургического наркоза ингаляционным средством. Достоинства – требуется меньшие концентрации для достижения наркоза, а значит меньше токсичность.

Этиловый спирт

В средние века опьянение больного использовали для обезболивания. Этиловый спирт можно рассматривать как низкоэффективное средство для наркоза.

Отличия от эфира для наркоза:

- отсутствие стадии анальгезии;
- длительная стадия возбуждения без потери сознания;
- короткая стадия хирургического наркоза, быстро переходящая в агональную.

Лекарственное лечение алкоголизма:

1. **Дисульфирам** (тетурам) – нарушение метаболизма спирта на стадии ацетальдегида.
2. **Апоморфин**: выработка условного рвотного рефлекса на спирт.

Малоэффективен, плохая приверженность.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СТИМУЛИРУЮТ ОБРАЗОВАНИЕ ИМПУЛЬСОВ В ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЯХ, КРОМЕ:
 - 1) раздражающих средств
 - 2) отхаркивающих средств
 - 3) желчегонных средств
 - 4) анестезирующих средств
 - 5) слабительных средств
2. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОКАЗАН ДЛЯ ВСЕХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ:
 - 1) прокаин
 - 2) тримекаин
 - 3) ксикаин
 - 4) кокаин
 - 5) тетракаин
3. КАКОЙ ПРЕПАРАТ А.В. ВИШНЕВСКИЙ ИСПОЛЬЗОВАЛ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ МЕТОДОМ «ТУТОГО ПОЛЗУЧЕГО ИНФИЛЬТРАТА»:
 - 1) прокаин
 - 2) ксикаин
 - 3) кокаин
 - 4) бензокаин
 - 5) тетракаин
4. ПРИЗНАКАМИ НАРКОЗА ЯВЛЯЮТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) потери сознания
 - 2) потери всех видов чувствительности
 - 3) утраты рефлексов
 - 4) снижения тонуса гладкой мускулатуры
 - 5) снижения тонуса скелетной мускулатуры
5. ВСЕ НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕННОЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТ ГАЛОТАН, КРОМЕ:
 - 1) высокая эффективность
 - 2) короткая стадия возбуждения
 - 3) не взрывоопасен
 - 4) не вызывает побочных эффектов
 - 5) не раздражает дыхательные пути

ЛЕКЦИЯ № 7.

Анальгетики центральные.

Ненаркотические анальгетики. НПВС.

Анальгетики (обезболивающие вещества)

В отличие от анестетиков, угнетающих все виды чувствительности, анальгетики угнетают только чувство боли.

Боль – индикатор неблагополучия. В организме есть система генерации, передачи и восприятия боли (ноцицептивная) и система подавления боли (антиноцицептивная).

- Медиаторы ноцицептивной системы – **вещество Р, глутамат, гистамин, серотонин** и др.
- Медиаторы антиноцицептивной системы – **эндорфины, динарфины, энкефалины** – влияют на опиатные рецепторы в ЦНС (**μ** (мю), **κ** (каппа), **δ** (дельта)), облегчают страдание и боль.

Анальгетики бывают:

1. *наркотические;*
2. *ненаркотические.*

Таблица 4.

Сравнение основных эффектов представителей наркотических и ненаркотических анальгетиков

Эффекты	Наркотические (морфин)	Ненаркотические (ацетилсалициловая кислота)
Болеутоляющий	Эффективны при любых болях	Эффективны при болях, связанных с воспалением
Снотворный	Имеется	Отсутствует
Угнетение дыхания	Имеется	Отсутствует
Эйфория	Имеется	Отсутствует
Пристрастие	Имеется	Отсутствует
Противовоспалительный	Отсутствует	Имеется
Жаропонижающий	Только в высоких дозах	Имеется

Центральные анальгетики (влияют на ЦНС)

- **Полные агонисты опиатных рецепторов:**
 - *Природные (алкалоиды опия фенантренового ряда):*
 - морфин, кодеин, омнопон.
 - *Синтетические препараты:*
 - тримеперидин, фентанил.
- **Агонисты-антагонисты опиатных рецепторов:**
 - пентазоцин, бупренорфин.
- **Антагонисты опиатных рецепторов:**
 - налоксон, налтрексон.
- **Центральные анальгетики разного механизма действия:**
 - парацетамол, трамадол, клонидин.

Опий – застывший млечный сок незрелых головок снотворного мака. Содержит около 20 алкалоидов, относящихся в основном к двум группам:

- Производные **фенантрена**: морфин, кодеин и др. наркотические анальгетики.
- Производные **бензохинолина**: папаверин – являются спазмолитиками.

Полные агонисты опиатных рецепторов

Морфин

- Угнетает **любую** боль по происхождению и по силе.
- Полный **агонист** всех опиатных рецепторов (*каппа, дельта, мю*).
- **Нарушает восприятие** и эмоциональную окраску **боли**.
- **Не угнетает другие виды чувствительности**.
- Вызывает **легкий** поверхностный **сон** (*Morpheus – греческий бог сна*).
- Вызывает **эйфорию** – психологический комфорт, позитивные эмоции, нет страха, потеря самоконтроля, безразличие к окружающей ситуации. Может переходить к **дисфории** при прекращении действия препарата.
- Угнетает **рвотный** и **кашлевой** центры в ЦНС. Может активировать триггерную зону рвоты.

- Угнетает **дыхательный** центр, снижая его **чувствительность** к CO_2 .
- Стимулирует центр глазодвигательных нервов – **миоз**.
- Стимулирует центры вагуса – **брадикардия**.
- **Угнетает** перистальтику и секрецию желез ЖКТ.
- ↑ тонус **бронхов**.
- ↑ тонус **сфинктеров** ЖКТ и МПС – спазмогенное действие.
- Вызывает быстрое привыкание и пристрастие.

● **Показания:**

- сильная боль (для предупреждения болевого шока: *травма, ожоги, опухоль, инфаркт*);
- премедикация.

● **Противопоказания:**

- дети до 3 лет;
- беременность.

● **Побочные эффекты:**

- пристрастие, привыкание, синдром отмены (**абстиненция**);
- угнетение дыхания;
- бронхоспазм, запор, задержка мочи.

Другие наркотические анальгетики

1. Кодеин:

- Алкалоид опия; слабее, чем морфин; сильное **противокашлевое** средство.

2. Омнопон:

- Смесь алкалоидов опия двух видов; **слабее угнетение** дыхательного центра, **нет спазмогенного** действия.

3. Тримеперидин (промедол):

- Синтетический, эффекты и побочные эффекты слабее, чем у морфина.

4. Фентанил:

- Синтетический, в 100 раз эффективнее морфина, быстрое и короткое действие, совместно с *дроперидолом* вызывает **нейролептанальгезию** – *общая анестезия с сохранением сознания*.

Агонисты-антагонисты опиатных рецепторов

Пентазоцин:

- агонист каппа- и дельта-рецепторов, антагонист мю-рецепторов;
- слабее анальгезия, практически нет эйфории;
- ↓ действие полных агонистов, используется при лечении зависимости от морфина, но вызывает синдром отмены.

Антагонисты опиатных рецепторов

Налоксон:

- угнетает действие всех агонистов;
- снимает все эффекты морфина → лечение острого отравления наркотическими анальгетиками;
- у людей с зависимостью от морфина **вызывает синдром отмены**.

Центральные анальгетики разного механизма действия

Трамадол:

- опиатный и неопиатный механизмы действия;
- ↑ тормозные серотонинергические процессы в ЦНС;
- эффект = эффекту морфина;
- ↓ зависимость и угнетение дыхания;
- налоксон слабо угнетает эффекты трамадола.

Клонидин:

- центральный альфа-2-адреномиметик;
- основной эффект – антигипертензивный;
- значительный анальгезирующий эффект;
- выраженный седативный эффект;
- нет зависимости и эйфории;
- эффект потенцируется алкоголем.

Парацетамол:

- анальгетик и жаропонижающее;
- **механизм** – ↓ синтез ПГ в ЦНС;
- узкая терапевтическая широта;
- широко применяется в педиатрии;
- передозировка → некроз печени;
- **антидот** – *глутатион, ацетилцистеин*.

Ненаркотические анальгетики

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Ненаркотические анальгетики:

- 1. Производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота (аспирин).*
- 2. Производные пиразолона: метамизол-натрий (анальгин), фенилбутазон (бутадион), амидопирин.*
- 3. Производные пара-аминофенола: парацетамол, фенацетин.*

Обладают эффектами:

- анальгетическим;
- жаропонижающим;
- противовоспалительным (кроме парацетамола).

Не обладают эффектами:

- эйфории;
- лекарственной зависимости;
- угнетения дыхания.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин):

- Типичный представитель салицилатов.
- Обладает всеми вышеперечисленными эффектами: анальгезии, жаропонижения, противовоспалительным эффектом.
- Применение в малых дозах (100 – 300 мг в день) приводит к снижению агрегации тромбоцитов → к снижению свертывания крови.
- Этот эффект используется при стенокардии для профилактики ИМ, а при инфаркте миокарда – для профилактики расширения зоны инфаркта.
- Специфическими **побочными эффектами** могут быть:
 - поражения ЖКТ и нарушения слуха (шум в ушах, снижение слуха);
 - поражения ЖКТ могут быть вплоть до образования кровоточащих язв – это побочное действие связано с угнетением синтеза определенного класса простагландинов, защищающих в норме слизистую желудка от раздражающего действия кислого желудочного содержимого.

Производные пиразолона:

- несмотря на разное химическое строение с салицилатами, очень близки к ним по проявляемым эффектам – в основном превосходят салицилаты по эффективности;
- достоинство **анальгина** – возможность его парентерального введения;
- грозное специфическое **побочное действие** – влияние на кроветворение, которое проявляется лейкопенией и агранулоцитозом.

Производные пара-аминофенола:

- уступают первым двум группам по эффективности;
- **не обладают** противовоспалительным действием;
- в терапевтических дозах парацетамол редко проявляет побочные эффекты → можно рекомендовать его для применения в педиатрии. Однако имеет узкую терапевтическую широту, и после 3 – 4-кратного превышения дозы в организме может накопиться чрезвычайно токсичный продукт (N-ацетил-р-бензохинонимин, NAPQI), который приводит к выраженному нарушению функции печени.

Воспаление

- нормальная защитная реакция;
- часто сопровождается нежелательными симптомами;
- имеет механизм запуска и прекращения;
- часто при хроническом и иногда при остром воспалении механизм прекращения не срабатывает;
- **боль** часто сопровождает воспаление из-за повышения чувствительности афферентных нейронов, вызываемых медиаторами воспаления.

Медиаторы воспаления:

- ❖ *Гистамин, серотонин, брадикинин.*
- ❖ *Простагландины (PGI_2 , PGE_2):*
 - отек ткани и инфильтрация;
 - ↑ сосудистая проницаемость, **брадикинин** – обусловленную боль.

Циклооксигеназа (ЦОГ) – фермент, катализирует образование ПГ из арахидоновой кислоты. Существует в двух изоформах:

❖ **ЦОГ-1**

- всегда есть в тканях;
- синтез ПГ, участвующие в регуляции физиологических функций;
- особенно важно – защитная роль в **слизистой желудка**.

❖ **ЦОГ-2**

- индуцируется в местах воспаления цитокинами;
- ПГ, которые усиливают воспаление, боль, лихорадку.

Противовоспалительные препараты

1. Глюкокортикоиды – стероидные гормоны, самые сильные, имеют много побочных эффектов.

2. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

НПВС:

❖ **неселективные ингибиторы ЦОГ**

- *ацетилсалициловая кислота (аспирин), диклофенак, индометацин, ибупрофен.*

❖ **селективные ингибиторы ЦОГ-2**

- *мелоксикам, нимесулид, целекоксиб.*

Механизм действия НПВС:

- ❖ **ингибируют синтез ПГ** за счет угнетения ЦОГ-1 и ЦОГ-2;
- ❖ **экспрессия ЦОГ-2** увеличивается в 10 – 80 раз при воспалении;
- ❖ угнетение ЦОГ-2 → **анальгезия, противовоспалительное, жаропонижающее;**
- ❖ угнетение ЦОГ-1 → побочные эффекты.

Показания к НПВС:

- ❖ боль и воспаление при ревматических процессах;
- ❖ артриты и другие поражения суставов;
- ❖ послеоперационная боль;

- ❖ острая подагра;
- ❖ мигрень;
- ❖ дисменорея;
- ❖ зубная боль;
- ❖ жар и болевой синдром у детей.

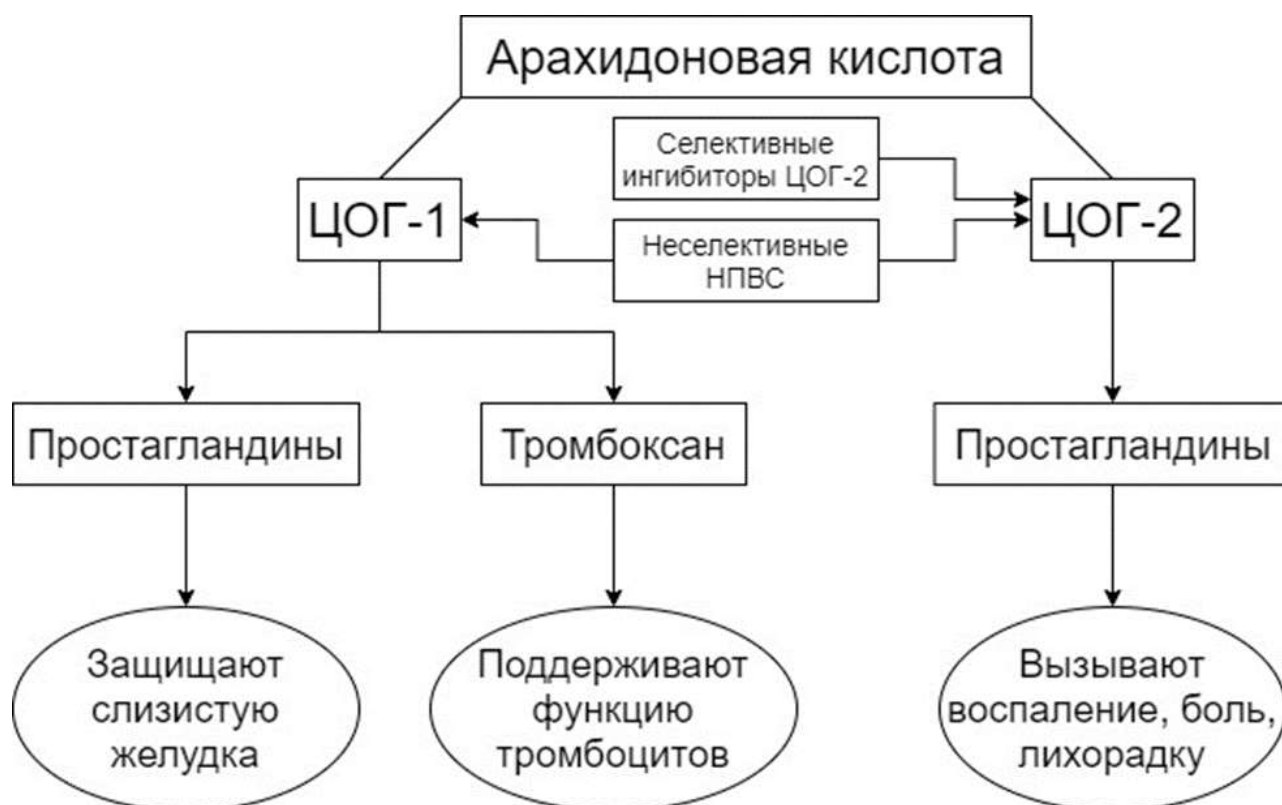


Рис. 5. Действие селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ

Индометацин

- ❖ сильный противовоспалительный препарат;
- ❖ лечение тяжелых ревматических заболеваний;
- ❖ высокотоксичен – **язвы ЖКТ**;
- ❖ много противопоказаний.

Целекоксиб

- ❖ селективный ингибитор ЦОГ-2;
- ❖ сильное противовоспалительное средство;
- ❖ не влияет на агрегацию тромбоцитов;
- ❖ меньше проблем со стороны ЖКТ;
- ❖ нефротоксичен;
- ❖ высокий риск кардиотоксичности.

Рофекоксиб (Vioxx)

- ❖ производился компанией MERCK как селективный ингибитор ЦОГ-2 и как эффективное противовоспалительное средство лечения ревматических процессов;
- ❖ был отозван с фармацевтического рынка через 3 года после появления;
- ❖ повышал смертность больных от сердечно-сосудистых заболеваний.

Побочные эффекты НПВС:

- ❖ **ЖКТ:** гастрит, язвы, кровотечения;
- ❖ **печень:** гепатотоксичность, желтуха;
- ❖ **почки:** острый папиллярный некроз, гломерулопатия;
- ❖ **ССС:** застойная сердечная недостаточность;
- ❖ **кровь:** повышение времени кровотечения, угнетение кроветворения;
- ❖ **аллергия:** астма, уртикарии, вазомоторный ринит.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. МОРФИН ХАРАКТЕРИЗУЕТ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) угнетает любую боль по происхождению и по силе
 - 2) вызывает эйфорию
 - 3) полный антагонист всех опиатных рецепторов
 - 4) угнетает рвотный и кашлевой центры ЦНС
 - 5) угнетает дыхательный центр
2. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ ВКЛЮЧАЕТ:
 - 1) парацетамол
 - 2) налоксон
 - 3) кодеин
 - 4) фентанил
 - 5) клонидин
3. ВЫБЕРИТЕ ПРЕПАРАТ, УГНЕТАЮЩИЙ ЦОГ В ЦНС:
 - 1) парацетамол
 - 2) кодеин
 - 3) налоксон
 - 4) клонидин
 - 5) фентанил
4. ДЛЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСПИРИНА) ХАРАКТЕРНО ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) обладает жаропонижающим и противовоспалительным эффектами
 - 2) снижает агрегацию тромбоцитов
 - 3) угнетает циклооксигеназу
 - 4) применяется для профилактики инфаркта
 - 5) применяется для профилактики язвенной болезни
5. ЦОГ-2 В ОТЛИЧИЕ ОТ ЦОГ-1:
 - 1) присутствует всегда в тканях
 - 2) синтезирует простагландины, участвующих в регуляции физиологических функций
 - 3) поддерживает функцию тромбоцитов
 - 4) синтезирует простагландины, которые усиливают воспаление
 - 5) синтезирует простагландины, защищающие слизистую оболочку желудка

ЛЕКЦИЯ № 8.

Снотворные средства. Противосеизептисеские средства. Противопаркинсонисеские средства.

Снотворные средства

Снотворные – лекарственные препараты, вызывающие состояние, близкое к естественному сну. Применяются при бессоннице и для обеспечения нормальной продолжительности сна.

Виды нарушения сна:

1. нарушение засыпания;
2. нарушение глубины сна (частые пробуждения, тревожные сновидения);
3. нормальная продолжительность сна;
4. нормальной структуры сна (соотношение медленного и быстрого сна).

Причинами бессонницы могут быть органического происхождения, функционального, психического или ситуационного. Зачастую бессонница может быть легко излечена нелекарственными воздействиями, например, правильной диетой, режимом дня, определенной физической активностью, обеспечение комфортных условий сна, исключение приема стимулирующих или раздражающих веществ перед сном и т.д.

Классификация снотворных

- **С ненаркотическим** типом действия:
 - Агонисты бензодиазепиновых рецепторов *небензодиазепиновой* структуры:
 - *золпидем, зопиклон*
 - Агонисты бензодиазепиновых рецепторов *бензодиазепиновой* структуры:
 - *нитразепам*
- **С наркотическим** типом действия:
 - Производные барбитуровой кислоты:
 - *фенобарбитал*

Все снотворные в большей или меньшей степени вызывают **пристрастие и привыкание**, поэтому их применение не должно превышать 7 – 10 дней. Барбитураты нарушают нормальную структуру сна, повышают метаболическую активность печени.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

Механизм:

Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов, которые связаны с рецепторами ГАМК → открытие Cl-канала → ↑ чувствительность ГАМКА-рецепторов к ГАМК → развитие торможения

Барбитураты имеют схожий механизм с бензодиазепинами.

Противоэпилептические средства

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, характеризующее собой спонтанными повторными приступами, нарушениями двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающих из-за **чрезмерных спонтанных нейронных разрядов**.

- Наследственная
- Приобретенная (*травмы, повреждающие плод; инфекции и интоксикации матери; резус или групповая несовместимости*).

Эпилептический приступ связан с усиленными и синхронными разрядами группы нейронов коры ГМ. Совокупность нейронов образует эпилептический очаг, генерирующий гиперсинхронный разряд. Эпилептическая активность начинается в эпилептическом очаге и затем в той или иной степени распространяется на соседние участки мозга.

Формы эпилепсии:

- припадки (большие и малые) с потерей сознания или без;
- парциальные (фокальные) судорожные припадки;
- эпилептический статус.

Ведущие звенья — нарушение функций тормозных и возбуждающих медиаторов мозга, **активация** возбуждающих нейромедиаторных систем: *холин-, глутамат- и аспартагергической* и **угнетение** тормозных систем: *ГАМК- и глицинергической*.

Причины активации глутаматергической и угнетение ГАМК-ергической нейромедиации:

1. Избыточный синтез глутамата.
2. ↓ синтеза ГАМК.
3. Повреждение глутаматных и ГАМК-рецепторов.

В мембранах нейронов открывается избыточное количество хемозависимых ионных Na- и Ca-каналов, которые являются **мишенью**.

Классификация противоэпилептических препаратов

- ❖ Блокаторы потенциал-зависимых Na-каналов:
 - *фенитоин*
- ❖ Средства, усиливающие ГАМК-ергические тормозные эффекты в ЦНС:
 - *фенобарбитал в малых дозах;*
 - *диазепам.*
- ❖ Средства, угнетающие возбуждающие аминокислоты:
 - *ламотриджин, топирамат.*
- ❖ Средства, блокирующие Ca-каналы Т-типа:
 - *этосуксимид.*
- ❖ Средства, обладающие комплексным механизмом действия:
 - *вальпроевая кислота.*

Особенности лечения эпилепсии:

- цель – предупреждение возникновения эпилептических припадков;
- выбор препарата зависит от варианта проявления эпилепсии;
- необходимо постоянно принимать препарат, часто – пожизненно;
- высокий риск побочных эффектов;
- необходимость замены препарата из-за побочных эффектов;
- риск феномена «отдачи» при отмене препарата;
- **при эпилептическом статусе** – вводить препарат в/в (диазепам).

Противопаркинсонические средства

Болезнь Паркинсона – вариант хронического нейродегенеративного заболевания, обусловленного поражением дофаминергических нейронов черной субстанции.

Симптомы:

- скованность движений;
- ригидность;
- тремор;
- маскообразное лицо;
- шаркающая походка.

Уменьшение дофаминергических нейронов → усиление холинергических влияний → возникновение двигательных нарушений. Активность холинергических нейронов контролируется глутаматергическими нейронами.

Классификация противопаркинсонических средств

1. Средства, стимулирующие дофаминергическую систему:
 - предшественник дофамина: *леводопа*;
 - ингибиторы МАО-В: *селегилин*;
 - средства, стимулирующие рецепторы дофамина: *бромокриптин*.
2. Средства, угнетающие холинергическую систему: *тригексифенидил*.
3. Средства, угнетающие глутаматные рецепторы и ↑ выделение дофамина: *амантадин*.

Особенности лечения болезни Паркинсона:

- цель – снять симптомы, причиняющие дискомфорт;
- эффект только при постоянном применении препарата;
- высокий риск побочных эффектов;
- плохая приверженность к терапии.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. СНОТВОРНЫМ С НАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) нитразепам
 - 2) диазепам
 - 3) золпидем
 - 4) зопиклон
 - 5) фенobarбитал
2. АГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ВЫЗЫВАЮТ:
 - 1) блокаду потенциал-зависимых Na-каналов
 - 2) усиление действия возбуждающих аминокислот
 - 3) блокаду Ca-каналов T-типа
 - 4) усиление ГАМК-ергических тормозных влияний в ЦНС
 - 5) уменьшение дофаминергических влияний
3. К БЛОКАТОРАМ ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ NA-КАНАЛОВ ОТНОСИТСЯ:
 - 1) фенobarбитал
 - 2) диазепам
 - 3) фенитоин
 - 4) ламотриджин
 - 5) этосуксимид
4. ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) вальпроевую кислоту
 - 2) этосуксимид
 - 3) фенитоин
 - 4) диазепам
 - 5) ламотриджин
5. СРЕДСТВ ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) усиление глутаматергических влияний
 - 2) повышение активности холинергической системы
 - 3) повышение активности ГАМК-ергической системы
 - 4) повышение активности адренергической системы
 - 5) повышение активности дофаминергической системы

ЛЕКЦИЯ № 9.

**Антипсихотические средства. Анксиолитики.
Средства лечения маний. Антидепрессанты. Психостимуляторы.**

Психотропные препараты

Психоседативные средства – снижают активность ЦНС:

- антипсихотические средства (*нейролептики*);
- транквилизаторы (*анксиолитики*);
- седативные средства.

Психостимуляторы – возбуждают ЦНС.

Антидепрессанты – для лечения депрессий.

Препараты лития – обладают антиманикальным действием.

Ноотропные вещества – влияют на процессы мышления.

Психодислептики (*галлюциногены не являются лекарствами*) – нарушают нормальную психическую деятельность человека.

Антипсихотические средства (нейролептики)

Психоз:

- расстройство мышления;
- нарушение восприятия реальности;
- нарушенная когнитивная функция;
- неподобающее поведение, настроение, эмоции.

Шизофрения – особый вид психоза, при котором в основном значимо нарушено мышление.

Симптомы шизофрении:

1. **Продуктивные симптомы** (ненормальные или повышенные нормальные функции):
 - *галлюцинации* (нарушенное восприятие);
 - *бред, иллюзии* (ложные ценности);
 - *странное, неприемлемое поведение*;
 - *нарушение мышления*.
2. **Негативные симптомы** (нарушение или снижение нормальных функций):
 - *апатия* (сниженный интерес и мотивация);
 - *социальная отстраненность*;
 - *ангедония* (снижение интереса к удовольствиям);
 - *скудность эмоций*;
 - *нарушение памяти, мышления, интеллекта*.

Роль рецепторов дофамина в ЦНС:

Двигательная активность – дефицит дофамина приводит к ригидности, треморы и затруднению инициации движения (паркинсонизм).

Поведение – повышенная активность дофамина ведет к ненормальному поведению.

Эндокринная функция – дофаминомиметики угнетают, а антагонисты дофамина могут стимулировать выброс пролактина.

Дофаминовая теория шизофрении отводит основную роль повышенной активности дофаминергических процессов:

Доказательства за:

- многие антипсихотические препараты блокируют дофаминовые D2-рецепторы в ЦНС;
- предшественники дофамина и дофаминомиметики усиливают проявления шизофрении или вызывают психоз;
- у больных шизофренией имеется повышенная экспрессия дофаминовых рецепторов (посмертно).

Доказательства против:

- типичные антипсихотические препараты частично эффективны у большинства (70%) и неэффективны у некоторых больных;
- атипичные антипсихотические препараты имеют низкое сродство к D2-рецепторам.

Нейролептики – лекарственные средства, обладающие антипсихотическим действием, т.е. устраняют основную симптоматику психоза.

Классификация нейролептиков:

1. Типичные:

- производные **фенотиазина** – *хлорпромазин (аминазин), трифлуоперазин*;
- производные **бутирофенона** – *галоперидол, дроперидол*;
- производные **тиоксантена** – *хлорпротиксен*.

2. Атипичные:

- производные **дибензодиазепина** – *клозапин*;
- производные **бензамида** – *амисульприд*.

Механизм действия:

- Все нейролептики в большей или меньшей степени угнетают дофаминовые D2-рецепторы.
- Некоторые угнетают дофаминовые D4-рецепторы.
- Большинство имеют другие эффекты (в разной степени выраженности):
 - блокада серотониновых 5-HT₂-рецепторов (*могут снимать негативную симптоматику*);
 - блокада гистаминовых H₁-рецепторов (*седативный эффект*);
 - блокада альфа-адренорецепторов (*гипотензия*).

Эффекты **ТИПИЧНЫХ** нейролептиков на примере
Хлорпромазина:

Антипсихотический эффект:

- успокоение;
- снижение двигательной активности;
- устранение бреда, галлюцинаций;
- эмоциональное безразличие к окружающему миру.

Противорвотный эффект:

- угнетение дофаминовых D2-рецепторов в пусковой зоне рвоты (рвотный центр) в продолговатом мозге.

Эндокринные нарушения:

- из-за повышения уровня пролактина → *аменорея, галакторея, ложноположительный тест на беременность, повышение (женщины) или снижение (мужчины) либидо, гинекомастия.*

Блокада М-холинорецепторов: сухость кожи и слизистых, расстройства зрения, задержка мочи, запор.

Блокада альфа-адренорецепторов: ортостатический коллапс.

Блокада гистаминовых H₁-рецепторов: седативное действие.

Гипотермия – снижение температуры тела.

Лекарственный паркинсонизм (экстрапирамидные расстройства): ригидность мышц, дискинезия, тремор.

Злокачественный нейролептический синдром: следствие быстрой чрезмерной блокады дофаминовых рецепторов – кататония, ступор, лихорадка, нестабильная функция ССС.

Эффекты **ТИПИЧНЫХ** нейролептиков на примере Галоперидола:

- Мощный антипсихотическое и относительно слабое седативное действие.
- Гораздо реже (по сравнению с **хлорпромазином (аминазином)**) вызывает вегетотропные побочные эффекты. Считается, что этот набор свойств обусловлен их более избирательным (селективным) действием в отношении центральных D2-рецепторов и гораздо менее выраженным действием на периферические холино- и адренорецепторы.

Эффекты **АТИПИЧНЫХ** нейролептиков:

- не вызывают экстрапирамидных нарушений, что обусловлено высокими значениями соотношения вызываемой блокады 5-НТ-2 и D2-рецепторов;
- блокада серотониновых рецепторов в нигростриатной области приводит к увеличению дофамина;
- эффекты в отношении когнитивных расстройств при шизофрении;
- взаимодействуют с D4-рецепторами, расположенными во фронтальной коре и миндалине.

ТИПИЧНЫЕ vs АТИПИЧНЫЕ:

Различия не очень четко определены, но основаны на:

- блокаде рецепторов (*D2 – для типичных, другие – для атипичных*);
- выраженность лекарственного паркинсонизма (*меньше у атипичных*);
- эффективность против негативных симптомов (*больше у атипичных*).

Показания к применению:

- шизофрения;
- алкогольная интоксикация;
- психозы с агрессивностью;
- премедикация;
- нейролептаналгезия (*дроперидол + наркотический анальгетик (фентанил)*);
- приступы тяжелой рвоты и икоты;
- потенцирование наркоза.

Заключение:

- лекарства не излечивают шизофрению, но снижают симптоматику;
- плохая приверженность к терапии является причиной рецидивов;
- атипичные стоят намного дороже при меньших побочных эффектах, но при недоказанной большей эффективности.

Транквилизаторы (анксиолитики)

Транквилизаторы – средства, которые устраняют чувство страха, тревоги, внутреннюю эмоциональную напряженность как при невротических состояниях (неврозах), так и у здоровых людей.

Механизм действия:

Будучи **агонистами бензодиазепиновых** рецепторов, транквилизаторы аллостерически **активируют ГАМК-рецепторы** (повышая их аффинитет к ГАМК), что сопровождается развитием **гиперполяризующего** (тормозного) эффекта вследствие удлинения времени существования **хлорных ионных каналов** в открытом состоянии.

Нарушение функций ГАМК:

- в норме ГАМК подавляет ответную реакцию на стрессирующие, беспокоящие стимулы;
- люди, склонные к фобиям, имеют дефицит ГАМК;
- возможно, это связано с избытком стрессирующих факторов, плохой диетой, избыточным потреблением кофе, применение психодислептиков (кокаина).

Классификация:❖ **Производные бензодиазепина:**

- *диазепам;*
- *хлордиазепоксид.*

❖ **Производные небензодиазепиновой структуры:**

- ***агонисты серотониновых*** рецепторов:
 - *буспирон.*
- имеющие иной механизм действия:
 - *мебикар.*

❖ **Антагонист** бензодиазепиновых рецепторов: *флумазенил.*

Диазепам

- снотворное, седативное, успокаивающее;
- противосудорожное, расслабление скелетной мускулатуры.

Показания:

- нервозность;
- фобии и панические реакции;
- премедикация перед операциями;
- психосоматические заболевания;
- эпилептический статус и другие судорожные состояния.

Побочные эффекты:

- сонливость;
- слабость;
- снижение реакции;
- нарушенное внимание;
- атаксия;
- привыкание и пристрастие при длительном применении;
- выраженный синдром отмены (беспокойство, возбуждение, ночные кошмары).

Флумазенил – антагонист всех бензодиазепиновых агонистов, применяется при острых **отравлениях**.

Другие транквилизаторы

Буспирон:

- частичный агонист серотониновых рецепторов, не влияет на бензодиазепиновые рецепторы и не оказывает стимулирующее влияние на ГАМК-рецепторы;
- не обладает седативным действием, противосудорожным и миорелаксирующим действием;
- анксиолитический эффект развивается через 2 недели после начала приема.

Мебикар:

- разработан в Казанском ГМУ, относится к группе дневных транквилизаторов;
- механизм действия до конца не изучен (возможно, на серотонинергическую систему);
- не вызывает мышечного расслабления и не снижает концентрацию внимания;
- недостаток – горький на вкус.

Средства лечения маний (препараты лития)

Главный психотропный эффект **лития** – «**стабилизация**» (предотвращение сдвига) настроения у больных маниакально-депрессивным психозом, распространенного и часто тяжело протекающего вида эмоциональных расстройств, характеризующихся **циклической сменой состояний мании и депрессии**. Литий более эффективен в качестве **антиманиакального** средства, хотя не лишен и **антидепрессивных** свойств.

Считается, что **патогенез** маниакальных расстройств связан с **активацией катехоламинергической** синаптической передачи в ЦНС.

Клинические проявления мании во многом противоположны депрессии:

- завышенная самооценка или самовозвеличивание;
- снижение потребности во сне;
- быстрая, громкая, трудно прерываемая речь;
- полет идей или субъективное ощущение быстрого потока мыслей;
- несговорчивость;
- психомоторная ажитация и высокая активность в достижении поставленной цели;
- вовлеченность в виды деятельности, приносящие удовольствия.

Механизм действия лития определяется его способностью **снижать** интенсивность моноаминергической синаптической передачи в ЦНС путем:

- **усиления деструкции и уменьшения секреции** медиатора из пресинаптической терминали;
- **снижения** чувствительности постсинаптических рецепторов;
- **снижения** эффективности трансдукторного механизма передачи сигнала с рецептора на системы внутриклеточных посредников.

Кроме того, ионы **лития**, усиливая работу натрий-калиевого ионного насоса, способствует **выведению** ионов **натрия** из клеток и **снижению возбудимости** нейрональных мембран.

Лечебный эффект лития проявляется **медленно**, **не сопровождается** развитием **седативного** действия (*нет вялости и заторможенности*).

В связи с **малой терапевтической широтой** действия необходим регулярный **контроль содержания лития** в плазме крови с целью профилактики нежелательных побочных эффектов (*диспепсические расстройства, тремор, мышечная слабость, полиурия, жажда*).

Острое отравление проявляется *рвотой, диареей, атаксией, судорогами, комой*.

Лечение направлено на ускорение **выведения солей** из организма: *осмотические диуретики, натрия гидрокарбонат, гемодиализ*.

Антидепрессанты

Депрессия – психическое расстройство, которое характеризуется пониженным настроением, снижением работоспособности, торможением интеллектуальной и моторной деятельности, соматическими нарушениями.

Типы депрессии:

- **униполярная** – сознание патологически сдвинуто в сторону депрессии;
- **биполярная** – депрессия сопровождается манией, маниакальная депрессия;
- **реактивная депрессия** – вследствие трагедии, потрясения (на короткий период).

Патогенез депрессии:

Дефицит моноаминов – серотонина, дофамина и норэпинефрина в определенных отделах ЦНС.

Классификация:

1. Блокаторы нейронального захвата моноаминов

1.1. Неселективные – *трициклические антидепрессанты* (ТЦА)

- *Имипрамин, Амитриптилин*

1.2. Селективные

1.2.1. Селективные ингибиторы захвата серотонина (СИЗС)

- *Флуоксетин*

1.2.2. Селективные ингибиторы захвата норэпинефрина (СИЗН)

- *Мапротилин*

2. Ингибиторы моноаминооксидазы (МАО)

2.1. Неселективные (ингибиторы МАО-А и МАО-В)

- *Ниаламид, Трансамин*

2.2. Селективные (ингибиторы МАО-А)

- *Моклобемид*

Трициклические антидепрессанты

Механизм:

- ингибирование обратного захвата серотонина и норэпинефрина и продление их синаптической активности;
- ингибирование обратного захвата происходит быстро, а антидепрессантный эффект только через несколько недель;
- ингибирование – начальный этап, запускающий важный каскад реакций, требующих времени.

Побочные эффекты:

- блокада **М-холинорецепторов** – *сухость кожи и слизистых, нарушение зрения, запор, задержка мочи;*
- блокада **гистаминовых H1-рецепторов и серотониновых 5-HT2-рецепторов** – *седативный эффект и повышение массы тела;*
- блокада **α-адренорецепторов** – *ортостатическая гипотензия;*
- угнетение **натриевых каналов** – *повышение судорожной готовности, аритмия.*

Селективные ингибиторы захвата серотонина (СИЗС)

- антидепрессантный эффект сравним с ТЦА;
- относительно более безопасные и лучше переносятся, особенно пожилыми;
- эффективны у некоторых пациентов, у которых ТЦА не эффективны;
- вследствие отсутствия психомоторных и когнитивных нарушений предпочитают при рецидивирующих депрессиях.

Относительные достоинства:

- нет седативного действия, когнитивных и психомоторных нарушений;
- нет антихолинергических эффектов;
- нет ортостатической гипотензии;
- нет судорожного действия;
- нет аритмии.

Недостатки:

- тошнота;
- нарушение эякуляции;
- бессонница, дискинезия, головная боль, диарея;
- **серотониновый синдром:** расстройство сознания, галлюцинации, профузный пот, гипертермия, подергивания мышц, судороги.

Моноаминоксидаза (МАО) и депрессия

- **МАО** катализирует **дезаминирование** внутриклеточных моноаминов:
 - МАО-А участвует в деградации эпинефрина, норэпинефрина и серотонина;
 - МАО-А и МАО-В оба участвуют в метаболизме дофамина.
- При депрессии, когда **уровень** моноаминов **низкий**, **ингибиторы МАО восстанавливают** их уровень до нормальных величин, ингибируя их распад.

Ингибиторы МАО:

- Редко используются, кроме селективных ингибиторов МАО-А из-за:
 - требуется строгая диета;
 - лекарственные взаимодействия;
 - есть более безопасные препараты.
- Главные проблемы:
 - маниакальное состояние;
 - гипертонический криз;
 - «сырный синдром» (из-за повышения уровня тирамина);
 - лекарственные взаимодействия.

Психостимуляторы

К этому классу психотропных средств относятся лекарственные средства, обладающие способностью устранять физическую и психическую усталость.

Классификация:

- **Фенилалкиламины:** *амфетамин (фенамин)*
- **Производные сиднонимина:** *мезокарб (сиднокарб)*
- **Метилксантины:** *кофеин*

Механизм действия:

Фармакологические эффекты психостимуляторов являются следствием присущего им **непрямого адреномиметического действия:** выбросом эндогенных катехоламинов из пресинаптических депо, **угнетением** обратного захвата медиатора из синаптической щели, угнетением МАО. В результате интенсифицируются возбуждательные процессы в различных отделах головного мозга – ретикулярной формации ствола, гипоталамусе, гиппокампе, коре мозга.

Эффекты:

- ощущение возросшей умственной и психической активности;
- улучшение самочувствия и повышение настроения;
- уменьшение сонливости;
- повышение уверенности в себе;
- активизация волевой сферы;
- ощущение большей легкости и эффективности работы;
- повышением умственной, операторской и физической работоспособности.

Кофеин:

- **психостимулирующее и аналептические свойства;**
- у людей со **слабым** типом НС – угнетающий эффект;
- стимуляция **дыхательного и сосудодвигательного** центров;
- прямое **кардиотоническое** действие;
- **снижает тонус ГМК** сосудов (*кроме мозговых, кофеин их сужает*) и полых внутренних органов;
- **стимулирует секрецию** желез желудка, увеличивая диурез;
- усиливает **гликогенолиз, липолиз.**

Показания:

- астенические состояния, протекающие с заторможенностью, вялостью, нарколепсия;
- иногда психостимуляторы используют для повышения работоспособности при утомлении.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ПРОДУКТИВНЫМ СИМПТОМОМ ШИЗОФРЕНИИ ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) скудность эмоций
 - 2) ангедония
 - 3) апатия
 - 4) галлюцинации
 - 5) социальная отстраненность
2. К ПРОИЗВОДНЫМ ТИОКСАНТЕНА ОТНОСИТСЯ:
 - 1) хлорпромазин
 - 2) хлорпротиксен
 - 3) галоперидол
 - 4) амисульприд
 - 5) дроперидол
3. ТРАНКВИЛИЗАТОРОМ, СОЗДАННЫМ В КАЗАНСКОМ ГМУ, ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) диазепам
 - 2) хлордiazепоксид
 - 3) буспирон
 - 4) мебикар
 - 5) флумазенил
4. АНТИМАНИАКАЛЬНЫМ СРЕДСТВОМ ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) лития карбонат
 - 2) диазепам
 - 3) галоперидол
 - 4) мебикар
 - 5) флумазенил
5. АНТИДЕПРЕССАНТ, МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ КОТОРОГО ЯВЛЯЕТСЯ НЕСЕЛЕКТИВНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРЭПИНЕФРИНА:
 - 1) моклобемид
 - 2) трансамин
 - 3) флуоксетин
 - 4) имипрамин
 - 5) мапротилин

ЛЕКЦИЯ № 10.

Средства, влияющие на функции органов дыхания

Классификация:

❖ Стимуляторы дыхания (аналептики):

- центрального действия (*кофеин, бемегрид*);
- рефлекторного действия (*лобелин, цитизин*);
- смешанного действия (*никетамид, CO₂ в виде карбогена*);

❖ Противокашлевые:

- центрального действия (*кодеин, глауцин*);
- местного действия (*преноксдиазин*);

❖ Отхаркивающие:

- рефлекторного действия (*препараты термопсиса, солодки, алтея*);
- прямого действия (*йодиды, NaHCO₃*);
- муколитики (*ацетилцистеин, бромгексин*);

❖ Для лечения бронхиальной астмы.

Аналептики

- стимулируют дыхательный центр;
- имеют ограниченное использование, т.к. могут вызвать запредельное торможение путем «перестимуляции»;
- **используются**
 - вместе с аппаратом ИВЛ;
 - при выходе из наркоза;
 - иногда при отравлениях препаратами, угнетающими ЦНС.

Противокашлевые

- **Кодеин** используется при длительном кашле, при кровотечениях, травмах.
- **Преноксдиазин** – местный анестетик. Используется ингаляционно. Защищает слизистую бронхов – отсутствие кашлевого рефлекса.

Отхаркивающие

- Рефлекторные растительного происхождения – раздражение слизистой желудка → импульсация в ЦНС → стимуляция рвотного и кашлевого центров.
- **Прямого действия** – применяются внутрь. Раздражение слизистой бронхов → отхаркивание.
- **Муколитики** – ферментные препараты, разрушают полимерные связи в мукополисахаридах → мокрота легче удаляется.

Средства лечения бронхиальной астмы

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное инфекционно-аллергическое заболевание, при котором возникают приступы бронхообструкции, приводящие к экспираторной одышке (затруднение выдоха). Как следствие – гипоксия тканей, цианоз, нарушение функции ССС, ЦНС и др.

Начальный (запускающий) стимул → образование медиаторов воспаления → эффекты медиаторов → симптомы астмы.

Запускающие стимулы:

- аллергическая реакция;
- физическая нагрузка;
- вдыхание холодного или сухого воздуха;
- вдыхание производственных или бытовых раздражающих веществ;
- инфекция дыхательных путей;
- стресс и др.

Направления лечения астмы:

1. Угнетение **синтеза и освобождение медиаторов** – медленный эффект, для профилактики приступа астмы.
2. Угнетение **эффектов медиаторов** – прекращение и предупреждение приступа.

Препараты:❖ **Противовоспалительные и противоаллергические**

- Стабилизаторы мембран тучных клеток (*кромолин-На, недокромил, кетотифен*)
- Антилейкотриеновые (*зимулон, зафирлукаст*)
- Глюкокортикостероиды (*беклометазон, будесонид*)

❖ **Бронходилататоры**

- Бета-2-адреномиметики
 - *Альфа, бета*-адреномиметики (*эпинефрин, эфедрин*)
 - *Бета-1, бета-2*-адреномиметики (*изопротеренол*)
 - *Бета-2*-адреномиметики (*сальбутамол, фенотерол, тербуталин*)
- М-холиноблокаторы (*атропин, ипратропия бромид*)
- Препараты миотропного действия (*теофиллин, аминофиллин*)

Стабилизаторы мембран тучных клеток**Механизмы:**

- ↓ высвобождения медиаторов воспаления из клеток, миграцию эозинофилов, нейтрофилов к местам реакций гиперчувствительности 1 типа;
- угнетение афферентных нервов, участвующих в рефлекторном бронхоспазме.

Применяются:

- только для профилактики;
- эффект развивается медленно;
- **кромоглициевая кислота** – ингаляционно, **кетотифен** – внутрь, **недокромил** – и так, и так;
- эффективность низкая, но ↓ потребность в бронходилататорах.

Антилейкотриены

- предупреждают синтез лейкотриенов (*зилеутон*), или блокируют лейкотриеновые рецепторы (*зафирлукаст*);
- **противовоспалительное и бронхорасширяющее** действие;
- для профилактики приступов;
- эффект медленный, слабый (несколько дней) совместно с бронходилататорами.

Ингаляционные ГКС

- *беклометазон, будесонид*;
- ↓ синтез простагландинов;
- местный **противовоспалительный антиаллергический** эффект → бронходилатация;
- медленно (30 – 40 минут), для профилактики;
- не вызывают системные проблемы;
- может возникнуть **дисфония, кандидоз** ротовой полости.

Адреномиметики (влияющие обязательно на бета-2-АР)

- ❖ **Неселективные альфа-бета-адреномиметики:**
 - *эпинефрин* – в/в при остром бронхообструктивном синдроме;
 - *эфедрин* – входит в комбинированные таблетки для профилактики приступа.
- ❖ **Неселективные бета-1-бета-2-адреномиметики;**
 - *изопротеренол, орципреналин* – разные способы применения (при ингаляциях селективны);
 - редко используют из-за влияния на бета-1-АР сердца.
- ❖ **Селективные бета-2-адреномиметики** – препараты выбора в настоящее время:
 - препараты **первого ряда** для лечения астмы, поскольку преимущественно влияют на бронхи **среднего и мелкого калибра**, где в основном и возникает бронхообструкция;
 - **расслабление и бронходилатация**;
 - превышение дозы или количество приемов → влияние на **бета-1-АР сердца**;
 - через несколько месяцев может возникнуть толерантность за счет ↓ **количества и плотности** бета-2-АР.

Препараты:

- ❖ **Сальбутамол** – быстрое короткое действие (4 – 6 часов). Ингаляционно. При ↓ ЖЕЛ у детей и стариков – через рот. Профилактика и купирование приступа.
- ❖ **Сальметерол** – ингаляционно, медленно развивается эффект, длится до 12 часов, только для профилактики приступа.
- ❖ **Фенотерол, тербуталин** – в том числе для предупреждения выкидышей.

М-холиноблокаторы

- ↓ рефлекторную вагусную бронхоконстрикцию, обусловленную раздражением чувствительных рецепторов воспалительно-аллергическим процессом;
- уступают по эффективности бета-2-адреномиметиков, но не вызывают толерантности;
- **атропин** – эффективный бронходилататор, но широкий спектр побочных эффектов;
- **ипратропиум** – вводится ингаляционно, слабее атропина, не всасывается, не оказывает системного действия; сухость во рту, противопоказан **при глаукоме**;
- **тиотропий** – большая селективность в отношении M₃-ХР.

Метилксантины

- **блокада** аденозиновых рецепторов;
- **расслабление ГМК** бронхов, КС (кроме сосудов ГМ, которые тонизируются);
- слабый **диуретический эффект**;
- положительное **ино-** и **хронотропное** действие на **сердце**;
- ↑ **секрецию** пищеварительных желез;
- **стимуляция ЦНС**;
- **теофиллин**: таблетки для профилактики;
- **аминофиллин (эуфиллин)**: комбинация теофиллина с этилендиамином, водорастворим;
- **побочные эффекты**: тахикардия, аритмия.

При остром приступе астмы:

- O₂ вместе в бета-2-адреномиметиками (*сальбутамол*) ингаляционно или в/в;
- в/в ГКС, но эффект отсрочен;
- ингаляционно *ипратропиум*, если эффект недостаточен;
- в/в *аминофиллин*;
- ИВЛ при тяжелом развитии событий.

Лечение хронической астмы:

- *сальбутамол*;
- если *сальбутамол* используется чаще, чем раз в день, тогда + ингаляционно ГКС или *кромолин-НА*;
- в тяжелых случаях к короткодействующим бета-2-агонистам добавляют высокие дозы ингаляционных ГКС, и при необходимости – препараты второго ряда: *сальметерол*, *ипратропиум*, *теофиллин* пролонгированного действия;
- при особо тяжелых случаях – только пероральные ГКС.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. К АНАЛЕПТИКАМ ОТНОСИТСЯ:

- 1) кодеин
- 2) ацетилцистеин
- 3) бромгексин
- 4) кофеин
- 5) глауцин

2. К ПРОТИВОКАШЛЕВЫМ СРЕДСТВАМ ОТНОСИТСЯ:

- 1) бемеград
- 2) кофеин
- 3) лобелин
- 4) никетамид
- 5) кодеин

3. ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ УТВЕРЖДЕНИЯ ОБ АНАЛЕПТИКАХ ВЕРНЫ, КРОМЕ:

- 1) оказывают седативное действие
- 2) имеют ограниченное использование
- 3) к ним относится бемеград
- 4) используются при выходе из наркоза
- 5) используются при отравлении препаратами, угнетающими ЦНС

4. ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИМЕНЯЮТ:

- 1) зимутон
- 2) кетотифен
- 3) зафирлукаст
- 4) сальбутамол
- 5) кодеин

5. ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВЫЗЫВАЮТ РАСШИРЕНИЕ БРОНХОВ, КРОМЕ:

- 1) бета-1-адреноблокаторы
- 2) бета-2-адреномиметики
- 3) бета-1,2-адреномиметики
- 4) М-холиноблокаторы
- 5) миотропные спазмолитики

ЛЕКЦИЯ № 11.

Средства, влияющие на функции органов пищеварения

Группы лекарственных средства, влияющих на ЖКТ:

- средства лечения язвенной болезни желудка и 12-п.к.;
- средства лечения тошноты и рвоты;
- средства, влияющие на механическую активность ЖКТ;
- средства, влияющие на функцию печени;
- средства, влияющие на аппетит.

Регуляция желудочной секреции:

Желудочная секреция *повышается*:

- **гистамином**, освобождаемым из паракринных клеток (через влияние на H₂-рецепторы);
- **гастрином**, гормон, секретируется клетками дна желудка;
- **ацетилхолином**, освобождаемым парасимпатическими нервами (через влияние на M₁-холинорецепторы).

Желудочная секреция *снижается*:

- Простагландинами E₂ и I₂

Язвенная болезнь – нарушение целостности слизистой.

Основные принципы терапии язвенной болезни желудка и группы лекарственных средств

- ❖ Антимикробная терапия, направленная на эрадикацию (удаление) *Helicobacter pylori*
 - Антибактериальные средства
- ❖ Снижение кислотности и/или секреции желудочного сока
 - Антациды и антисекреторные средства
- ❖ Защита слизистой от повреждающего воздействия желудочного сока
 - Гастропротекторы

Helicobacter pylori:

- Гр- бактерия, колонизирующая **антральный отдел** желудка.
- Защищает себя от деструкции посредством ощелачивания микроокружения за счет образования аммония из мочевины (*диагностический тест*).
- Блокирует отрицательную обратную связь, которая в норме поддерживает баланс продукции соляной кислоты и секреции гастрина, таким образом **повышая** продукцию и гастрина, и кислоты.

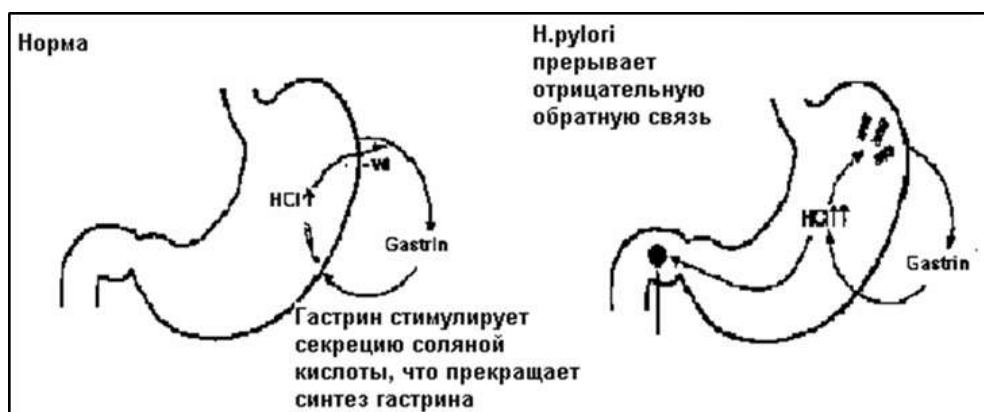


Рис. 6. Роль *H. pylori* в патогенезе язвенной болезни

Средства эрадикации *H. pylori*:

1. Антибиотики

– амоксициллин, кларитромицин, доксициклин (тетрациклин)

2. Синтетические антибактериальные средства

– метронидазол

3. Препараты висмута

– висмута нитрат основной

4. Омепразол

Препараты, **снижающие кислотность** и/или **секрецию** желудочного сока:

1. Антациды

– магнезия окись, алюминия гидроокись, натрия гидрокарбонат

2. Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов

– циметидин, ранитидин, фамотидин

3. Ингибиторы протонной помпы

– омепразол, пантопразол

4. М-холиноблокаторы

– *пирензепин*

5. Аналоги простагландинов

– *мизопростол*

Антациды

- Слабые щелочи, которые химически нейтрализуют кислоту в желудке.
- Только симптоматическое облегчение.
- **Натрия бикарбонат НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ:**
 - 1) всасывается и может вызвать системный алкалоз;
 - 2) вызывает вторичное увеличение продукции кислоты за счет образования CO_2 .
- **Соли алюминия или магния:**
 - Не всасываются, нет системных эффектов.
 - **Соли алюминия** – запор, **соли магния** – диарея. Поэтому часто применяются совместно.
- Все антациды могут влиять на всасывание питательных веществ, других лекарств.

Антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов

- **Циметидин, ранитидин, фамотидин.**
- Конкурентная блокада эффектов гистамина и уменьшение секреции кислоты, особенно ночной и базальной секреции.
- При приеме внутрь – заживление дуоденальных язв – через 4 – 8 недель.
- Желудочные язвы заживают медленнее, требуют больших доз и более длительного лечения.
- Побочные эффекты – редко.
- **Циметидин:**
 - антиандрогенное действие → гинекомастия у мужчин;
 - ингибирует ферменты печени и может увеличивать токсичность многих метаболизирующихся лекарств (*варфарин, диазепам*).

М-холиноблокаторы

- **Атропин** – не используется, слишком широкий спектр активности.
- **Пирензепин** – относительно селективный М1-холиноблокатор.
- Менее эффективен, чем Н2-блокаторы.
- Типичные антихолинергические побочные эффекты: *сухость во рту, запор, задержка мочи.*

Ингибиторы протонного насоса

- **НЕОБРАТИМО** ингибируют H^+/K^+ -АТФазу – протонный насос (**протонную помпу**) → секреция кислоты подавляется полностью. Восстановление секреции кислоты – только после образования новых молекул фермента.
- Самые эффективные антисекреторные средства.
- **Омепразол** – пролекарство. Активный метаболит образуется в кислой среде.
- Омепразол – ингибирует некоторые ферменты метаболизма лекарств.

Аналоги простагландинов

- **Простагландины**, продуцируемые слизистой желудка, ингибируют секрецию HCl и стимулируют секрецию слизи и бикарбоната.
- Дефицит простагландинов – в патогенезе пептических язв, НПВС-индуцированных язв.
- **Мизоппростол** – синтетический стабильный аналог PGE1. Менее эффективен, чем Н2-блокаторы.
- **Показание** – лечение НПВС-индуцированных язв.
- **Побочные эффекты:** сокращения миометрия (противопоказан при беременности); дозозависимая диарея и тошнота.

Гастропротекторы:

1. Аналоги ПГ – *мизоппростол*.
2. Средства механической защиты слизистой – *сукральфат, препараты висмута*.

Средства лечения тошноты и рвоты

Рвота – защитный рефлекс, результат активации **центра рвоты**, на который влияют:

- вестибулярный аппарат;
- кора ГМ;
- афференты от ЖКТ.

Хеморецепторная триггерная зона (СТЗ) – центр, которые активируется другими афферентами (через D₂-рецепторы), токсинами и лекарствами.

Средства лечения тошноты и рвоты:

1. М-холиноблокаторы (**гиосцин**) и антигистаминные препараты (**прометазин**) действуют на рвотный центр и используются для лечения укачивания и вестибулярных расстройств.
2. **Метоклопрамид** – блокирует дофаминовые D₂-рецепторы в ТЗР.
3. **Ондансетрон** – блокатор 5-HT₃-рецепторов (серотонина) – лечение рвоты и тошноты при химиотерапии онкологических заболеваний.

Средства, влияющие на механическую активность ЖКТ

Средства лечения запора (констипации)

- Часто встречается, но часто **разрешается спонтанно и не требует лечения.**
- Необходимо **выявить причину** и лечить причину.
- Может быть проявлением **побочного эффекта многих лекарств.**
- Характеризуется: дискомфортом в животе, потерей аппетита, слабостью, и т.п.
- Наилучшим образом частота и объем стула регулируются **ДИЕТОЙ.**
- Лекарства необходимы только в некоторых ситуациях: перед хирургической операцией, диагностической процедурой.

Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого:

- Абсорбируют воду, разбухают и увеличивают объем стула (объем содержимого кишечника), механически стимулируют перистальтику.
- Используются неперевариваемые полисахариды: целлюлоза (**отруби**) и **агар**.
- **Эффект** – через несколько дней. Боли в животе.

Осмотические слабительные:

- увеличивают объем за счет удержания воды в просвете кишечника – осмотический эффект;
- **маннитол** – небиотрансформирующийся мукополисахарид;
- **лактолоза** и соли магния – $MgSO_4$;
- эффект – через 2 – 4 часа.

Стимулирующие слабительные:

- ↑ двигательную активность кишечника, действуя на слизистую и нервные сплетения;
- **касторовое масло** в тонкой кишке трансформируется в рицинолевую кислоту, обладающую раздражающим эффектом;
- **сенна и алоэ** – содержат раздражающие вещества, которые стимулируют толстую кишку;
- **эффект** – через 6 – 8 часов.

Слабительные:

- мягчители стимулируют дефекацию, размягчая стул (**докузат**) и/или смазывая стул (**жидкий парафин**), что облегчает эвакуацию стула.

Средства лечения диареи

- **Инфекционная диарея** – очень частая причина заболеваемости и смертности в развивающемся мире.
- **Бактериальные патогены** вызывают самые тяжелые формы инфекционной диареи.
- Жизненно-важно (!) возместить потери жидкости и электролитов.
- Поскольку большинство случаев диареи разрешаются самостоятельно, то единственное, что нужно – это **возместить потери**, а использование антидиарейных средств является нерациональным.

Противодиарейные средства:

- **Лоперамид:** Опиоидо-подобное действие в кишечнике: активация пресинаптических опиоидных рецепторов кишечной НС → ингибирование высвобождения АХ и ↓ перистальтики.
- **Адсорбенты:** каолин, пектин, активированный уголь – *эффективность сомнительна.*
- **Регидратационная терапия** – внутрь растворы электролитов и глюкозы.
- **Антибиотики** – только при конкретных инфекциях: *холера, дизентерия.*

Желчегонные средства

Недостаток желчи может быть связан с нарушением ее образования в клетках печени или с затруднением выхода в 12-п.к. из желчных протоков.

Классификация:

1) Средства, стимулирующие образование желчи – *холеретика или холесекретика:*

- а) *препараты желчи* – **таблетки «Холензим»;**
- б) *препараты растительного происхождения* – **холосас;**
- с) *синтетические препараты* – **оксафенамид (осалмид).**

Таблетки «Холензим» – содержат сухую желчь, измельченную ткань поджелудочной железы и слизистой тонкого кишечника убойного скота. Назначают при холециститах внутрь 1 – 3 раза в день.

Оксафенамид – оксафенилсалициламид. Увеличивает образование желчи и ее отток (оказывает спазмолитическое действие на желчевыводящие протоки). Назначают внутрь при холециститах, холангитах. При длительном применении вызывает послабляющий эффект.

В качестве желчегонных средств используют также **циквалон, никодин, препараты цветков бессмертника песчаного, кукурузные рыльца и др.**

2) Средства, способствующие выведению желчи – *холагога или холекинетика.*

Сюда относятся вещества, расслабляющие сфинктер Одди (сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы), – **М-холиноблокаторы и спазмолитики миотропного действия.**

Холецистокинин (панкреозимин):

- активное желчегонное средство, гормон 12-п.к.;
- является пептидом, получают из слизистой оболочки 12-п.к. свиней;
- вызывает сокращение желчного пузыря;
- также стимулирует секрецию поджелудочной железы и угнетает высвобождение HCl желудка;
- **применяют** с диагностической целью для суждения о сократительных свойствах и содержимом желчного пузыря.

Магния сульфат – вводят через зонд в 12-п.к., вызывает рефлекторное сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди.

Применяют желчегонные средства при хроническом гепатите, холангите, хроническом холецистите. Вводят внутрь, кроме холецистокинина, который предназначен для в/в инъекций.

Ферментные препараты и ингибиторы ферментов (антиферментные препараты)

Ферментные препараты

Гиалуронидаза (лидаза):

- оказывает протеолитическое действие (↓ вязкость гиалуроновой кислоты);
- ↑ эластичность рубцовой ткани, способствует рассасыванию гематом, рубцовой ткани;
- **применяют** гиалуронидазу при хронических воспалительных процессах, контрактурах суставов (↑ подвижность суставов), рубцах после ожогов и операций, при гематомах, трофических язвах;
- вводят п/к в область рубцовой ткани.

Коллагеназа – применяется при хронических кожных язвах, ожогах для разрушения коллагена в некротической массе ран.

Трипсин и химотрипсин – применяют местно при язвенно-некротических изменениях слизистой оболочки полости рта, пародонтите, а также при гнойных ранах, остеомиелите.

Пентагастрин – аналог гастрина. Вводят п/к для диагностики секреторной функции желез желудка.

Пепсин – препарат пищеварительного фермента желудка. Назначают внутрь перед приемом пищи.

Панкреатин (мезим-форте, креон) – ферментный препарат из поджелудочных желез убойного скота. Содержит липазу, амилазу, протеазы. Дозируется в ЕД. Назначают внутрь в драже при недостаточности секреторной функции поджелудочной железы, желез желудка, кишечника.

Дигестал – комплексный препарат панкреатина и экстракта желчи. Назначают внутрь в драже.

Панкреофлат – комплексный препарат панкреатина и диметикона (↓ газообразование). Назначают внутрь в таблетках.

Фестал – содержит липазу, амилазу, протеазы и компоненты желчи. Назначают внутрь в драже.

Панзинорм форте – содержит экстракт слизистой оболочки желудка КРС, панкреатин, аминокислоты, экстракт желчи. Назначают внутрь в драже.

Панкреатин, дигестал, панкреофлат, фестал, панзинорм форте применяют при недостаточности секреции пищеварительных желез.

Юниэнзим – комбинированный ферментный препарат, в состав входят амилаза, папаин, симетикон, активированный уголь и никотинамид. Применяют при различных нарушениях ЖКТ.

Антиферментные препараты

Апротинин (гордокс, контрикал, инипрол, трасилол) – антиферментный препарат, получаемый из органов КРС. Ингибирует протеолитические ферменты – трипсин, фибринолизин (плазмин), калликреин. Вводят в/в при остром панкреатите, гиперфибринолитических кровотечениях.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. КАКОВ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОМЕПРАЗОЛА:

- 1) блокада гистаминовых H_2 -рецепторов
- 2) блокада гистаминовых H_1 -рецепторов
- 3) блокада M_1 -холинорецепторов
- 4) ингибирование H^+ , K^+ -АТФазы
- 5) блокада адренорецепторов

2. ВЫБЕРИТЕ ВЕРНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ О ПАНКРЕАТИНЕ:

- 1) применяют при недостаточности функции поджелудочной железы
- 2) стимулирует секреторную функцию поджелудочной железы
- 3) угнетает секреторную функцию поджелудочной железы
- 4) применяют независимо от сроков приема пищи
- 5) стимулирует секрецию HCl в желудке

3. ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ ОБ АНТАЦИДНЫХ СРЕДСТВАХ ВЕРНО, КРОМЕ:

- 1) вступают в химическую реакцию с HCl , вырабатываемой желудком
- 2) механизм действия связан с ингибированием протоновой помпы
- 3) понижают кислотность желудочного сока
- 4) могут снижать всасываемость других препаратов
- 5) соли магния вызывают диарею

4. ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ О СЛАБИТЕЛЬНЫХ, УВЕЛИЧИВАЮЩИХ ОБЪЕМ КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО, ВЕРНО, КРОМЕ:

- 1) абсорбируют воду
- 2) разбухают и увеличивают объем стула
- 3) эффект проявляется через 5 – 6 часов
- 4) используются непереваренные полисахариды
- 5) могут вызывать спастические боли в кишечнике

5. ПОКАЗАНИЕМ К ПРИМЕНЕНИЮ БЛОКАТОРОВ ГИСТАМИНОВЫХ H_2 -РЕЦЕПТОРОВ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) бронхиальная астма
- 2) аллергические реакции
- 3) для снижения секреции HCl в желудке
- 4) для стимуляции перистальтики кишечника
- 5) для стимуляции к секреции HCl в желудке

ЛЕКЦИЯ № 12.**Кардиотонические средства. Противоаритмические средства.****Лекарственные средства, влияющие на ССС****1. Средства, применяемые при нарушениях деятельности сердца:**

- при сердечной недостаточности (СН);
- при нарушении ритма сердечных сокращений;
- при недостаточности кровоснабжения миокарда.

2. Средства, применяемые при патологических состояниях, сопровождающихся изменениями АД:

- при артериальной гипертензии;
- при гипотензивных состояниях.

Сердечная недостаточность – ослабление сокращений сердца, уменьшение сердечного выброса, которое ведет к ухудшению кровоснабжения органов и тканей и нарушению их функций.

Причины:

- коронарная недостаточность;
- поражение миокарда (*кардиомиопатия, миокардиты*);
- чрезмерная нагрузка на сердце (*при клапанных пороках сердца, гипертонической болезни*).

Снижение сердечного выброса → ↑ активности симпатической НС →:

1. → ↑ ЧСС
2. → ↑ тонус кровеносных сосудов
3. → ↑ секреция ренина → образование **ангиотензина II (АТ II)** →
→ **АТ II**:
 - **сужение** артериальных сосудов;
 - стимуляция симпатической НС → ↑ выделения **норадреналина (НА)**;
 - продукция **альдостерона** → задержка Na и H₂O → ↑ V плазмы крови.

Как следствие, увеличивается нагрузка на сердце, и происходят структурные и функциональные изменения миокарда – «ремоделирование».

Кардиотонические средства

Кардиотонические средства – лекарственные средства растительного или иного происхождения, которые оказывают специфическое кардиотоническое действие, заключающееся в том, что они усиливают сердечный выброс.

Растения:

- наперстянка
- майский ландыш
- строфант

Подразделяются на:

- **сердечные гликозиды**
- препараты «негликозидной» структуры

По механизму действия:

- I. Средства, повышающие **внутриклеточное содержание ионов Са**
 - A. Ингибиторы Na^+ , K^+ -АТФазы
 - *дигоксин, целанид, строфантин, коргликон* – все это **сердечные гликозиды**
 - B. Средства, повышающие содержание цАМФ:
 1. За счет **рецепторной активации аденилатциклазы**
 - *дофамин, добутамин* – средства, стимулирующие бета-1-адренорецепторы
 2. За счет **ингибирования фосфодиэстеразы III**
 - *амринон, милринон*
- II. Средства, повышающие **чувствительность миофибрилл к ионам Са** – *левосимендан*

Сердечные гликозиды

Клинически значимые эффекты:

- ↑ сократимость миокарда
- ↑ сердечный выброс у больных СН
- **НЕ** ↑ потребность сердца в O_2
- **НЕ** ↑ ЧСС

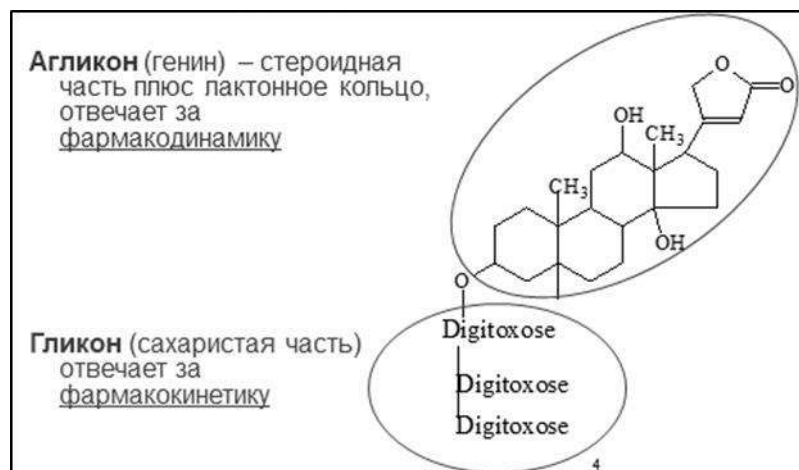


Рис. 7. Структура дигоксина

Агликон (несахаристая часть) — циклопентанпергидрофенантрен — стероидная структура, примыкает лактонное кольцо, отвечающее за фармакодинамику.

Гликон (сахаристая часть) — цепочка сахаров (от 3 до 5), отвечающих за фармакокинетику.

Агликон схож у гликозидов, а гликон отличается у разных гликозидов, поэтому у сердечных гликозидов фармакодинамика одинаковая, а фармакокинетика разная.

Основные сердечные эффекты:

- **положительное инотропное действие** — ↑ силы сокращения миокарда;
- **отрицательное хронотропное действие** — ↓ ЧСС (брадикардия);
- **отрицательное дромотропное действие** — ↓ проводимости по проводящей системе сердца;
- **в токсических дозах** — ↑ (чаще) или ↓ (реже) возбудимости и автоматизма клеток миокарда.

Механизм **положительного инотропного действия** сердечных гликозидов:

- **угнетение** активности Na^+ , K^+ -АТФазы → ↑ концентрации Na^+ в клетке → Na^+ **препятствует** выходу из клетки ионов Ca^{2+} (нарушается обмен внеклеточного Na^+ на внутриклеточный Ca^{2+}) → ↑ **выход** Ca^{2+} из СПР → ↑ **уровень** Ca^{2+} в цитоплазме клетки → ↑ **сократимости** клеток сердца → ↑ **сердечного выброса**

Механизм **отрицательного хронотропного** действия:

- в основном – рефлекторный;
- **дуга аорты** (в нее поступает большее количество крови, чем раньше) → активация **барорецепторов** → **продолговатый мозг** (центр *vagus'a*) → ↑ активности центра *vagus'a* → **эфферентные парасимпатические** волокна → влияет на **синоатриальный узел** (брадикардия).

Механизм **отрицательного дромотропного** действия:

- Механизм – смешанный:
 - Косвенный – за счет ↑ активности *vagus'a* → брадикардия
 - Прямой – непосредственное угнетение проводящих клеток
- ↓ проводимости импульсов по проводящей системе сердца
- Рассматривается в основном как побочный эффект

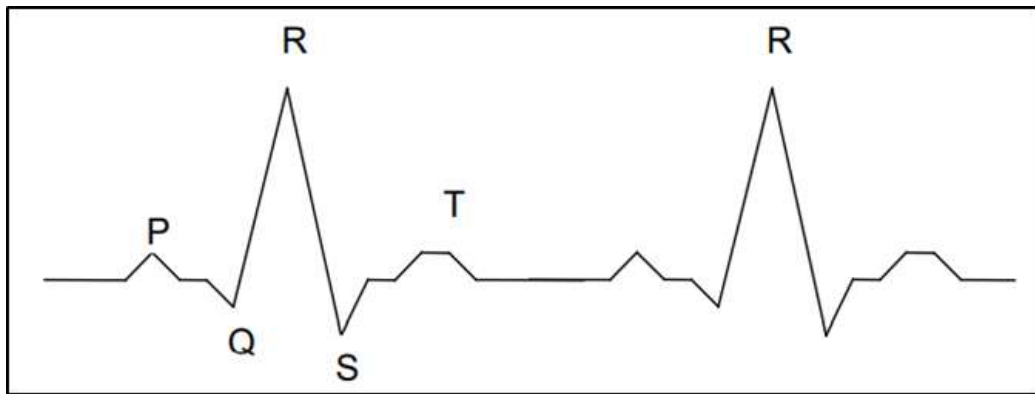


Рис. 8. Типичные изменения на ЭКГ под действием сердечных гликозидов

1. Увеличение зубца R
2. Укорочение интервала QT
3. Удлинение интервала RR
4. Удлинение интервала PQ

Эффекты 1 и 2 – отражение **положительного инотропного** действия

Эффект 3 – отражение **отрицательного хронотропного** действия

Эффект 4 – отражение **отрицательного дромотропного** действия

**Фармакокинетические показатели
некоторых сердечных гликозидов**

Препарат	Время достижения максимального эффекта	Примерная длительность действия	Период полужизни в плазме крови	Основной орган элиминации
Строфантин	1 час (в/в)	1 – 3 дня	20 часов	печень
Дигоксин	4 – 6 часов (внутри)	до 6 дней	40 часов	почки/печень
Дигитоксин	8 – 12 часов (внутри)	до 3 недель	7 дней	печень

Строфантин (убаин):

- действуют быстро и менее продолжительно
- только внутривенно при ОСН

Дигоксин:

- выделен из наперстянки шерстистой, *digitalis lanata*
- применяется как внутрь, так и в/в при ХСН и ОСН
- при тахиаритмической форме мерцательной аритмии *угнетение АВ-проводимости*

Дигитоксин:

- применяется только внутрь при ХСН
- длительное действие, сильно кумулирует т.к. связывается с белками крови

Отравление сердечными гликозидами:

Симптомы:

- тошнота, рвота, анорексия, диарея;
- выраженная брадикардия;
- нарушения ритма сердца, экстрасистолы, АВ-блокада;
- нарушение цветного зрения;
- психозы, галлюцинации, кошмары.

Фармакотерапия:

- препараты калия (**патогенетическая терапия**);
- цитрат натрия, ЭДТА (*Этилендиаминтетрауксусная кислота*) – **связывают ионы Ca^{2+}** ;
- унитиол (**донор SH-групп**);
- атропина сульфат, фенитоин, лидокаин – **противоаритмические**.

Негликозидные кардиотонические средства

- **Дофамин** – повышает потребность в кислороде, только у молодых в острых состояниях
- **Добутамин** – повышает потребность в кислороде, только у молодых в острых состояниях
 - **механизм:** стимуляция **бета-1-АР** → активация **аденилатциклазы** → образование **цАМФ** → активация **протеинкиназы** → **фосфорилирование** Ca^{2+} -каналов кардиомиоцитов → **поступление Ca^{2+}** в цитоплазму → **сокращение**
- **Амринон** – ингибитор фосфодиэстеразы III, внутрь, вазодилатация за счет расслабления ГМК сосудов, нарушение функции печени, диарея
- **Милринон** – ингибитор фосфодиэстеразы III, в/в введение, вазодилатация, нарушение функции печени, диарея

Другие средства, применяемые при СН

- **Ингибиторы АПФ**
- **Вазодилататоры**
- **Диуретики**
- **Бета-адреноблокаторы**

Все они, уменьшая пред- и постнагрузку на сердце (венозный возврат, ОПСС), **увеличивают сердечный выброс, улучшают состояние больных, замедляют процессы ремоделирования и прогрессирования СН.**

Ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающий фермент):

- **механизм:** угнетают активность АПФ, предотвращая тем самым образование ангиотензина II из ангиотензина I → расширяют артериальные и венозные сосуды → ↓ влияние АТ II на симпатическую НС → ↓ выделение альдостерона → ↓ чрезмерной нагрузки на сердце → ↑ сократимости сердца и ↓ СН

Вазодилататоры:

- **механизм:** расширение КС → ↓ давления крови → ↓ нагрузки на сердце → ↑ сократимость миокарда → ↑ сердечный выброс
- **нитропруссид натрия:** в равной степени расширяет артерии и вены, ↓ АД и ВД (венозное давление)
- **нитроглицерин:** в большей степени расширяет венозные и в меньшей степени – артериальные сосуды

Диуретики:

- **механизм:**
 1. ↑ выведения Na^+ и H_2O → ↓ V внеклеточной жидкости → ↓ отеки
 2. ↑ выведения Na^+ и H_2O → ↓ V плазмы крови → ↓ нагрузка на сердце
- **спиронолактон** – слабый диуретик; антагонист альдостерона → эффективен при ХСН

Бета-адреноблокаторы:

- действенность подтверждается ↓ влияния симпатической НС, антиангинальным и противоаритмическим действием

Противоаритмические средства

Противоаритмические средства – лекарственные средства, применяемые при нарушениях ритма (аритмиях) сокращений сердца:

- экстрасистолии
- тахиаритмиях (синусовая тахикардия, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия, трепетание)
- брадиаритмиях
- блокадах сердца

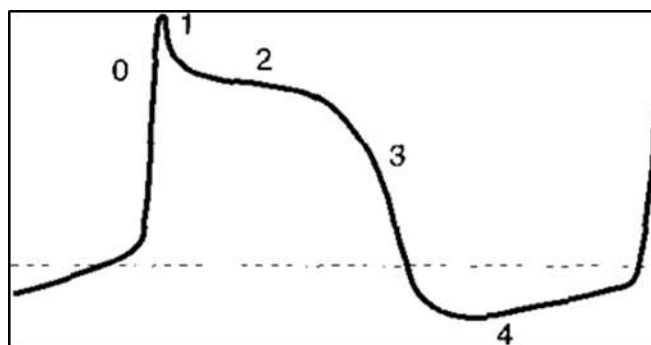


Рис. 9. Потенциал покоя и потенциал действия

1. В покое мембрана сердечной клетки имеет потенциал порядка – 80 mV, что обеспечивается разностью концентрации различных ионов внутри и вне клетки.
2. Деполяризация с возникновением потенциала действия и последующая реполяризация мембраны клетки идет в 5 фаз.

Классификация:

- ❖ **Класс I – блокаторы натриевых каналов, или стабилизаторы мембран.**
 - Подкласс IA – замедляют реполяризацию, увеличивают ЭРП (*эффективный рефрактерный период – период невозбудимости между двумя распространяющимися импульсами*)
– новокаиномид, хинидин, дизопирамид
 - Подкласс IB – ускоряют реполяризацию, укорачивают потенциал действия
– лидокаин, фенитоин
 - Подкласс IC – не влияют на реполяризацию, угнетают проводимость
– флекаинид, пропафенон
- ❖ **Класс II – бета-адреноблокаторы.** Снижают влияние на сердце симпатической нервной системы и циркулирующих в крови катехоламинов
 - пропранолол, метопролол
- ❖ **Класс III – блокаторы калиевых каналов.** Угнетают реполяризацию, увеличивают ЭРП
 - амиодарон, бретилиум
- ❖ **Класс IV – блокаторы кальциевых каналов.** Снижают автоматизм, снижают проводимость
 - верапамил

Класс I – блокаторы натриевых каналов

Препараты подгруппы IA:

Хининдин:

- Алкалоид хинного дерева, D-изомер хинина
- Преимущественно для профилактики пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии
- Применяется внутрь и в/в, интенсивно связывается с белками крови
- **Побочные эффекты:** диарея, тошнота, анорексия

Дизопирамид:

- Эффективен при предсердных и желудочковых аритмиях
- Применяется внутрь и в/в
- **Побочные эффекты:** M-холиноблокирующие эффекты (мидриаз, нарушение ближнего зрения, сухость во рту, затруднение мочеиспускания) и отрицательное инотропное действие → возможны гипотензия и сердечная недостаточность
- **Противопоказан** при глаукоме, гипертрофии предстательной железы, АВ-блоке 2 – 3 степени

Новокаинамид (прокаинамид):

- Меньшее влияние на сократимость миокарда
- Не обладает **альфа-адреноблокирующими** свойствами
- **Экстренный случай:** в/в или в/м при желудочковых и (реже) при наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолии
- **Побочные эффекты:** гиперчувствительность к новокаинамиду → лихорадка, суставная и мышечная боль, кожная сыпь, редко – агранулоцитоз и СКВ
- **Противопоказан** при идиосинкразии и предсердно-желудочковом блоке. Больным с СН, гипотоническими состояниями назначать с осторожностью

Препараты подгруппы IB

Меньше влияют на проводимость, **НЕ** блокируют калиевые каналы → «чистые» блокаторы натриевых каналов.

Лидокаин:

- местный анестетик + противоаритмическое средство
- плохо всасывается из ЖКТ → обычно в/в при острых желудочковых аритмиях (*обычно после инфаркта миокарда*)
- быстро метаболизируется в печени
- **побочные эффекты:** парестезии, вялость, слабость, судороги; небольшой отрицательный инотропный эффект

Фенитоин:

- противоэпилептическое + противоаритмическое средство
- по свойствам сходен с лидокаином по антиаритмическому действию
- **эффективен** при тахиаритмиях, вызванных **сердечными гликозидами**
- **побочные эффекты:** нистагм, головокружение, ↓ активности ЦНС; высокие дозы в/в могут вызвать угнетение сердечного выброса, гипотензию

Препараты подгруппы IC**Флекаинид и морацизин:**

- применяются при угрожающих жизни аритмиях, например, стабильной желудочковой тахикардии
- эти препараты не должны использоваться при менее серьезных аритмиях, т.к. обладают собственным **проаритмическим действием** → могут вызвать остановку сердца

Класс II – бета-адреноблокаторы**Пропранолол (неселективный бета-АБ):**

- Предупреждает действие эпинефрина и симпатической НС на СА-узел, брадикардия.

Блокирует **бета-АР** → устранение стимулирующего влияния **симпатической НС** на сердце → :

1. ↓ автоматизм **СА-узла**
 2. ↓ автоматизм и проводимость **АВ-узла**
 3. ↓ автоматизм **волокон Пуркинье**
- Повышает ЭРП в АВ-узле
 - **Применяют** при суправентрикулярных тахиаритмиях, н-р, пароксизмальной *суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий, трепетание предсердий*

- **Эффективен** также при желудочковых аритмиях, вызванных повышенной симпатической активностью (стресс, физическая нагрузка, инфаркт миокарда)
- **Побочные эффекты** связаны с блокадой бета-2-АР

Атенолол, метопролол – селективные бета-1-АБ; предпочтительны к применению при бронхиальной астме, у беременных.

Ацебутолол – селективный бета-1-АБ с некоторой симпатомиметической активностью (*т.е. снижается кардиодепрессивный эффект, характерный для всех бета-АБ*). Особенно **эффективен** при желудочковых экстрасистолиях.

Эсмолол – кардиоселективный, короткого действия. При острых аритмиях применяют в/в.

Класс III – блокаторы калиевых каналов

Амиодарон:

- Йодсодержащее соединение.
- **Эффективен** при предсердных и желудочковых аритмиях.
- Блокирует K^+ -каналы $\rightarrow \uparrow$ ЭРП. Также снижает эффективность Na^+ -каналов.
- Незначительный отрицательный инотропный эффект, но повышает интервал QT и может быть проаритмиком.
- Длительный период полужизни (до 100 дней), связывается с белками крови, угнетает ферменты печени.
- **Никогда не применяется** для экстренной терапии, т.к. у него очень замедленный эффект, **эффективен** для профилактического действия.
- **Побочные эффекты:** гипо- и гипертиреозидизм, периферическая нейропатия, гепатит, фиброз легких.

Бретилиям:

- \uparrow длительность ПД в кардиомиоцитах желудочков
- применяется при желудочковых тахиаритмиях
- можно вводить в/в
- **симпатолитик**

Класс IV – блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Верапамил:

- Блокатор Ca^{2+} -каналов
- **Препарат выбора** в/в при суправентрикулярной тахикардии
- **Угнетает** АВ-проводимость, значительный отрицательный инотропный эффект. Может вызвать острую сердечную недостаточность. Особенно опасно в сочетании с бета-АБ
- Другие БКК менее селективно влияют на проводящую систему сердца

Другие противоаритмические средства

Аденозин:

- Период полужизни – 10 – 20 секунд → вводится в/в капельно
- Препарат выбора для восстановления синусового ритма при пароксизмальной суправентрикулярной аритмии
- Вызывает прилив крови к лицу и резкую одышку (бронхоспазм) в 10 – 20% случаев

Препараты калия и магния – применяются при гипокалиемии и гипомagneзиемии, вызванными отравлением **сердечными гликозидами (СГ)**.

Атропин – при брадикардиях (*устраняет тормозное влияние вагуса на СА-узел*) и блокадах (*часто – АВ-блок; устранение влияния вагуса на АВ-узел*), вызванных отравлением СГ.

Сердечные гликозиды – при фибрилляции предсердий.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ВЫБЕРИТЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СЕРДЕЧНЫЙ ГЛИКОЗИД:
 - 1) левосимедан
 - 2) амринон
 - 3) милринон
 - 4) добутамин
 - 5) дигоксин
2. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ ВЫЗЫВАЮТ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ЭКГ, КРОМЕ:
 - 1) повышение зубца R
 - 2) удлинение интервала QT
 - 3) удлинение интервала RR
 - 4) удлинение интервала PQ
3. ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ ПРИМЕНЯЮТ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) препараты калия
 - 2) цитрат натрия
 - 3) унитиол
 - 4) атропина сульфат
 - 5) препараты кальция
4. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РЕАЛИЗУЕТСЯ ЧЕРЕЗ:
 - 1) стимуляцию бета-1-адренорецепторов
 - 2) угнетение образования ангиотензина-2
 - 3) сужение кровеносных сосудов
 - 4) задержку ионов натрия и воды
 - 5) снижение влияния симпатической нервной системы
5. ФЕНИТОИН, КАК АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, ОТНОСИТСЯ К:
 - 1) блокаторам натриевых каналов подгруппы IA
 - 2) блокаторам натриевых каналов подгруппы IB
 - 3) блокаторам натриевых каналов подгруппы IC
 - 4) блокаторам калиевых каналов
 - 5) блокаторам кальциевых каналов

ЛЕКЦИЯ № 13.

Средства, применяемые при ишемической болезни сердца.

Средства, применяемые при инфаркте миокарда.

Антиатеросклеротические средства.

Антиангинальные средства

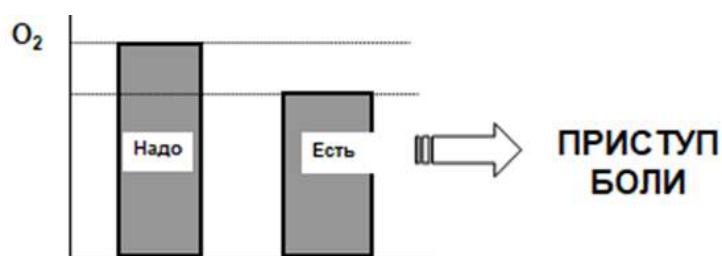
Angina pectoris («грудная жаба») – стенокардия, ИБС, недостаток коронарного кровообращения.

Основные симптомы:

- сильная внезапная загрудинная боль в области сердца;
- боль, иррадиирующая в левую руку, лопатку, плечо.

Патофизиологическая основа ИБС:

- несоответствие количества необходимого O_2 имеющемуся

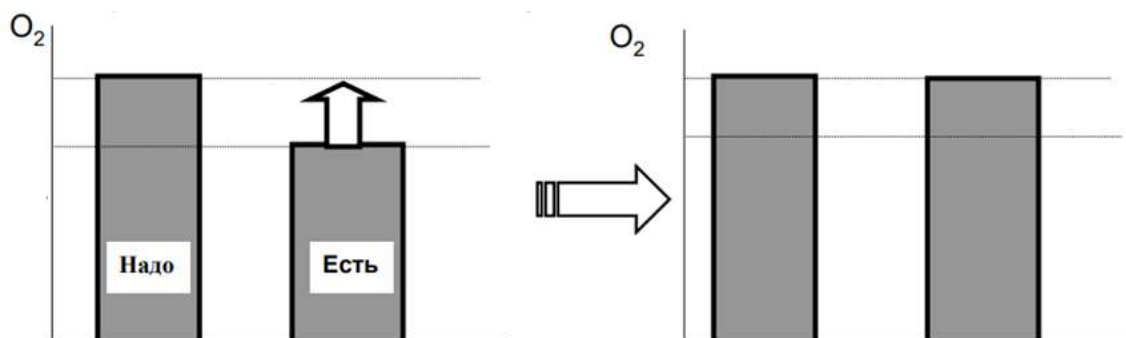


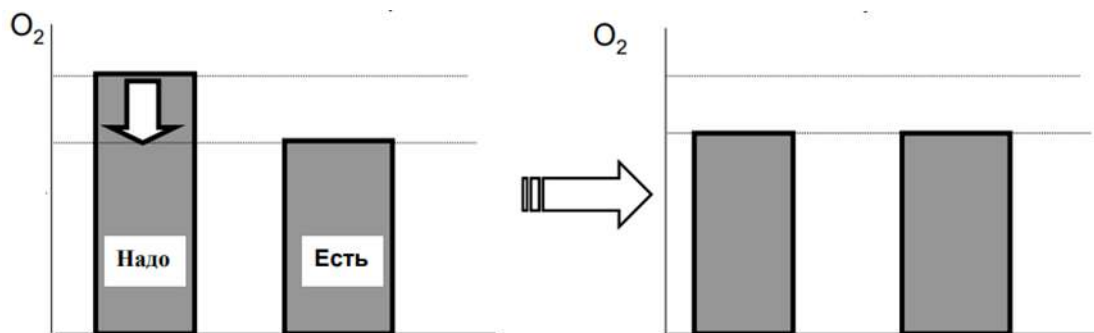
Причины:

1. ↓ поступления O_2 в миокард (*коронарный атеросклероз, вазоспазм*)
2. ↑ потребности миокарда в O_2 (*физическая нагрузка, стресс*)
3. чаще бывает и 1, и 2!

Механизм действия лекарств:

- ↑ доставки O_2 в миокард (*расширение сосудов, удаление тромбов*)
- ↓ потребности миокарда в O_2 (↓ *преднагрузки, постнагрузки, ЧСС и сократимости*) – **ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ**





Типы стенокардии:

1. Стенокардия **напряжения** (*типичная, классическая, стабильная*) – атеросклероз коронарных сосудов при \uparrow **физической нагрузке, стрессе** → *может привести к инфаркту миокарда.*
2. Стенокардия **покоя** (*нестабильная, предынфарктное состояние*) – атеросклероз + тромбоз и эмболия **без нагрузки** → *может привести к инфаркту миокарда.*
3. **Вазоспастическая** стенокардия (*стенокардия Принцметала*) – спазм коронарных сосудов, **часто, в пубертате.**

Классификация антиангинальных средств:

1. Органические нитраты и нитриты:
 - **нитроглицерин**
 - препараты **нитроглицерина** продленного действия (*нитронг, сустак, тринитролонг*)
 - изосорбида динитрат (**ИСДН**)
 - изосорбида мононитрат (**ИСМН**)
 - **амилнитрит**
2. Блокаторы Ca^{2+} -каналов:
 - **нифедипин**
 - **амлодипин**
 - **дилтиазем**
3. Бета-адреноблокаторы:
 - **пропранолол**
 - **метопролол**
 - **талинолол**
4. Коронарорасширяющие средства миотропного действия:
 - **дипиридамол**
 - **папаверин**

Органические нитраты

Механизм действия: связано с образованием свободных радикалов – оксида азота (NO) – *короткоживущий вездесущий эндогенный медиатор*.

- ❖ NO активирует цитозольную гуанилатциклазу
- ❖ ↑ уровень цГМФ
- ❖ ↑ активность цГМФ-зависимой **протеинкиназы**
- ❖ ↓ уровень Ca^{2+} внутри клетки
- ❖ расслабление ГМК сосудов

Органические нитраты образуют NO в тканях под действием ферментов. Активность этих ферментов выше **в венах и крупных артериях**, поэтому действие нитратов более выражено в этих сосудах.

1. **ПРЕДнагрузка**, или нагрузка объемом. Она определяется объемом крови, поступающей в тот или иной отдел сердца.
2. **ПОСТнагрузка**, или нагрузка сопротивлением. Она определяется сопротивлением, которое должен преодолеть тот или иной отдел сердца в момент сокращения.

Фармакологические эффекты:

Расширение периферических сосудов:

- расширение **вен** более выражено, чем расширение **артерий**, поэтому **преднагрузка** ↓ более значимо, чем **постнагрузка**;
- ↓ **преднагрузки и постнагрузки** ведет к ↓ работы миокарда, а значит ↓ потребности в O_2

Влияние на коронарный кровоток:

- расширяют крупные **эпикардальные** сосуды;
- интенсифицируют (*увеличение напряженности*) **коллатеральный** кровоток;
- улучшают **субэндокардальный** кровоток;
- снимают **спазм коронарных** сосудов;
- **однако** мало влияния на общий коронарный кровоток при классической ИБС из-за **атеросклероза** сосудов.

Фармакокинетика:

- НГ и ИСДН при приеме внутрь быстро **разрушаются** в печени, поэтому принимаются **под язык**
- ИСДН превращается в **активный метаболит** – ИСМН
- ИСМН может применяться внутрь
- Органические нитраты выделяются **почками** в виде водорастворимых денитрированных производных и нитритов

Пути введения:

- НГ и ИСДН таблетки **под язык** или **спрей**, эффект в течение 1 – 2 минут
- НГ в/в при **стенокардии покоя** и **инфаркте**
- ИСМН, ИСДН и НГ длительного действия (*таблетки, пластинки за щеку, накожные аппликации*) – для профилактики, действие до 4 – 6 – 8 и более часов
- **Амилнитрит** – газ, ингаляционно, 3 – 5 минут

Привыкание:

- Привыкание (*толерантность*) возникает при **постоянном длительном** применении любых органических нитратов
- **Профилактика** – «безнитратные окна» (ночью) на как минимум 8 часов, *то есть это время, в течение которого чувствительность клеток к нитроглицерину восстанавливается*

Побочные эффекты:

- ортостатический коллапс
- рефлекторная тахикардия
- сильная головная боль
- головокружение
- тошнота, рвота
- приливы
- потеря сознания

В большинстве случаев эти эффекты возникают на несколько первых приемов нитратов, после этого исчезают, но антиангинальный эффект остается.

Блокаторы Ca^{2+} -каналов (БКК)

По *химической структуре* подразделяются на:

- Бензотиазипины – **дилтиазем**
- Дигидропиридины – **нифедипин, амлодипин**
- Фенилалкиламины – **верапамил** (\downarrow сокращение миокарда) – *применяется реже*

Механизм действия:

Блокада медленных (*L-типа*) и/или потенциал-зависимых (*T-типа*) Ca^{2+} -каналов $\rightarrow \downarrow$ поступления ионов Ca^{2+} внутрь клетки $\rightarrow \downarrow$ **сократимости** и **проводимости** миокарда, **ЧСС** \rightarrow расширение коронарных сосудов \rightarrow расширение периферических артерий $\rightarrow \downarrow$ ПОСТнагрузки, АД

Фармакологические эффекты:

- \downarrow **потребность** миокарда в O_2 $\rightarrow \downarrow$ *ПОСТнагрузка, АД, ЧСС, сократимость*
- \uparrow **доставки** O_2 в миокард \rightarrow *улучшение коронарного кровотока, \downarrow агрегации тромбоцитов*
- оказывают **антиаритмическое** и **гипотензивное** действие

Фармакокинетика:

- все **БКК** могут применяться **внутри**, некоторые **парентерально**
- интенсивно **метаболизируются** при первичном прохождении через **печень**, активно связываются с **белками** крови
- после приема **внутри** **начинают** действовать в течение **30 минут**
- *период полужизни* – несколько часов

Побочные эффекты:

- относительно **редки**, являются продолжением терапевтических эффектов:
 - **угнетение** сократимости миокарда, **СН**
 - **брадикардия**
 - **АВ-блокада**
 - **остановка сердца**

Бета-адреноблокаторы

Атенолол, Метопролол, Пропранолол, Талинолол

Механизм действия и эффекты:

- угнетают бета-1-АР сердца → вызывают **отрицательные** ино-, хронотропный эффекты
- ↓ **потребность** миокарда в O_2
- **улучшение** питания миокарда из-за ↓ ЧСС

Побочные эффекты:

- опасное **кардиодепрессивное** действие при СН, особенно при сочетании с БКК
- с осторожностью у больных с **диабетом**
- неселективные бета-адреноблокаторы противопоказаны при **БА, беременности**

Миотропные вазодилататоры

Дипиридамо́л:

- Угнетает метаболизм аденозина → происходит его накопление. Аденозин – естественный **вазодилататор** коронарных сосудов
- У здоровых людей вызывает ↑ **коронарного** кровотока
- Может применяться при **вазоспастической стенокардии**
- У больных стенокардией напряжения противопоказан, так как вызывает «**синдром обкрадывания**»

Механизм развития «**синдрома обкрадывания**» при применении дипиридамо́ла:

- Ишемия → ↑ концентрации аденозина в месте ишемии → локальное расширение сосудов, интенсификация коллатерального кровообращения, ↓ явлений ишемии.
- Введение **дипиридамо́ла** → ↑ количества аденозина во всем миокарде → расширение сосудов всех участков миокарда → ↑ кровотока в здоровых участках → обеднение кровоснабжения ишемизированных участков миокарда → ↑ явлений ишемии.

Валидол:

- коронарорасширяющий препарат **рефлекторного действия**
- содержит **ментол** → **раздражает** холодовые рецепторы подъязычной области → рефлекторное **расширение коронарных сосудов**
- этот рефлекс есть у 15% населения изначально, но к 20 – 25 годам он исчезает
- действие препарата слабое и непостоянное
- за счет отвлекающего эффекта и *суггестии* (**внушения**) может уменьшить боль, не **устраняя ишемию миокарда**

Таблица 6.

Влияние нитратов одних или в комбинации с бета-блокаторами (ББ) или блокаторами кальциевых каналов (БКК)

Параметр гемодинамики	Только нитраты	Только ББ или БКК	Нитраты + ББ или БКК
ЧСС	<i>Рефлекторное повышение</i>	Снижение	Снижение
Постнагрузка	Снижение	Снижение	Снижение
Преднагрузка	Снижение	<i>Повышение</i>	Нет влияния или снижение
Сократимость	<i>Рефлекторное повышение</i>	Снижение	Нет влияния

Средства, применяемые при инфаркте миокарда (ИМ)

ИМ, как правило, сопровождается очень сильными болями в области сердца, сердечными аритмиями, СН, ↓ АД.

Частой причиной бывает тромбоз и эмболия коронарных артерий.

Основные мероприятия при ИМ направлены на:

1. устранение **боли** (в/в введение **морфина** или другого наркотического анальгетика (фентанил, промедол)) и средство для наркоза – **закись азота**;
2. хороший **обезболивающий** эффект дает **нейролептанальгезия** – **таламонал**;

3. устранение **аритмий** (*в/в капельное введение лидокаина при желудочковых тахиаритмиях; для длительной профилактики аритмий лидокаин вводить не рекомендуют*);
4. возможное устранение или уменьшение ишемии миокарда (*фибринолитики*);
5. для восстановления нарушенной гемодинамики при соответствующих показаниях используют **сердечные гликозиды** (*строфантин*), **вазопрессорные средства** (*норадреналин, мезатон*);
6. **нитроглицерин (НГ)** (*в/в, если нет выраженной гипотензии*);
7. ↓ **потребности** миокарда в O_2 (*нитраты, атенолол*);
8. **предупреждение** нового ИМ (*антиагреганты, антикоагулянты (гепарин), бета-адреноблокаторы*).

В острую фазу ИМ рекомендуют, начиная с первых часов, назначать:

- **O_2** ;
- *в/в медленное введение морфина (5 мг в 10 мл изотонического 0,9% раствора натрия хлорида)*;
- **ацетилсалициловую кислоту (аспирин)** внутрь 160 – 325 мг 1 раз в день;
- по показаниям *в/в фибринолитическое средство (алтеплаза, стрептокиназа)*;
- *в/в введение НГ* при отсутствии выраженной гипотензии;
- при желудочковой тахиаритмии или экстрасистолии – *в/в капельное введение лидокаина*;
- при удовлетворительных ЧСС и АД – медленное (в течение 5 минут) *в/в введение атенолола*:
 - ↓ **смертность**;
 - по-видимому, имеют значение ↓ **потребности сердца в O_2** ;
 - перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированного участка миокарда, **антиаритмическое** действие.

При кардиогенном шоке **бета-адреноблокаторы противопоказаны**.

В дальнейшем для **профилактики** нового ИМ **продолжают назначать ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы, нитраты**, а также применяют **ингибиторы АПФ**, при выраженном атеросклерозе – **статины**.

Противоатеросклеротические или гиполипидемические, или антигиперлипидемические средства

Триглицериды (ТГ) и холестерин (ХС) являются необходимыми веществами для нормальной жизнедеятельности организма, так как **триглицериды** представляют собой **источник энергии**, а **холестерин** – **строительный материал** для мембран клеток.

Оба липида **нерастворимы** в воде, и в водной среде **лимфы и крови** они транспортируются в виде липида, окруженного оболочкой из фосфолипидов и белка, – **липопротеины (ЛП)**.

Классификация ЛП:

- **Хиломикроны (ХМ)** – ($d = 80 - 500$ нм) – шаровидные образования, содержащие в основном ТГ.
- **ЛПОНП** – **мало атерогенны**, т.к. их большой размер ($d = 30 - 80$ нм) предупреждает их проникновение в сосудистую стенку.
- **ЛПНП** – ($d = 18 - 25$ нм) – способны легко проникать в стенки поврежденных артерий и в основном являются **причиной** развития **атеросклероза** – **атерогенны**.
- **ЛПВП** – ($d = 5 - 12$ нм) – подвергаются метаболизму, **антиатерогенны** – осуществление обратного транспорта ХС из сосудов, органов и тканей, переводя его в другие ЛП или транспортируя прямо в печень с последующим удалением из организма через желчь, желчевыводящие пути и кишечник.

Эпидемиология:

- **сильная** положительная **корреляция** между уровнем **ЛПНП** в плазме и **атеросклерозом** коронарных артерий;
- частота и тяжесть значительно повышается при наличии других факторов риска – *курении, гипертензии, диабета*;
- ↓ уровня ЛПНП и ↑ ЛПВП замедляет процесс **коронарного атеросклероза**.

Цели гиполипидемической терапии:

- ↓ уровня **атерогенного ЛПНП**;
- коррекция гипертриглицеридемии;
- ↑ уровня **антиатерогенного ЛПВП**.

Классификация:

1. Секвестранты желчных кислот

– холестирамин (колестирамин), колестипол, гуарем

2. Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим-А редуктазы)

– ловастатин, правастатин, симвастатин

3. Фибраты

– клофибрат, фенофибрат, гемфиброзил

4. Препараты никотиновой кислоты

– ниацин, никофураноза

5. Препараты разных групп

– гепариноиды, антиоксиданты, ангиопротекторы

Секвестранты желчных кислот

Механизм действия:

- анионообменные смолы
- назначаются внутрь
- не всасывается

связывают (*секвестрируют*) желчные кислоты (ЖК) → удаляют их из организма → это нарушает кишечно-печеночную циркуляцию ЖК → дефицит ЖК в печени приводит к мобилизации ЛПНП и ↓ их концентрации



Рис. 10. Механизм действия секвестрантов желчных кислот

Особенности:

- требуются высокие дозы
- выраженные диспептические **расстройства**, запор
- нарушение нормального **пищеварения**
- нарушение **всасывания** других лекарств

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины**Механизм действия:**

- **3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктаза** (ГМГ-КоА-редуктаза) является ключевым **ферментом** синтеза **холестерина (ХС)**
- ингибирование этого фермента → дефицит ХС в печени → синтез гепатоцитами рецепторов ЛПНП → ↑ рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПНП → ↓ уровень ЛПНП в плазме крови

Особенности:

- применяется один раз в день, обычно хорошо переносятся
- побочных эффектов мало
- самое серьезное – **миопатия** (↑ в крови *креатинфосфокиназы*)
- статины **нельзя комбинировать** с фибратами, которые также вызывают сходную миопатию

Фибраты**Механизм действия:**

- не до конца изучен:
 - может включать угнетение ГМГ-КоА-редуктазы;
 - а может ↑ активность **липопротеинлипазы** → ускорение **превращения ЛПОНП в ЛПВП** (*ЛП промежуточной плотности – это между ЛПОНП (на 55% состоят из ТГ) и ЛПВП*) → ускоряется катаболизм ЛПВП → ↓ **содержания** ЛПОНП и ЛПВП в плазме **крови**.

Особенности:

- ↓ уровень **триглицеридов (ТГ)**, в меньшей степени – **ЛПНП**; несколько ↑ уровень **ЛПВП**
- интенсивно связываются с белками крови
- **побочные эффекты:**
 - диспепсия
 - миозиты
 - образование камней в желчном пузыре

Никотиновая кислота (НК)

Механизм действия:

- НК ингибирует триглицеридлипазу в жировых клетках → ↓ образование ЖК из ТГ → ↓ поступление ЖК в печень → ↓ образование ТГ в печени → нарушается синтез ЛПОНП (на 55% состоят из ТГ)
- НК угнетает синтез ЛПОНП и их выход из печени → ↓ уровень ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП
- При этом никотиновая кислота ↑ уровень ЛПВП → ↓ катаболизм ЛПВП

Особенности:

- Высокая эффективность
- НК оказывает выраженное **противоатеросклеротическое** действие лишь в больших дозах – *несколько десятков грамм в сутки*. Это действие связано не связано с витаминной активностью НК (никотинамид **не обладает** гиполипидемическими свойствами)
- Много **побочных эффектов**:
 - диспепсия
 - гиперемия лица, рук (*связана с образованием PGI_2 ; может быть уменьшена предварительным приемом ацетилсалициловой кислоты*)
 - приливы
 - гипотензия

Лечение гиперлипидемии:

- решение о начале лечения должно быть взвешенным, т.к. лечение вероятно будет **пожизненным, дорогим и небезопасным**
- **первично** – гиполипидемическая диета
- **лекарства** – при неэффективности диеты в течение нескольких месяцев
- **эффект** гиполипидемических лекарств проявится **не ранее нескольких месяцев** постоянного приема
- **не рекомендуется** частая смена лекарств
- нередко требуется **комбинирование** лекарств для проявления эффективности

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. К БЛОКАТОРАМ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ОТНОСИТСЯ:
 - 1) нитроглицерин
 - 2) нифедипин
 - 3) изосорбид моонитрат
 - 4) пропранолол
 - 5) папаверин

2. К МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ ОТНОСИТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) NO активирует цитозольную гуанилатциклазу
 - 2) повышается уровень цГМФ
 - 3) снижается активность цГМФ-зависимой протеинкиназы
 - 4) снижается уровень Ca^{2+} внутри клетки
 - 5) расслабление ГМК сосудов

3. ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ ВЫЗЫВАЮТ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ, КРОМЕ:
 - 1) снижают потребность сердца в кислороде
 - 2) расширяют крупные эпикардальные сосуды
 - 3) улучшают субэндокардиальный кровоток
 - 4) снимают спазм коронарных сосудов
 - 5) рефлекторно повышают коронарный кровоток

4. К ФИБРАТАМ ОТНОСИТСЯ:
 - 1) холестирамин
 - 2) ловастатин
 - 3) клофибрат
 - 4) ниацин
 - 5) никофураноза

5. В ОСНОВЕ КАКОЙ ГРУППЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ЛЕЖИТ СВЯЗЫВАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ:
 - 1) секвестранты желчных кислот
 - 2) статины
 - 3) фибраты
 - 4) препараты никотиновой кислоты
 - 5) антиоксиданты

ЛЕКЦИЯ № 14.**Антигипертензивные средства. Гипертензивные средства.**

Гипотензивные средства – лекарственные вещества, которые ↓ АД. Чаще всего их применяют при артериальной гипертензии, то есть при повышенном АД. Поэтому эту группу веществ называют также **антигипертензивными средствами**.

Артериальная гипертензия (АГ) – симптом многих заболеваний.

Различают:

- **первичную** артериальную гипертензию, или ***гипертоническую болезнь*** (эссенциальная гипертензия);
- **вторичную** (симптоматическую) гипертензию:
 - артериальные гипертензии при гломерулонефрите и нефротическом синдроме (почечная гипертензия);
 - при сужении почечных артерий (реноваскулярная гипертензия);
 - феохромоцитоме;
 - гиперальдостеронизме;
 - эклампсии беременных и др.

Во всех случаях стремятся излечить **основное заболевание**. Если это не удастся, следует **устранять АГ**, так как она **способствует развитию**:

- атеросклероза,
- стенокардии,
- инфаркта миокарда,
- сердечной недостаточности,
- нарушениям зрения,
- расстройствам функции почек.

Резкое ↑ АД – **гипертонический криз** – может привести к кровоизлиянию в мозг (геморрагический инсульт) и инфаркту миокарда.

В создании и поддержании АД участвуют:

- **Сердце** – обеспечивает УО и МО крови
- **Почки** – регулируют ОЦК
- **Артериолы и капилляры** – создают ОПСС
- **Посткапиллярные вены** – определяют емкость сосудистого русла (ЕСР)

Артериальное давление:

- **прямо** пропорционально связано с:
 - работой сердца
 - ОЦК
 - ОПСС
- **обратно** пропорционально с:
 - ЕСР

Антигипертензивные препараты влияют на один или несколько этих факторов.

Классификация гипотензивных средств:

1. Средства, снижающие влияния симпатической НС (нейротропные гипотензивные средства):

- Средства центрального действия
 - *клонидин, метилдофа*
- Средства, блокирующие симпатическую иннервацию
 - ганглиоблокаторы
 - *бензогексоний*
 - симпатолитики
 - *резерпин, октадин*
 - альфа-адреноблокаторы
 - *празозин, теразозин*
 - бета-адреноблокаторы
 - *пропранолол, тиндоллол, метопролол, атенолол*
 - альфа-, бета-адреноблокаторы
 - *лабеталол*

2. Сосудорасширяющие средства миотропного действия:

- Донаторы NO
 - *натрия нитропруссид*
- Активаторы калиевых каналов
 - *миноксидил, diaзоксид*
- Другие миотропные гипотензивные средства
 - *гидралазин, сульфат магния, папаверин*

3. Блокаторы Ca^{2+} -каналов

– *нифедипин, никардипин, амлодипин*

4. Средства, снижающие влияния системы ренин-ангиотензин-альдостерон:

- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)
 - *каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл*
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II
 - *лозартан, вальсартан*

5. Диуретики

- **Тиазидные**
 - *гидрохлортиазид*
- **Петлевые**
 - *фуросемид*
- **Калийсберегающие**
 - *спиронолактон*

Нейротропные гипотензивные средства

Высшие центры симпатической НС расположены в **гипоталамусе** → передача возбуждения к центру симпатической НС (**сосудодвигательный центр**) → передача импульса в **боковые рога спинного мозга** → к **сердцу** и **КС**.

При этом активация **сосудодвигательного центра** → ↑ ЧСС и силы сокращения сердца (*т.е.* ↑ *сердечного выброса*) и ↑ тонуса **КС** → ↑ АД.

Снизить АД можно путем угнетения центров симпатической НС или путем блокады симпатической иннервации → нейротропные гипотензивные средства делят на средства **центрального** и **периферического** действия.

Гипотензивные средства центрального действия

Клонидин (Клофелин):

- Альфа-2-адреномиметик
- **Механизм действия:**
 - Клофелин стимулирует **альфа-2-АР** и **имидазолиновые I₁-рецепторы** → одновременное возбуждение центра вагуса и тормозного интернейрона → из-за возбуждения центра вагуса идет ↑ *тормозного влияния вагуса на сердце*, а из-за тормозного интернейрона идет угнетение *сосудодвигательного центра* → угнетенный *сосудодвигательный центр* ↓ влияние

симпатической НС на сердце и кровеносные сосуды → суммарный эффект от угнетенного сосудодвигательного центра и тормозного влияния вагуса на сердце – это ↓ **сердечного выброса** и ↓ **ОПСС** → ↓ АД.

– Но в основном клонидин снижает сердечный выброс (СВ) и при этом мало влияет на ОПСС.

• Дополнительный механизм действия:

– активация пресинаптических альфа-2-АР на окончаниях симпатических адренергических волокон → ↓ высвобождение **норадреналина**.

• **НЕ является** в настоящее время препаратом выбора.

• **Побочные эффекты:**

- сухость во рту
- сонливость
- седативное действие
- при резком прекращении приема развивается выраженный синдром отмены → через 18 – 25 ч. ↑ АД, возможен гипертонический криз.

Метилдофа:

- Превращается в ЦНС в **альфа-метил-норадреналин** (ложный медиатор, имеет большой аффинитет к альфа-2-АР), → стимулирует альфа-2-АР → происходит угнетение сосудодвигательного центра → угнетение симпатической импульсации
- Преимущественно снижает ОПСС, мало влияя на работу сердца
- Часто **комбинируют** с диуретиками
- **Побочные эффекты:**
 - ортостатический коллапс
 - гипертензия при отмене
 - седативное действие
 - антигормональное действие – галакторея у женщин и мужчин

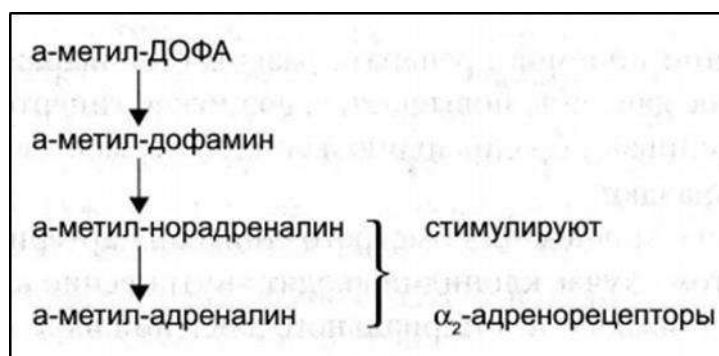


Рис. 11. Метаболизм метилдофы

Гипотензивные средства, блокирующие симпатическую иннервацию

Для снижения АД симпатическая иннервация может быть **заблокирована** на уровне:

1. симпатических ганглиев;
2. окончаний постганглионарных симпатических (норадренергических) волокон;
3. адренорецепторов сердца и КС.

Соответственно, **применяют** ганглиоблокаторы, симпатолитики, альфа-адреноблокаторы, бета-адреноблокаторы, альфа-, бета-адреноблокаторы.

Ганглиоблокаторы

- **Ганглиоблокаторы** – это препараты, которые могут очень эффективно снижать АД, угнетая симпатические ганглии → идет расширение периферических сосудов → уменьшение работы сердца → ↓ АД
- АД снижается быстро и сильно, что нежелательно при гипертонической болезни
- Могут применяться при гипертонических кризах, управляемой гипотонии при операциях
- Для систематического применения ганглиоблокаторы мало пригодны из-за широкого спектра **побочных эффектов**:
 - выраженная ортостатическая гипотензия
 - нарушение аккомодации
 - сухость во рту
 - тахикардия
 - возможны атония кишечника и мочевого пузыря
 - нарушение половых функций

Симпатолитики

- **Резерпин, октадин, гуанетидин.**
- Ранее применялись для лечения гипертонической болезни, т.к. снижают АД постепенно, медленно, стойко.
- Сейчас утратили свое значение.

- **Побочные эффекты:** повышают парасимпатические влияния (диарея, повышенная секреция желез, отечность носа, повышение секреции HCl → противопоказаны при язвенной болезни и т.д.).

Альфа-адреноблокаторы

Празозин:

- Селективно блокирует **альфа-1В-АР** кровеносных сосудов → расслабление как артерий, так и вен → ↓ ОПСС → ↓ АД.
- В отличие от бета-блокаторов не изменяет толерантность к глюкозе и инсулину.
- **Не является** препаратом выбора в настоящее время.
- **Побочные эффекты:**
 - Головокружение, головная боль, слабость, сонливость, сухость во рту – чаще на первые несколько приемов, потом обычно постепенно исчезают.
 - Первая доза может вызвать ортостатический коллапс и обморок.

Бета-адреноблокаторы

Могут применяться самостоятельно или в комбинации с другими препаратами.

Механизм антигипертензивного действия включает:

1. ↓ УО и МО крови;
2. ↓ выброса ренина и уровня ангиотензина II;
3. ↓ симпатической импульсации из ЦНС.

Достоинства:

- нет ортостатической гипотензии;
- нет задержки воды и электролитов;
- низкая цена;
- достаточно применять однократно в день;
- предпочтительнее у молодых нетучных пациентов;
- предотвращение внезапной сердечной смерти у пациентов после инфаркта.

Недостатки:

- умеренная хроническая слабость;
- плохая переносимость физической нагрузки;
- ↓ потенции у мужчин;
- осторожность применения при диабете;
- ограничения применения при астме, беременности.

Пропранолол:

- обычно применяют при слабых и умеренных гипертониях;
- при выраженных гипертониях может использоваться в комплексной терапии для предупреждения **рефлекторной** тахикардии.

Пиндолол:

- имеет некоторый внутренний симпатомиметический компонент
→ приводит к меньшей брадикардии по сравнению с другими бета-блокаторами.

Метопролол:

- селективный бета-1-адреноблокатор;
- в качестве антигипертензивного средства не имеет существенных преимуществ перед другими бета-блокаторами.

Альфа-, бета-адреноблокаторы**Лабеталол:**

- является смесью изомеров;
- блокирует селективно альфа-1- и неселективно бета-адренорецепторы;
- ↓ АД в основном за счет снижения ОПСС, в меньшей степени влияет на работу сердца;
- **применяется** при феохромоцитоме, гипертонических кризах;
- **не рассматривается** как препарат выбора при менее тяжелых случаях гипертоний.

Вазодилататоры,

или сосудорасширяющие средства миотропного действия

1) Донаторы оксида азота

- Натрия нитропруссид

2) Активаторы калиевых каналов

- Миноксидил, diazoxid

3) Других механизмов действия

- Гидралазин, сульфат магния, папаверин

Миотропные вазодилататоры:

- прямо расслабляют артериальные сосуды → ↓ ОПСС
- рефлекторно ↑ симпатическую активность → ↑ ЧСС и ↑ сердечного выброса
- могут ↑ активность ренина как следствие повышения рефлекторной симпатической активности
- часто вызывают задержку воды и электролитов → ↑ ОЦК → ↑ АД
- поэтому они должны использоваться в комбинации с диуретиками и/или бета-блокаторами

Натрия нитропруссид:

- снижает как тонус артерий (снижение ОПСС), так и вен (венозный возврат) и поэтому значимо ↓ АД
- применяют для быстрого кратковременного ↓ АД при неотложных состояниях
- может использоваться для контролируемой гипотензии при операциях для снижения риска кровопотери
- начало действия возникает в течение 1 минуты при в/в применении и прекращается через 5 минут после прекращения инфузии
- побочные эффекты:
 - сердцебиение
 - боли в животе
 - дезориентация
 - слабость
 - психоз
 - лактоацидоз
 - проявления зависят от скорости и длительности инфузии

Гидралазин – используется перорально для лечения умеренных и тяжелых гипертензий, часто в комбинации с бета-блокаторами и/или диуретиками.

Миноксидил – показан для лечения тяжелых гипертензий, которые не поддаются контролю обычными антигипертензивными средствами.

Диазоксид и сульфат магния – применяют в/в только при гипертонических кризах.

Блокаторы Ca^{2+} -каналов (БКК)

Механизм антигипертензивного действия БКК:

Ингибирование входа Ca^{2+} в ГМК \rightarrow расслабление периферических артериол \rightarrow \downarrow ОПСС \rightarrow \downarrow АД

Дигидропиридины (*нифедипин, никардипин, амлодипин*) имеют относительную селективность к артериям в терапевтических дозах.

Особенно полезны пациентам с гипертонией, имеющих:

- ИБС
- хронические заболевания легких
- сахарный диабет

Побочные эффекты:

- гипотензия
- слабость
- запор

Средства, угнетающие систему ренин-ангиотензин-альдостерон

1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)

каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл

2. Антагонисты рецепторов

лозартан, вальсартан

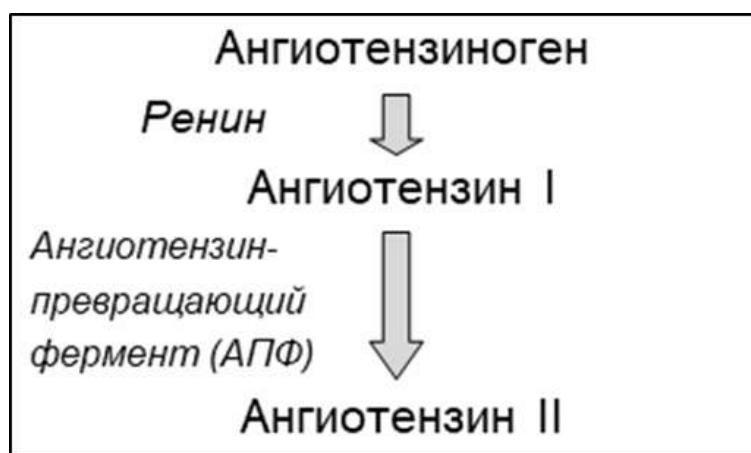


Рис. 12. Образование ангиотензина II

Ингибиторы АПФ

- угнетают активность АПФ, предотвращая тем самым образование ангиотензина II из ангиотензина I;
- ангиотензин II – сильный вазоконстриктор, стимулятор секреции альдостерона;
- ингибиторы АПФ предотвращают спазм сосудов, задержку солей и жидкости, несколько увеличивают уровень калия в плазме крови;
- ингибиторы АПФ снижают ОПСС и ОЦК, тем самым снижают АД;
- большая группа эффективных и относительно безопасных препаратов;
- часто являются препаратами первого ряда при гипертензиях и СН;
- могут безопасно сочетаться с тиазидами и блокаторами Ca^{2+} -каналов;
- характерно развитие сухого кашля из-за накопления брадикининов, которые частично метаболизируются АПФ.

Каптоприл:

- один из первых препаратов этой группы;
- небольшой период полужизни.

Эналаприл:

- пролекарство;
- применяется внутрь и парентерально;
- более длительный период полужизни, улучшенная фармакокинетика.

Лизиноприл:

- появился позднее;
- не пролекарство;
- принимается однократно в день;
- выделяется почками в неизменном виде.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

Лозартан:

- селективный блокатор АТ₁-рецепторов
- предупреждает действие ангиотензина II на сосуды и секрецию альдостерона
- не влияет на АПФ
- реже вызывает сухой кашель
- не изменяет ЧСС и уровень липидов
- **побочные эффекты:**
 - головная боль
 - головокружения
 - ангионевротический отек

Антигипертензивные диуретики

1. Тиазидные

- гидрохлортиазид

2. Петлевые

- фуросемид

3. Калийсберегающие

- спиронолактон, триамптерен

Тиазидные диуретики:

- **Механизм:**
 - вначале: повышенный диурез и Na-урез, ↓ ОЦК и сердечного выброса;
 - после 4 – 6 недель: уровень Na⁺, ОЦК и сердечного выброса постепенно восстанавливаются, доходя до 95% от исходного, но АД сохраняется низким;
 - **причина** – ↓ ОПСС, удаление Na⁺ из ГМК сосудов, ↑ эластичности сосудов;
 - этого же можно достичь низко-солевой диетой.
- препараты выбора при первичных и умеренных гипертониях – снижение в среднем на 10 – 15 мм.рт.ст.
- **побочные эффекты** минимальны при низких дозах (до 25 мг/сутки), становясь значимыми при высоких дозах (50 – 100 мг в сутки);

– **эффекты низких доз:**

- минимальная гипокалиемия;
- минимальный риск аритмии, гипергликемии, гиперлипидемии, гиперурикемии;
- снижение риска инфаркта;
- снижение других осложнений гипертензии и смертности.

Другие диуретики:

1. Петлевые:

- более выраженный диурез, чем у тиазидных диуретиков;
- но менее значимый антигипертензивный эффект;
- выраженный дисбаланс электролитов;
- только при неотложных состояниях – гипертонический криз.

2. Калийсберегающие диуретики:

- слабый диуретический и антигипертензивный эффекты;
- применяются с тиазидами для уменьшения гипокалиемии.

Гипертензивные средства

При артериальной гипотензии **применяют:**

1. **альфа-1-адреномиметики** (*фенилэфрин, норадреналин, мидодрин*);
2. растительные **общетонизирующие средства** (*препараты лимонника, женьшеня, заманихи, аралии, элеутерококка, левзеи*);
3. **миотропные сосудосуживающие средства.**

К миотропным сосудосуживающим средствам относится **ангиотензинамид** – амид ангиотензина II.

Ангиотензинамид **суживает** в основном **артериальные** сосуды **кожи** и внутренних **органов**, **стимулирует** продукцию **альдостерона** и с связи с этим **↑ АД (ЧСС рефлекторно снижается)**.

Применяют **ангиотензинамид** при **артериальной гипотензии**. Действует препарат при болюсном (*это относительно большой объем жидкости или дозы лекарственного средства, вводимый внутривенно*) введении кратковременно (2 – 3 мин), поэтому его вводят путем в/в капельной инфузии.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. В СОЗДАНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ АД УЧАСТВУЮТ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) почки
 - 2) печень
 - 3) сердце
 - 4) артериолы и капилляры
 - 5) посткапиллярные венулы
2. К НЕЙТРОТРОПНЫМ ГИПОТЕНЗИВНЫМ СРЕДСТВАМ ОТНОСЯТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) симпатолитики
 - 2) ганглиоблокаторы
 - 3) альфа-адреноблокаторы
 - 4) активаторы калиевых каналов
 - 5) бета-адреноблокаторы
3. МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ КЛОНИДИНА (КЛОФЕЛИНА) ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) блокада бета-адренорецепторов
 - 2) угнетение активности АПФ
 - 3) стимуляция альфа-2-адренорецепторов и имидазолиновых I-1-рецепторов в ЦНС
 - 4) угнетение симпатических ганглиев
 - 5) ингибирование входа Ca^{2+} в ГМК
4. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕТОПРОЛОЛА:
 - 1) блокада Ca^{2+} -каналов
 - 2) блокада Na^{+} -каналов
 - 3) блокада бета-1-адренорецепторов
 - 4) блокада бета-2-адренорецепторов
 - 5) угнетение АПФ
5. ВЫБЕРИТЕ ВЕРНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ ОБ ИНГИБИТОРАХ АПФ:
 - 1) угнетают АВ-проводимость
 - 2) тормозят образование простагландинов
 - 3) угнетают образование ангиотензина II
 - 4) повышают АД
 - 5) блокируют Ca^{2+} -каналы

ЛЕКЦИЯ № 15.**Диуретики. Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миомерия.****Диуретики (мочегонные средства)**

Образование мочи контролируется гормонами:

- **Вазопрессин (АДГ)** – ↑ реабсорбцию воды
- **Альдостерон** – ↑ секрецию K^+ и реабсорбцию Na^+ и Cl^- , задерживает воду
- **Предсердный натрийуретический фактор (пептид; ПНП)** – ↑ экскрецию Na^+

Основные процессы в почках:

- фильтрация
- секреция
- реабсорбция – больше всех влияет на количество мочи

Диуретики оказывают эффект в результате угнетения реабсорбции.

Классификация:**1. Тиазидные**

– *гидрохлортиазид, клопамид*

2. Петлевые

– *фуросемид, этакриновая кислота*

3. Калийсберегающие

– *спиронолактон, амилорид, триамтерен*

4. Осмотические

– *маннитол*

5. Ингибиторы карбоангидразы

– *ацетазоламид*

Показания к применению:

- гипертоническая болезнь
- генерализованные отеки
- локальные отеки
- сердечная недостаточность (СН)
- заболевания почек и печени
- отравления (*форсированный диурез*)

Тиазидные диуретики

- производные **тиазида**
- **механизм:** блокада в дистальных извитых канальцах специального Na^+/Cl^- **котранспортера** \rightarrow \downarrow реабсорбцию Na^+ и $\text{Cl}^- \rightarrow$ пропорциональное \downarrow реабсорбции $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \uparrow$ выведения H_2O , Na^+ и Cl^-
- \uparrow выведение K^+ , но в меньшей степени
- основное **применение** – гипертоническая болезнь
- \downarrow АД вначале за счет \downarrow ОЦК, а в последующем **сниженное АД** сохраняется за счет \downarrow ОПСС в результате выведения Na^+ и \uparrow эластичности артерий
- **другие показания:**
 - отеки
 - СН
 - цирроз печени
- **побочные эффекты:**
 - **гипокалиемия** – редко при применении субдиуретических дозах, необходимых при СН
 - особенно выражена при сочетании с **сердечными гликозидами**
 - \uparrow концентрации плазменной **глюкозы, мочевой кислоты, липидов**
 - в целом, **побочные эффекты редки**

Петлевые диуретики

- ❖ \downarrow **реабсорбцию** Na^+ , K^+ , Cl^- в восходящем толстом участке петли Генле, нарушая работу $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ **контранспортера**
- ❖ \uparrow **секрецию ПГ** \rightarrow вазодилатация и \downarrow ОПСС

Общие свойства **петлевых и тиазидных диуретиков:**

- могут приниматься **перорально**;
- \downarrow давления за счет влияния на **ОЦК** и **ОПСС**;
- **гипокалиемия**;
- могут \uparrow в плазме уровень **мочевой кислоты и глюкозы**.

Различия:

- **петлевые** – более выраженный диурез;
- влияние на АД у **петлевых** нестойкое;
- **петлевые** ↑ экскрецию Ca^{2+} , **тиазидные** – ↓ экскрецию Ca^{2+} .

Петлевые диуретики:

- применяются при **отеках** (*генерализованных и локальных*), заболеваниях **почек** и **печени**;
- как антигипертензивные применяют для снятия **гипертонических кризов** (*экстренные состояния*);
- **побочные эффекты**:
 - гипокалиемия
 - расстройства ЖКТ
 - ототоксичность

Калийсберегающие диуретики**Спиронолактон** (*антагонист альдостерона*):

- ↓ действие альдостерона на обмен Na^+ и K^+ в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках → потеря Na^+ и H_2O и задержка K^+

Амилорид и триамтерен:

- блокируют Na -каналы в собирательных трубочках, предупреждая их обмен на K^+
- **слабые диуретики**, часто в комбинации с **тиазидами** для предупреждения **гипокалиемии** при лечении **гипертонии**
- **побочные эффекты**:
 - гиперкалиемия
 - нарушения со стороны ЖКТ
 - **спиронолактон** – гинекомастия, импотенция, аменорея

Осмотические диуретики

Маннитол:

- после в/в введения притягивает H_2O в кровяное русло за счет \uparrow осмотического давления
- после фильтрации в почках не реабсорбируется **сам**, и не дает **реабсорбироваться воде** и всем **ионам** на протяжении всего нефрона, выводит их **всех с собой**
- при отеках **легких, мозга, глаукоме**
- **противопоказан** при гипертонии (*т.к.* \uparrow *ОЦК* и \uparrow *АД*)
- **побочные эффекты:**
 - тромбофлебиты
 - застойные явления в легких

Ингибиторы карбоангидразы

- **почти не используются**
- \downarrow **карбоангидразу**, предотвращают обмен H^+ на Na^+ в **проксимальных извитых канальцах** $\rightarrow \uparrow$ выведение H_2O , бикарбонатов, Na^+ и K^+
- эффект пропадает через несколько дней в результате развития **метаболического ацидоза**
- **применяются** при открытоугольной глаукоме

Маточные средства

Маточные средства повышают или угнетают сокращения матки. Поэтому они могут **применяться** для:

- стимуляции родов
- медицинских абортов
- остановки маточных кровотечений
- предупреждения преждевременных родов и выкидышей

Классификация:

1. Средства, стимулирующие ритмические сокращения матки
 - окситоцин, простагландины E_2 и F_{2a}
2. Средства, повышающие тонус матки
 - эргометрин, эрготоксин

3. Средства, угнетающие ритмические сокращения матки, – токолитики

– бета-2-адреномиметики, средства для наркоза и магния сульфат

4. Средства, понижающие тонус шейки матки

– атропина сульфат, простагландины E_2 и F_{2a}

Средства, стимулирующие ритмические сокращения матки

Окситоцин:

- пептидный гормон
- синтезируется в гипоталамусе и секретируется из **задней доли гипофиза**
- в **физиологических** концентрациях – стимулирует лактацию у родивших женщин
- в **фармакодинамических** концентрациях – вызывает ритмические сокращения матки в родах
- **чувствительность** к окситоцину **повышается** со сроком **беременности**, становясь максимальной к периоду родов
- **показания:**
 - стимуляция и поддержка родовой активности
 - стимуляция лактации
 - прекращение послеродовых маточных кровотечений
- **противопоказания:**
 - недоношенная беременность
 - рубец на матке
- **побочные эффекты:**
 - повышение артериального давления
 - разрывы матки

Питуитрин:

- получают из гипофиза убойного скота
- содержит **окситоцин** и **вазопрессин**
- показания те же, **противопоказаний** и **осложнений** больше, так как может вызвать серьезную гипертензию, нарушение выделительной функции **почек**.

Простагландины:

- относятся к семейству **эйкозаноидов** – окисленных продуктов арахидоновой кислоты
- **широкий спектр** активности
- **короткий период полужизни** (секунды или минуты)



Рис. 13. Схема превращения простагландинов

Простагландины E₂ и F_{2a}

- **Показания:**
 - **иницирование, повышение и поддержание** ритмических сокращений матки в родах
 - медицинский **аборт**
- **Различия с окситоцином:**
 - эффективны на **любом сроке** беременности и вне беременности
 - **расслабляют и расширяют** шейку матки
 - **меньше побочных эффектов** при введении во **влагалище** и **интраамниально** (в плодный пузырь), можно и в/в

Средства, повышающие тонус матки

Алкалоиды спорыньи:

- получают из грибков *Secale cornutum*, паразитирующих на ржи
- **эргометрин** вызывает тоническое сокращение матки, что используется для остановки маточных кровотечений
- не должны применяться при беременности и в родах, так как **нарушают кровообращение** в плаценте, **вызывают гипоксию** плода
- **показания:**
 - послеродовая атония матки
 - атонические маточные кровотечения
 - мигрень (эрготамин)
- **противопоказания:**
 - до родов
- **побочные эффекты:**
 - угнетение ЦНС
 - тошнота, рвота
 - диарея
 - острое и хроническое отравление (эрготизм)

Эрготамин:

- ↑ тонус миометрия
- оказывает вазоконстриктурирующее действие
- назначают внутрь при **гипотонических маточных** кровотечениях
- т.к. он частичный агонист 5-HT_{1D}-рецепторов и оказывает вазоконстриктурирующее действие → используется для профилактики и купирования приступов мигрени

Средства, угнетающие ритмические сокращения матки – токолитики

- **Фенотерол и другие бета-2-адреномиметики** (*сальбутамол, например, и т.д.*) предупреждают преждевременные роды и выкидыши. Способны прекращать активность матки в родах, если возникают опасные осложнения.
- **MgSO₄ в/в** – альтернатива бета-2-адреномиметикам, когда последние противопоказаны. Требуется аккуратной дозировки из-за потенциальной аритмии миокарда, коллапса и нарушения нервно-мышечной передачи.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. СПИРОНОЛАКТОН ОТНОСИТСЯ К:
 - 1) тиазидным диуретикам
 - 2) петлевым диуретикам
 - 3) калийсберегающим диуретикам
 - 4) осмотическим диуретикам
 - 5) ингибиторы карбоангидразы
2. ПОКАЗАНИЯМИ К ПРИМЕНЕНИЮ ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ ЯВЛЯЕТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) гипертоническая болезнь
 - 2) отеки
 - 3) сердечная недостаточность
 - 4) цирроз печени
 - 5) гипокалиемия
3. ВЫБЕРИТЕ ДИУРЕТИК, МЕХАНИЗМОМ КОТОРОГО ЯВЛЯЕТСЯ ПРИТЯЖЕНИЕ ВОДЫ В КРОВЯНОЕ РУСЛО ЗА СЧЕТ ПОВЫШЕНИЯ ОСМОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ:
 - 1) гидрохлортиазид
 - 2) фуросемид
 - 3) этакриновая кислота
 - 4) маннитол
 - 5) ацетазоламид
4. К СРЕДСТВАМ, СТИМУЛИРУЮЩИМ РИТМИЧЕСКИЕ СОКРАЩЕНИЯ МАТКИ, ОТНОСИТСЯ:
 - 1) окситоцин
 - 2) эргометрин
 - 3) бета-2-адреномиметики
 - 4) атропина сульфат
 - 5) магния сульфат
5. ВЫБЕРИТЕ ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ОКСИТОЦИНА:
 - 1) угроза преждевременных родов
 - 2) маточные кровотечения, не связанные с родовой деятельностью
 - 3) для расширения шейки матки
 - 4) слабость родовой деятельности
 - 5) повышение лактации в послеродовом периоде

ЛЕКЦИЯ № 16.
Средства, влияющие на кроветворение
и свертывающую систему крови

Лекарственные средства, влияющие на кроветворение

Классификация средств, влияющих на эритропоэз:

Средства, стимулирующие эритропоэз:

1. *Применяемые при гипохромной анемии*

а. При **железодефицитной** анемии

- Препараты железа (*железа закисного сульфат, феррум лек, ферковен*)
- Препараты кобальта (*коамид*)

б. При анемии, возникающей при некоторых **хронических заболеваниях**

- *эпоэтин альфа*

2. *Применяемые при гиперхромной анемии*

а. *цианокобаламин, кислота фолиевая*

Средства, угнетающие эритропоэз:

1. *Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32*

Классификация средств, влияющих на лейкопоэз:

1. Средства, стимулирующие лейкопоэз:

- *натрия нуклеинат, пентоксил, молграмостим, филграстим*

2. Средства, угнетающие лейкопоэз:

- *новэмбихин, миелосан, меркаптопурин, допан, тиофосфамид и др.*

Средства, влияющие на эритропоэз

Средства, стимулирующие эритропоэз

Средства, применяемые для лечения **гипохромных** анемий

Препараты железа:

- применяют для лечения железодефицитных гипохромных анемий, т.е. анемий, при которых в эритроцитах снижается содержание гемоглобина;
- гипохромные анемии обычно связаны с недостаточным усвоением железа, которое входит в состав гемоглобина;
- **железа глюконат, железа лактат, железа сульфат, железа фумарат:**
 - назначают внутрь
 - железа глюконат, кроме того, вводят в/в
 - **побочные эффекты препаратов железа:**
 - запор или диарея
 - темный стул
 - тошнота
 - боли в эпигастрии

Препараты кобальта – коамид:

- соединение кобальта с амидом никотиновой кислоты
- кобальт стимулирует эритропоэз и способствует усвоению железа для образования гемоглобина
- вводят п/к

Эпоэтин альфа и бета:

- рекомбинантные препараты эритропоэтина человека
- стимулируют пролиферацию и дифференцировку красных кровяных клеток
- **применяют** при анемиях, связанных с поражением костного мозга, хронической почечной недостаточностью, злокачественными опухолями, СПИДом, при анемии у недоношенных детей
- вводят п/к или в/в
- если имеется дефицит Fe, то эпоэтин следует применять с препаратами Fe
- **побочные эффекты:**
 - головная боль
 - артралгия
 - гиперкалиемия

Средства, применяемые для лечения гиперхромных анемий

Цианокобаламин (витамин В₁₂):

- применяют при пернициозной (злокачественной) анемии, *связанной с отсутствием в желудке внутреннего фактора Касла, который способствует всасыванию цианокобаламина в тонкой кишке*
- цианокобаламин при злокачественной анемии **нормализует картину крови, а также устраняет или ослабляет неврологические нарушения и поражения слизистой оболочки языка**
- препарат вводят п/к, в/м или в/в

Фолиевая кислота:

- Эффективна при макроцитарной (*фолиеводефицитной*) анемии
- В организме кислота фолиевая превращается в **фолиниевую**, которая и обладает физиологической активностью
- Кислоту фолиевую используют при **алиментарной и медикаментозной макроцитарной анемии, спру (хроническое заболевание, проявляющееся диареей, глосситом, анемией, общим истощением и гипофункцией эндокринных желез), анемии беременных**
- Для лечения злокачественной анемии фолиевую кислоту **отдельно не назначают**, так как она **не только не устраняет патологические изменения со стороны нервной системы, но даже усиливает их. Нормализуется** лишь картина крови. В связи с этим при злокачественной анемии **кислота фолиевая комбинируется с цианокобаламином**
- Препарат назначают внутрь

Средства, угнетающие эритропоэз

Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32:

- используют при полицитемии (эритремии)
- применение его приводит к ↓ числа эритроцитов, тромбоцитов
- вводят внутрь или в/в

Средства, влияющие на лейкопоз

Средства, стимулирующие лейкопоз

Натрия нуклеинат:

- натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой из дрожжей
- применяют для стимуляции образования костным мозгом лейкоцитов
- вводят внутрь и в/м

Пентоксил:

- синтетический препарат
- производное пиримидина
- стимулирует лейкопоз, ускоряет заживление ран, обладает противовоспалительным эффектом
- принимают внутрь
- может вызывать диспепсические нарушения

Молграмостим:

- рекомбинантный препарат гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (КСФ)
- стимулирует пролиферацию, дифференцировку и функцию гранулоцитов и моноцитов/макрофагов
- в небольшой степени стимулирует пролиферацию эозинофилов и является кофактором эритропоэтина в регуляции эритропоэза
- применяют при угнетении лейкопоза, связанном с:
 - химиотерапией опухолей
 - при миелодиспластическом синдроме
 - апластической анемии
 - лейкопении, вызванной различными инфекциями
 - при пересадке в комплексной терапии СПИДа
- вводят в/в

Филграстим:

- стимулирует пролиферацию, и дифференцировку предшественников гранулоцитов, и активность (*хемотаксическую и фагоцитарную*) зрелых гранулоцитов (*нейтрофилов*)
- показания к применения такие же, как и у молграстима
- вводят в/в и п/к

● **побочные эффекты** редки, но есть:

- «костные» боли
- иногда аллергические реакции
- нарушения функции печени
- дизурия

Средства, угнетающие лейкопоэз

К ним относятся многие противоопухолевые средства, которые применяют при лейкозах, лимфогранулематозе.

Средства, влияющие на свертывание крови и фибринолиз

Терминология:

- **свертывание крови (коагуляция)** – процесс трансформирования растворимого в крови фибриногена в нерастворимый фибрин
- **гемостаз** – прекращение кровотечения из поврежденных сосудов
- **адгезия тромбоцитов** – прилипание тромбоцитов к поврежденному участку кровеносного сосуда
- **агрегация тромбоцитов** – слипание тромбоцитов друг с другом
- **тромбоз** – образование тромба в кровеносных сосудах
- **фибринолиз (тромболизис)** – ферментативное растворение фибрина в образовавшемся тромбе

Классификация:

1. Средства, снижающие свертывание крови, – **антикоагулянты**
 - **прямые антикоагулянты**
 - гепарин, низкомолекулярные гепарины, гирудин, цитрат натрия
 - **непрямые антикоагулянты**
 - варфарин, этилбискумацетат
2. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов, – **антиагреганты**
3. Средства, повышающие фибринолиз, – **фибринолитики**
 - стрептокиназа, урокиназа, альтеплаза
4. Средства, повышающие свертывание крови, – **гемостатики**
 - тромбин, витамин К, препараты факторов свертывания
5. Ингибиторы фибринолиза – **антифибринолитики**
 - Аминокапроновая кислота, амбен, апротинин

Антикоагулянты

Прямые антикоагулянты

Гепарин:

- природный мукополисахарид непостоянной молекулярной массы (15 000 – 17 000)
- активирован антитромбин 3 в крови, что угнетает образование тромбина
- эффективен как *in vivo*, так и *in vitro*
- обычно парентерально (в/в или п/к), может быть местно
- эффект немедленный, длится 4 – 6 часов
- разрушается гепариназой в печени

Показания:

- тромбоз глубоких вен
- инфаркт миокарда, ишемический инсульт

Противопоказания:

- язвенная болезнь желудка
- активные воспалительные процессы

Побочные эффекты:

- кровотечения
- аллергия
- тромбоцитопения

Низкомолекулярные гепарины:

- *фраксипарин, эноксапарин* и др.
- молекулярная масса меньше (около 5 000)
- период полужизни дольше
- подкожное введение сопоставимо с внутривенным введением обычного гепарина
- меньше риска кровотечений, аллергии, тромбоцитопении и остеопороза

Антидот гепарина и низкомолекулярных *гепаринов* – **протамина сульфат:**

- связывается с гепаринами за счет электрохимического взаимодействия
- вводят при передозировке гепаринов внутривенно, эффект немедленный
- требует тщательного расчета дозы (1 мг на 100 ЕД гепарина)
- сильная аллергия, вплоть до анафилактических реакций, легочная гипертензия

Другие прямые антикоагулянты

Гирудин:

- попадает в кровь при укусе медицинских пиявок – *Hirudo medicinalis*
- ингибирует тромбин, препятствует его взаимодействию с фибриногеном
- не вызывает тромбоцитопении
- рекомбинантный препарат – **лепирудин**
- дорогой, только в/в при противопоказаниях к применению гепарина

Цитрат натрия:

- использует только для консервации крови
- связывает ионы кальция, свертывание крови становится невозможным
- всегда имеется в избытке в контейнере
- может связывать ионы кальция в организме реципиента при введении большого количества консервированной крови

Непрямые антикоагулянты

Варфарин:

- кумариновое производное, структурно близок к витамину К
- нарушает витамин К-зависимый синтез нескольких факторов свертывания в печени, в том числе протромбина
- эффективен только *in vivo*
- применяется внутрь, эффект постепенно нарастает в течение 2 – 3 дней
- очень большой период полужизни (40 часов), эффект после прекращения приема длится до 5 – 7 дней
- требует постоянного контроля свертывающей активности крови (МНО – международное нормализованное отношение)
- основной побочный эффект – кровотечения
- противопоказан при беременности, много взаимодействий
- **показания** – варикозная болезнь вен, тромбоз вен и артерий

Варфарин – *взаимодействия*:

- метаболизируется в печени, поэтому:
 - препараты, повышающие активность микросомальных ферментов печени (барбитураты, карбамазепин), снижают антикоагулянтную активность варфарина
 - препараты, снижающие активность микросомальных ферментов печени (Циметидин, Метронидазол), усиливают антикоагулянтную активность Варфарина
- связывается с альбуминами крови, поэтому совместное применение с другими препаратами, связывающимися с альбуминами (сердечные гликозиды), усиливает антикоагулянтную активность Варфарина

Антидот Варфарина и других антикоагулянтов – **витамин К**:

- используют **викасол** (водорастворимый аналог витамина К) или **фитоменадион**
- эффект не сразу, через несколько часов
- лучше вводить через рот, так как при парентеральном применении может быть **сильная аллергическая реакция**

Антиагреганты

Схема процесса агрегации тромбоцитов:

Адгезия (приклеивание) тромбоцитов к месту повреждения кровеносного сосуда → активация тромбоцитов → синтез и выделение тромбоксана А₂ и АДФ из тромбоцитов → стимуляция рецепторов АДФ и гликопротеинов 2b/3a → повышение уровня Ca²⁺ в тромбоцитах, связывание тромбоцитов с фибриногеном → агрегация тромбоцитов друг с другом, формирование тромба

Классификация антиагрегантов:

- Ингибиторы синтеза тромбоксана А₂
 - Ацетилсалициловая кислота (аспирин)
- Блокаторы рецепторов АДФ
 - Клопидогрел, тиклопидин
- Блокаторы гликопротеиновых 2b/3a-рецепторов
 - Абциксимаб
- Ингибиторы фосфодиэстеразы
 - Дипиридамол

Ацетилсалициловая кислота (аспирин):

- угнетает образование тромбоксана А₂ в тромбоцитах за счет необратимого угнетения ЦОГ
- рекомендуемая доза – 50 – 100 мг в день. В дозах выше 400 мг в день снижается антиагрегантная активность
- **показания** – стабильная и нестабильная стенокардия, угроза инсульта
- повышает выживаемость пациентов, перенесших инфаркт миокарда
- снижает риск ишемического инсульта у пациентов с транзиторными ишемическими атаками
- **противопоказания** – язва желудка, бронхоспазм

Блокаторы рецепторов АДФ - P2Y₁₂-рецепторов

Тиклопедин, Клопидогрел:

- являются пролекарствами, в печени образуются активные метаболиты, угнетающие тромбоцитарные P2Y₁₂-рецепторы
- эффект развивается в течение 3 – 5 дней, после отмены эффект сохраняется несколько дней
- являются хорошей альтернативой ацетилсалициловой кислоты при ее непереносимости
- **побочные эффекты** – нейтропения, тромбоцитопения

Другие антиагреганты

- **Абциксимаб** – моноклональные антитела к гликопротеиновым 2b/3a-рецепторам. Вводится только в/в при ОКС, АКШ. Высокий риск аллергии и кровотечений.
- **Дипиридамол** – механизм действия связывает с угнетением распада цАМФ и аденозина в тромбоцитах, эффективность сомнительна.

Фибринолитики (тромболитики)

- протеолитические ферменты, разрушающие фибрин в тромбе
- используется для реканализации артерий при инфаркте миокарда и ишемическом инсульте
- могут быть использованы при тромбоэмболии легочной артерии и тромбозах глубоких вен
- применяют только в/в
- эффективность тем выше, чем раньше начато лечение
- **осложнения** – кровотечения, аллергия, тошнота, рвота

Антифибринолитики

Аминокапроновая кислота:

- конкурентно ингибирует активацию плазминогена, предупреждает распад тромба
- может применяться внутрь или в/в
- применяют при гемофилиях, передозировке фибринолитиков, послеоперационных кровотечениях
- **побочные эффекты** – внутрисосудистый тромбоз, гипотензия, диарея

Гемостатики

Витамин К:

- жирорастворимый витамин, много в листьях салата и других подобных листовых овощах
- необходим для синтеза нескольких факторов свертывания в печени
- дефицит витамина К может быть у недоношенных детей, пациентов на искусственном вскармливании – кровотечения, кровоподтеки
- применяют при передозировке не прямых антикоагулянтов

Тромбин:

- применяют только местно при обширных ранах, травмах паренхиматозных органов

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. К ПРЕПАРАТАМ, УГНЕТАЮЩИМ ЭРИТРОПОЭЗ ОТНОСИТСЯ:
 - 1) железа закисного сульфат
 - 2) эпоэтин альфа
 - 3) раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32
 - 4) цианокобаламин
 - 5) фолиевая кислота
2. ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ЯВЛЯЮТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) констипация
 - 2) темный стул
 - 3) тошнота
 - 4) ортостатический коллапс
 - 5) боли в эпигастрии
3. К НЕПРЯМЫМ АНТИКОАГУЛЯНТАМ ОТНОСИТСЯ:
 - 1) гепарин
 - 2) гирудин
 - 3) варфарин
 - 4) цитрат натрия
 - 5) низкомолекулярные гепарины
4. ПОКАЗАНИЕМ К ПРИМЕНЕНИЮ ГЕПАРИНА ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) язвенная болезнь желудка
 - 2) кровотечения
 - 3) тромбоцитопения
 - 4) аллергические реакции
 - 5) тромбоз глубоких вен
5. МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ КЛОПИДОГРЕЛЯ ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) угнетение гликопреиновых 2b/3a-рецепторов
 - 2) угнетение распада цАМФ
 - 3) образование активных метаболитов, угнетающих тромбоцитарные P2Y12-рецепторы
 - 4) угнетение образования тромбоксана A2 в тромбоцитах
 - 5) конкурентное ингибирование активации плазминогена

ЛЕКЦИЯ № 17.**Антисептические и дезинфицирующие средства. Антибиотики.****Антисептические и дезинфицирующие средства**

Антисептики – противомикробные средства широкого спектра действия. Обладают относительно высокой токсичностью для человека и поэтому применяются в основном местно.

Аналогичные препараты, используемые для обеззараживания внешних предметов (*помещений, предметов ухода за больными, медицинского инструментария и др.*) называют **дезинфицирующими средствами**.

Выделяют **9 групп антисептиков**:

1. Детергенты

– *церигель*

2. Производные нитрофурана

– *фурациллин*

3. Группа фенола и его производных

– *фенол чистый*

– *резорцин*

– *деготь березовый*

4. Красители

– *бриллиантовый зеленый*

– *метиленовый синий*

– *этакридина лактат*

5. Галогенсодержащие соединения

– *хлоргексидин*

– *хлорамин Б*

– *раствор йода спиртовой*

6. Соединения металлов

– *ртути дихлорид*

– *серебра нитрат*

– *цинка окись*

– *ртути окись желтая*

– *меди сульфат*

– *цинка сульфат*

7. Окислители

- *раствор перекиси водорода*
- *калия перманганат*

8. Альдегиды и спирты

- *раствор формальдегида*
- *спирт этиловый*

9. Кислоты и щелочи

- *кислота борная*
- *раствор аммиака*

Детергенты

Детергенты – вещества, обладающие высокой поверхностной активностью. В связи с этим могут оказывать антисептическое и моющее действие. Различают анионные и катионные детергенты. К анионным детергентам относятся обычные мыла (*натриевые или калиевые соли жирных кислот*).

В качестве антисептиков используют в основном катионные детергенты, в частности *церигель, бензалкония хлорид (роккал), мирамистин, декаметоксин, этоний*.

Механизм: катионные детергенты взаимодействуют с липопротеинами мембран м/о → нарушают их барьерные функции → гибель микробных клеток.

Детергенты (*тут имеется в виду катионные*) нельзя сочетать с анионными мылами, т.к. при этом их противомикробная активность ↓. Действие детергентов также ↓ в присутствии органических веществ.

Церигель – содержит катионный детергент – моно-четвертичную аммониевую соль цетилпиридиний-хлорид, а также поливинилбутираль и спирт этиловый. **Применяют** для обработки рук хирурга, стерилизации инструментов, аппаратуры.

Бензалкония хлорид:

- катионный детергент
- действующее вещество **роккала**
- четвертичное аммониевое соединение
- оказывает *противобактериальное, противопрозоидное и сперматоцидное* действие

- **применение:** для обработки кожи, слизистых оболочек, ран, промывания мочевого пузыря, уретры
- при местном применении **практически не всасывается** и не оказывает **резорбтивного** действия
- т.к. действует на **сперматозоиды** → используют с целью контрацепции у женщин в виде *суппозиториев, таблеток, крема* перед коитусом
- длительность сперматоцидного действия таблеток – 3 часа, суппозиториев – 4 часа

Производные нитрофурана

Производные нитрофурана действуют на **Гр+** и **Гр-** бактерии, трихомонады и лямблии.

Фурациллин:

- применяют наружно
- для обработки ран, кожи, слизистых оболочек, для промывания серозных и суставных полостей
- переносится хорошо
- иногда вызывает **сенсibilизацию, дерматит**

Группа фенола и его производных

Фенол – действует в основном на вегетативные формы бактерий и грибы. Растворы фенола используют для **дезинфекции** инструментов, предметов обихода. Он токсичен, высоко липофилен, легко всасывается с кожи и слизистых оболочек.

Резорцин:

- по антисептическим свойствам уступает фенолу
- в малых концентрациях – проявляет **кератопластическое** свойство (*усиливающий и ускоряющий образование рогового слоя кожи*)
- в больших – **раздражающее и кератолитическое**
- **применяют:** при некоторых кожных заболеваниях (*при экземе, себорее и др.*), при конъюнктивите

Деготь березовый:

- фенол + производные
- обладает **противомикробным, кератопластическим, кератолитическим** (*размягчение, растворение и отторжение рогового слоя эпидермиса, волос и ногтей*), **раздражающим эффектами**
- **применяют** при лечении ряда кожных заболеваний и чесотки
- деготь березовый + ксероформ + касторовое масло – все они вместе входят в состав **линимента бальзамического по А.В. Вишневскому**
- его **применяют** для лечения ран, язв
- также входит в состав мази **Вилькинсона**, которая назначается при чесотке и грибковых поражениях кожи

Красители

Особенно чувствительны к красителям **Гр+ кокки**.

Бриллиантовый зеленый:

- высокоактивный и относительно быстродействующий антисептик
- в присутствии белков активность ↓
- **применяется** наружно, в основном при гнойных поражениях кожи (пиодермиях)

Метиленовый синий:

- уступает по активности «зеленке»
- **применяют:**
 - наружно – как антисептик
 - внутрь – при инфекции мочевыводящих путей
 - в/в – при отравлении цианидами (*метиленовый синий (в ↑ дозах) переводит гемоглобин → метгемоглобин → последний вступает в связь с цианидами → образуется нетоксичный цианметгемоглобин*)

Этакридина лактат (риванол):

- окрашен в желтый цвет
- высокая активность, но действие медленное
- **применяют** наружно для промывания инфицированных полостей (плевры, брюшины), мочевого пузыря, матки

Галогенсодержащие антисептики

В качестве антисептиков применяют препараты хлора и йода.

Хлорамин Б:

- обладает **антисептическими** и **дезодорирующими** свойствами
- **применяют:** обеззараживание выделений больных (*при брюшном тифе, холере, туберкулезе и т.д.*), предметов обихода, неметаллического инструментария, а также для обработки рук и инфицированных раневых поверхностей

Хлоргексидин:

- блокирует аминокислотные группы клеточных белков бактерий
- действует бактерицидно на Гр⁺ и Гр⁻ бактерии, в частности на *стрептококки, гонококки, бледную трепонему, хламидии, уреаплазмы, а также на трихомонаду*
- малочувствительны к хлоргексидину *синегнойная палочка и протей*
- устойчивы *микобактерии туберкулеза, споры бактерий, грибы, вирусы*
- **применяют** в виде 0,5% р-ра спиртового или 1% водного р-ра для обработки операционного поля и рук хирурга. При раневых инфекциях, ожогах – 0,05% р-р. Для полоскания полости рта при гингивитах, стоматитах – 0,02% р-р
- при обработке рук хирурга возможны **сухость кожи, дерматиты**

Пантоцид – хлорсодержащий препарат. Используется для обеззараживания воды (1 – 2 таблетки на 0,5 – 0,75 л воды).

Йод:

- **механизм:** коагулирует белки с образованием йодаминов → вызывает гибель микробных клеток
- действует на *бактерии, патогенные грибы, вирусы, простейшие*
- обладает **раздражающим** свойством
- в высоких концентрациях оказывает **прижигающее** действие
- **р-р йода спиртовой 5%** – применяют в качестве антисептика для обработки кожи, операционного поля и рук хирурга, при обработке ссадин, царапин

Соединения металлов

Соли Zn, Bi, Ag, Hg и некоторых других металлов связывают **сульфгидрильные группы** (SH-группы) ферментов м/о и оказывают **бактерицидное** действие. В более высоких концентрациях – **денатурация белков** и проявляют вяжущее, прижигающее и раздражающее свойства.

Ртутный дихлорид, HgCl_2 :

- высокая противомикробная активность
- **применяют** для обработки кожи рук, посуды, помещений и т.д.
- в присутствии белков активность ↓ → для обеззараживания выделений больных, содержащих белковые компоненты, препараты не применяют
- оказывает раздражающее действие → редко применяется для обработки рук
- очень токсичен + осложняющий момент – способность проникать через кожу и слизистые оболочки

Ртутный окись желтая, HgO – используют при инфекционных поражениях глаз (*при конъюнктивите, кератите*).

Отравление ртутными соединениями (прием вовнутрь ртутного дихлорида):

- боли в животе, рвота, диарея (*результат прижигающего действия на слизистую оболочку ЖКТ*) + изменения со стороны ЦНС (*возбуждение, сменяющееся угнетением*) + ССС (*острая недостаточность сердца, коллапс*) → через 2 – 4 дня появляется симптоматика, связанная с некротическими изменениями почек (*сулемовая почка*) и ЖКТ (*стоматит, язвенный колит*)
- такое происходит, т.к. основной путь выведения ртутных соединений – через почки, а также толстую кишку и слюнные железы

Лечение отравления ртутными соединениями:

- промывание желудка – введение р-ра **антидота** ртутных соединений **унитиола** (*содержит сульфгидрильные группы, связывающие ртуть*)
- иногда вводят р-ры вяжущих веществ, молоко, яичный белок
- нужно проводить промывание с осторожностью, т.к. **ртутный дихлорид** повреждает **слизистую оболочку пищевода и желудка**

- затем назначают слабительные средства + сифонные клизмы с раствором унитиола
- унитиол вводят в/в – для инактивации всосавшегося ртути содержащего препарата
- при легкой и средней степени тяжести – форсированный диурез
- при выраженном отравлении – гемодиализ и перитонеальный диализ, на фоне которых происходит в/в введение унитиола и **тетацина-кальция ($\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$)**

Серебра нитрат, AgNO_3 , ляпис:

- обладает противомикробным, вяжущим и противовоспалительным эффектами
- **применяют** в офтальмологии (*при конъюнктивите, бленнорее*), для орошения ран, промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря
- в высоких концентрациях и в палочках применяют наружно как прижигающее средство при *эрозиях, язвах, избыточной грануляции, а также при трахоме*

Меди сульфат ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), цинка сульфат (ZnSO_4):

- применяют в офтальмологии в качестве антисептиков и вяжущих средств
- при трахоме используют специальные глазные карандаши
- эти растворимые соли могут быть использованы для спринцевания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря

Окислители

Сюда относятся перекись водорода и перманганат калия. Они обладают антисептическим и дезодорирующим свойствами. **Принцип действия** обоих препаратов заключается в высвобождении кислорода.

Перекись водорода, H_2O_2 :

- в присутствии белков перекись водорода под влиянием каталаз расщепляется с выделением молекулярного кислорода
- однако окислительная способность и, следовательно, противомикробная активность **молекулярного кислорода незначительна**

- важную роль играет механическое очищение ран, язв, полостей, что связано с выделением пузырьков кислорода и образованием пены
- действует кратковременно
- способствует остановке кровотечений

Калия перманганат, KMnO_4 :

- в присутствии органических веществ отщепляет **атомарный кислород** – *противомикробный и дезодорирующий эффекты*, а образующаяся окись марганца – *вяжущий эффект*
- **антисептическое действие** атомарного кислорода более выражено, чем у молекулярного
- в больших концентрациях – раздражающее и прижигающее действие
- **применяют** в растворах для полосканий, спринцеваний, орошения ран, обработки ожоговых поверхностей, промывания желудка в случае отравления морфином, фосфором и др.

Альдегиды и спирты

Формальдегид (формалин – 36.5 – 37.5% р-р формальдегида):

- сильные противомикробные и дезодорирующие свойства
- **применяют** в качестве дезинфицирующего средства, а также для обработки кожи при потливости
- **механизм:** под действием формальдегида происходит уплотнение эпидермиса (*в связи с денатурацией белков*) → ↓ потоотделения
- выраженное раздражающее действие

Спирт этиловый, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$:

- в концентрациях 70 – 95% денатурирует белки и оказывает бактерицидное действие
- **применяют** для дезинфекции инструментов (90 – 95%), обработки рук хирурга (70%), операционного поля (70%); для экстренной обработки рук хирурга иногда используют 90% этанол
- действие 90% этанола на кожу более поверхностное, поэтому для **обеззараживания кожи лучше пользоваться 70% спиртом этиловым**, который проникает в более глубокие слои эпидермиса

Кислоты и щелочи

Борная кислота, H_3BO_3 :

- оказывает противобактериальное и противогрибковое (фунгистатическое) действие, однако **активность кислоты низкая**
- **применяют** для промывания слизистых оболочек и полоскания рта

Раствор аммиака, нашатырный спирт, NH_4OH :

- 0.5% р-р **применяют** для обработки рук хирурга
- может быть использован ингаляционно для рефлекторной (с рецепторов дыхательных путей) стимуляции центра дыхания

Антимикробные средства

Антимикробные средства:

- антибактериальные
- противогрибковые
- антигельминтные
- антипротозойные
- противовирусные

По происхождению бывают:

- антибиотики (природные)
- синтетические средства

По глубине эффекта:

- **бактерицидный эффект** – микроорганизм в итоге погибает
- **бактериостатический эффект** – микроорганизм не погибает, но он теряет возможность на некоторое время (иногда надолго) размножаться

По спектру действия:

- узкий спектр – влияют только на определенный вид бактерий, например, грамположительные кокки
- широкий спектр – влияют на большое число микроорганизмов, например, на все грамположительные и грамотрицательные бактерии

Резистентность бактерий к антибактериальным препаратам:

- естественная резистентность
- приобретенная резистентность

Механизм развития резистентности:

- ферменты-разрушители
- непроницаемость клеточной стенки
- изменение компонентов клетки
- и т.д.

Антибиотики**Классификация антибиотиков по химической структуре:**

1. Антибиотики, имеющие в структуре бета-лактамное кольцо:
 - *пенициллины*
 - *цефалоспорины*
 - *карбапенемы*
 - *монобактамы*
2. **Макролиды** – содержащие макроциклическое лактонное кольцо:
 - первого поколения – *эритромицин, олеандомицин*
 - второго поколения – *спирамицин, рокситромицин*
 - азалиды – *азитромицин*
3. **Тетрациклины** – содержащие 4 шестичленных цикла:
 - *тетрациклин, метациклин*
4. **Аминогликозиды** – содержащие в молекуле аминосахара:
 - *гентамицин, канамицин, неомицин, стрептомицин*
5. **Полипептиды** – состоящие из цепочки аминокислот:
 - *полимиксины В, Е, М*
6. Антибиотики разных групп:
 - *рифампицин, ванкомицин, хлорамфеникол, линкомицин*

Классификация по механизму действия:

1. Ингибиторы синтеза стенки бактериальной клетки:
 - *бета-лактамные АБ, ванкомицин*
2. Ингибиторы синтеза белка на рибосомах бактерий:
 - *тетрациклин, макролиды, аминогликозиды, хлорамфеникол*
3. Ингибиторы синтеза РНК:
 - *рифампицин*
4. Нарушающие проницаемость стенки бактериальной клетки:
 - *полимиксины*

Классификация по глубине антибактериального действия:**1. Бактерицидные**

- бета-лактамы антибиотики
- аминогликозиды
- полимиксины
- ванкомицин
- рифампицин
- макролиды второго поколения
- азалиды

2. Бактериостатические

- тетрациклины
- макролиды первого поколения
- хлорамфеникол
- линкомицин

Классификация по спектру антибактериального эффекта:**1. Широкого спектра действия**

- цефалоспорины
- карбапенемы
- макролиды второго поколения, азалиды
- аминогликозиды
- тетрациклины
- хлорамфеникол

2. Узкого спектра действия**А) влияющие преимущественно на Гр+ флору**

- бензилпенициллин
- макролиды первого поколения
- ванкомицин

Б) влияющие преимущественно на Гр- флору

- полимиксины
- монобактамы

Классификация бета-лактамовых антибиотиков:

1. Пенициллины:

- а. Природные*
 - **бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин**
- б. Пенициллиназоустойчивые*
 - **оксациллин**
- с. Широкого спектра*
 - **ампициллин, амоксициллин**
- д. Эффективные в отношении анаэробов*
 - **карбенициллин, пиперациллин**

Ингибиторы пенициллиназы – это не АБ, а препараты, вводимые в сочетании с β -лактамовыми антибиотиками для ингибирования β -лактамазы – фермента, продуцируемого бактериями, который разрушает антибиотики): **сульбактам, клавулановая кислота.**

2. Цефалоспорины:

- а. первого поколения* – **цефалексин, ...**
- б. второго поколения* – **цефуроксим, ...**
- с. третьего поколения* – **цефотаксим, ...**
- д. четвертого поколения* – **цефпиром, ...**

3. Карбапенемы:

- а. имипенем (имипенем + циластатин) = тиенам*
- б. меропенем*

4. Монобактамы:

- а. азтреонам*

Бета-лактамовые антибиотики

Пенициллины

- ❖ нарушают образование пептидогликановых поперечных связей при синтезе клеточной стенки → стенка становится проницаемой для внеклеточной воды → в результате осмоса вода поступает в клетку и в итоге разрывает ее
- ❖ **бактерицидный эффект**, но только на **делящихся клетках**
- ❖ **не токсичны** для клеток человека, т.к. у нас **нет клеточной стенки**
- ❖ хорошо водорастворимы, плохо жирорастворимы, плохо проходят через тканевые барьеры
- ❖ **выводятся в неизменном виде почками**

Бензилпенициллин (penicillin G):

- первый антибиотик, создал Александр Флеминг
- применяют при инфекциях, вызванных пневмококками, стрептококками, менингококками, бледной трепонемой и стафилококками, не продуцирующими бета-лактамазу
- дозы 1 – 10 млн ЕД
- неэффективны против стафилококков
- **пробенецид** – это не антибиотик, влияет на почки: угнетает секрецию бензилпенициллина в почках → ↑ период полужизни бензилпенициллина

Феноксиметилпенициллин (penicillin V):

- может быть применен вовнутрь
- профилактика ревматической атаки
- эффективен против **стрептококков**
- неэффективен против **стафилококков**

Прокаинпенициллин (Бициллин):

- создает депо и оттуда всасывается
- для профилактики сезонной ревматической атаки

Оксациллин:

- узкий спектр
- кислотоустойчив → внутрь или парентерально
- устойчив к пенициллиназе
- 3 – 4 раза в сутки

Ампициллин и Амоксициллин:

- широкий спектр действия
- кислотоустойчивы → внутрь или парентерально
- но **НЕ** пенициллиназоустойчивы
- часто комбинируют с оксациллином
- **«защищенные пенициллины»** – комбинация с клавулановой кислотой или сульбактамом

Карбенициллин и Пиперациллин – расширенного спектра действия (это означает + еще анаэробные бактерии)

Пенициллины. Побочные эффекты:

- в целом – низкая токсичность, редко серьезные побочные эффекты
- аллергия – до 10% пациентов
- анафилактический шок – 0,05% пациентов
- высокие дозы (в/в или в спинномозговой канал) – нейротоксичность, энцефалопатия
- суперинфекция (чаще всего микозы – кандидоз) – пенициллины широкого спектра

Цефалоспорины

- ❖ Сходный с пенициллинами механизм и глубина действия
- ❖ Антибиотики **широкого спектра действия**
- ❖ До 10% пациентов имеют перекрестную гиперчувствительность (аллергию) с пенициллинами
- ❖ Побочные эффекты – нефротоксичность, гипопротромбоцитопения, дисульфирамподобный эффект (препарат, применяемый для лечения алкоголизма (торпеда) – нарушение метаболизма алкоголя; цефалоспорины обладают сходным эффектом)
- ❖ Подразделяются на поколения, которые имеют некоторые особенности и отличия:
 - *Цефадроксил, Цефалексин* (I поколение)
 - *Цефуроксим, Цефокситин* (II поколение)
 - *Цефтазидим, Цефтриаксон* (III поколение)
 - *Цефпиром, Цефепим* (IV поколение)
- ❖ ЦС **первого поколения** более эффективны против **Гр+ бактерий и кокков**
- ❖ ЦС **второго поколения** лучше проникают в ткани
- ❖ ЦС **третьего поколения** проникают через ГЭБ, используются при менингитах
- ❖ ЦС **четвертого поколения** создавались как антибиотики резерва, в случае тяжелых устойчивых к другим АБ инфекциям – не удалось удержаться
- ❖ В целом, с увеличением поколения спектр действия ЦС расширяется в сторону **Гр- флоры**

Карбапенемы

- ❖ Сходный с пенициллинами механизм и глубина действия
- ❖ **Расширенный спектр антибактериального действия**
- ❖ Не чувствительны к бета-лактамазе
- ❖ Хорошо проникают в ткани, в т.ч. в ЦНС
- ❖ **Имипенем** быстро разрушается почечными дегидропептидазами, поэтому должен применяться с их ингибиторами (например, **циластатином**)
- ❖ **Меропенем** устойчив к дегидропептидазам
- ❖ **Побочные эффекты:**
 - перекрестная аллергия с другими бета-лактамами
 - местное раздражение
 - диарея
 - судороги

Монобактамы

- ❖ Единственный представитель – **Азтреонам**
- ❖ Сходный с пенициллинами механизм и глубина действия
- ❖ Только против **Гр- флоры**
- ❖ Нет перекрестной аллергии с другими бета-лактамными антибиотиками

Макролиды

- ❖ Химически – макроциклическая молекула с 14 – 16 членами
- ❖ Ингибиторы синтеза белка на рибосомах бактерий
- ❖ Обычно бактериостатический эффект, в высоких дозах и 15 – 16 членные оказывают бактерицидный эффект
- ❖ «Старые» только против **Гр+ флоры**, «Новые» – **широкого спектра действия**
- ❖ Эффективны в том числе против микоплазменной инфекции
- ❖ Малотоксичны, хорошо переносятся

- ❖ «Старые» – *олеандомицин, эритромицин*:
 - «заменители» бензилпенициллина
 - ингибиторы лекарственных препаратов в печени → могут повысить токсическое действие лекарств
- ❖ «Новые» – *рокситромицин, кларитромицин*:
 - фармакокинетика лучше, более эффективны
- ❖ Азалиды – *азитромицин*:
 - расширенный спектр действия
 - не ингибирует микросомальную активность печени

Тетрациклины

- ❖ Бактериостатические антибиотики **широкого спектра действия**
- ❖ Угнетают синтез белка бактериальными рибосомами
- ❖ Обычно через рот, но могут и парентерально
- ❖ Всасывание в ЖКТ снижается при приеме с пищей, антацидами, ионами металлов
- ❖ Препараты выбора при инфекциях внутриклеточными микроорганизмами *Chlamydia* и *Rickettsia*
- ❖ *Тетрациклин, окситетрациклин* имеют короткий период полужизни, *доксициклин* сохраняется дольше и лучше всасывается
- ❖ **Противопоказаны** детям, беременным и кормящим грудью матерям
- ❖ Часто вызывают диарею и суперинфекцию
- ❖ Тетрациклины накапливаются в костях и зубах, нарушают их формирование у детей

Аминогликозиды

- ❖ Бактерицидные антибиотики **широкого спектра действия**
- ❖ Угнетают синтез белка бактериальными рибосомами
- ❖ Разрушаются в ЖКТ, только парентерально

- ❖ Совместное применение повышает эффективность пенициллинов
- ❖ Не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде
- ❖ Потенциально очень токсичны
- ❖ **Гентамицин** наиболее широко используется из этой группы, эффективен при нозокомиальных инфекциях **Гр- флорой**
- ❖ **Стрептомицин** активен в отношении микобактерий туберкулеза. Не является препаратом выбора в настоящее время из-за высокой токсичности
- ❖ **Амикацин** последнего поколения, более эффективен, менее токсичен
- ❖ **Неомицин** только местно или внутрь для стерилизации кишечника перед операциями
- ❖ **Побочные эффекты:**
 - самое важное – поражение VIII пары черепно-мозговых нервов (ототоксичности) и поражение почек (нефротоксичность). Токсичность дозозависима, нужно контролировать концентрацию препарата в крови
 - нарушают нервно-мышечную проводимость, повышают токсичность миорелаксантов
 - часто вызывают диарею, суперинфекцию (кандидоз)

Полипептиды

Полимиксины:

- ❖ Полипептиды эффективны только против **Гр- флоры**
- ❖ Как катионные детергенты прикрепляются к клеточной стенке, повышают ее проницаемость, цитоплазма вытекает – бактерицидный эффект
- ❖ Очень токсичны, никогда не применяется парентерально
- ❖ Местно при инфекциях кожи, внутрь для стерилизации ЖКТ

Антибиотики разных групп

Хлорамфеникол (Левомецетин):

- ❖ Бактериостатический, **широкого спектра действия**
- ❖ Ингибитор синтеза белка на рибосомах бактерий
- ❖ Применяется обычно внутрь, можно в/в и местно
- ❖ Хорошо проникает в ткани, в том числе в ЦНС, показан при бактериальных менингитах
- ❖ Ингибирует метаболизм лекарств в печени, повышает их токсичность (*фенитоин, диазепам, варфарин*)
- ❖ **Побочные эффекты:**
 - Вызывает дозозависимое и дозозависимое (**идиосинкразия** – реакция на первичное введение препарата; аллергия – на второй раз и т.д.) угнетение кроветворения, иногда необратимое
 - Может вызывать синдром «серого младенца» (бледность, рвота, диарея, коллапс) вследствие замедления метаболизма и накопления препарата у новорожденных

Ванкомицин:

- ❖ Относится к трициклическим гликопептидам
- ❖ Ингибирует синтез клеточной стенки, оказывая бактерицидный эффект
- ❖ Эффективен только в отношении Гр⁺ флоры
- ❖ Не всасывается из ЖКТ, только парентерально (инъекции чаще в/м, при необходимости – в/в)
- ❖ Хороший заменитель бензилпенициллина при аллергии к нему
- ❖ Имеет сходную с **аминогликозидами токсичность** – ототоксичность и нефротоксичность, поэтому **не должны применяться совместно**

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. БАКТЕРИЦИДНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ ЯВЛЯЮТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) ванкомицин
 - 2) стрептомицин
 - 3) ампициллин
 - 4) эритромицин
 - 5) бензилпенициллин
2. АНТИБИОТИКАМИ ШИРОКОГО СПЕКТРА ЯВЛЯЮТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) тетрациклин
 - 2) амоксициллин
 - 3) гентамицин
 - 4) цефалексин
 - 5) полимиксин М
3. К МАКРОЛИДАМ ОТНОСЯТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) эритромицин
 - 2) спирамицин
 - 3) олеандомицин
 - 4) гентамицин
 - 5) рокситромицин
4. МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ВАНКОМИЦИНА ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) ингибирование синтеза клеточной стенки
 - 2) угнетение фермента ДНК-гиразы
 - 3) ингибирование синтеза белка на рибосомах бактерий
 - 4) повышение проницаемости клеточной мембраны
 - 5) ингибирование синтеза РНК бактерий
5. К ОТОТОКСИЧНЫМ АНТИБИОТИКАМ ОТНОСИТСЯ:
 - 1) бензилпенициллин
 - 2) цефотаксим
 - 3) стрептомицин
 - 4) левомицетин
 - 5) имипенем

ЛЕКЦИЯ № 18.

Сульфаниламидные препараты.

**Синтетические противомикробные средства разного химического строения. Противотуберкулезные средства.
Противосифилитические средства.**

Синтетические антибактериальные средства

Синтетические антибактериальные средства – это ненатуральные препараты, синтезированы в химических лабораториях.

Классификация:

1. Производные **сульфаниламида**
2. **Хинолоны и фторхинолоны**
3. Производные **нитроимидазола**
4. Производные **нитрофурана**
5. Производные **8-оксихинолина**

Сульфаниламиды (СА)

- ❖ Были первыми синтетическими антибактериальными препаратами
- ❖ СА являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты (ПАБК), которая необходима бактерии для синтеза фолиевой кислоты
- ❖ Нечувствительность клеток человека к действию СА связана с отсутствием этого механизма
- ❖ Являются бактериостатическими препаратами широкого спектра действия
- ❖ Утратили свое значение из-за низкой эффективности по сравнению с антибиотиками
- ❖ Многие микроорганизмы выработали устойчивость к СА

Классификация сульфаниламидов:

1. Резорбтивного действия:

- Сульфатиазол (*норсульфазол*)
- Сульфадиазин
- Сульфакарбамид (*уросульфан*)

2. Действующие в просвете кишечника

- Фталилсульфатиазол (*фталазол*)

3. Местного действия

– Сульфацетамид (сульфацил-натрий)

4. Комбинированные с триметопримом

– Котримоксазол (комбинация триметоприма с сульфаметоксазолом)

5. Комбинированные с салициловой кислотой

– Салазопиридазин

- ❖ Из-за низкой эффективности резорбтивные СА индивидуально очень редко используются в настоящее время
- ❖ **Сульфацетамид (сульфацил натрия)** – водорастворимый СА, используют 20 – 30% растворы в виде глазных капель, в акушерстве – в глаза детям, если у матери гонорея
- ❖ **Триметоприм** не является СА, но имеет сходный механизм действия, а при совместном применении его с СА оказывается бактерицидный эффект (*котримоксазол, бисептол, бактрим*)
- ❖ В комбинации с салициловой кислотой применяется для лечения воспалительных заболеваний кишечника (*салазопиридазин*)
- ❖ **Побочные эффекты СА:**
 - В целом – низкая токсичность
 - Наиболее часто – аллергия (кожная сыпь)
 - СА **резорбтивного действия** вызывают кристаллургию в почках, сильнее в кислой среде. Профилактика – обильное щелочное питье
 - Редко – фотосенсибилизация, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, тромбоцитопения

Хинолоны

- ❖ Ингибируют ДНК-гиразу, которая помогает компактно укладывать бактериальную ДНК
- ❖ Бактериальный эффект в делящихся клетках
- ❖ Клетки эукариотов не имеют этого фермента, что объясняет селективность действия к бактериям
- ❖ **Налидиксовая кислота (неграм)** была первой из хинолонов, использовалась при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных Гр- флорой
 - Утратила значение из-за быстрого развития устойчивости к ней

Фторхинолоны

- ❖ **Фторзамещенные аналоги хинолонов** имеют сходный с ними механизм действия, но гораздо более широкий спектр
- ❖ К ним чувствительны *кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, бруцеллы, клебсиеллы, хламидии, синегнойная палочка*
- ❖ Менее эффективны в отношении *стафилококков и стрептококков*, практически неэффективны в отношении *анаэробов*
- ❖ При приеме внутрь хорошо всасываются и распределяются, накапливаются в воспаленных тканях, в целом хорошо переносятся → хорошая фармакокинетика
- ❖ **Ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин** применяются при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кишечных инфекциях (брюшной тиф, холера), инфекциях мочевыводящих путей, гонорее, менингите, туберкулезе
- ❖ **Побочные эффекты:**
 - артропатии, артралгии
 - спутанность сознания у пожилых
 - судороги у эпилептиков
 - кристаллурия в щелочной среде

Нитроимидазолы

- ❖ Очень широкий спектр действия, включает анаэробов и простейших
- ❖ Образуют токсичные метаболиты, которые угнетают синтез ДНК и предупреждают репликацию
- ❖ **Метронидазол** хорошо всасывается из ЖКТ, может быть введен в/в, местно. Препарат выбора при инфекциях, вызванных *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis*. Используется для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка
- ❖ Обладает мутагенным, карциногенным и тератогенным действием, нельзя детям, беременным и кормящим грудью матерям
- ❖ **Тинидазол** имеет более длительный период полужизни

Производные нитрофурана

- ❖ Применяются наружно – **нитрофуразон** (фурацилин), внутрикишечно – **фуразолидон**, при инфекциях мочевыводящих путей – **нитрофурантоин**
- ❖ Нарушают структуру ДНК, оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие (зависит от концентрации)
- ❖ Широкий спектр действия, эффективны в отношении многих резистентных к АБ микроорганизмов
- ❖ Гепатотоксичны, нейротоксичны, гематотоксичны
- ❖ **Противопоказаны** беременным, детям младшего возраста, кормящим грудью матерям

Производные 8-оксихинолина:

- ❖ **Нитроксолин (5-НОК)** угнетает синтез ДНК, оказывает бактериостатическое действие
- ❖ Широкий спектр действия, в т.ч. некоторые грибки
- ❖ При приеме внутрь выводится в неизменном виде почками, где накапливается в эффективной концентрации
- ❖ При инфекциях МПС
- ❖ Окрашивает мочу в ярко-желтый цвет

Противотуберкулезные средства

Туберкулез

- ❖ **Причина** – микобактерия (палочка Коха), **источник** – больной, активно выделяющий микобактерию
- ❖ Абсолютно смертельное заболевание до примерно 30-х годов XX века
- ❖ В развитых странах мира неуклонно снижается заболеваемость и смертность, в развивающихся странах – большая проблема, особенно если присоединяется к ВИЧ-инфекции
- ❖ У нас – резкий рост заболеваемости и смертности произошел в 90-е годы прошлого века.

Причины:

- Мигранты (*беженцы, сезонные рабочие, эмигранты*)
- Локальные войны
- Безработица, стрессы
- Увеличение числа заключенных
- Ухудшение экологии
- Плохие жилищные условия
- Алкоголизм и наркомания

Классификация противотуберкулезных средств:**I группа – наиболее эффективные препараты**

- *Изониазид*
- *Рифампицин*

II группа – препараты средней эффективности

- *Этамбутол*
- *Протионамид*
- *Стрептомицин*
- *Циклосерин и др.*

III группа – наименее эффективные препараты

- *Натрия парааминосалицилат (ПАСК)*
- *Тиоацетазон*

I группа**Изониазид:**

- ❖ Синтетический, производное гидразина изоникотиновой кислоты (ГИНК)
- ❖ Один из наиболее эффективных средств
- ❖ Бактерицидный эффект, механизм точно не известен
- ❖ Хорошо всасывается и распределяется, выделяется в виде ацетильных метаболитов
- ❖ Угнетает метаболизм лекарств в печени
- ❖ Вызывает дефицит витамина В₆ (периферическая нейропатия) → поэтому назначается с витамином В₆
- ❖ Есть и другие производные ГИНК, но они уступают ему по эффективности

Рифампицин:

- ❖ Антибиотик широкого спектра действия, угнетает синтез РНК
- ❖ Бактерицидный эффект, эффективность повышается при сочетании с изониазидом
- ❖ Хорошо всасывается и распределяется
- ❖ Выделяется в основном желчью
- ❖ Способен окрашивать в красно-оранжевый цвет мочу, слюну, слезы (*это не показатель токсичности*)
- ❖ Может проявлять гепатотоксичность (*особенно на фоне имеющегося заболевания или при длительном использовании препаратов*), возможна лейкопения, у ряда больных наблюдаются диспепсические нарушения, иногда отмечаются аллергические реакции

Другие противотуберкулезные препараты

Этамбутол – синтетический, механизм неизвестен, бактериостатический. Хорошо переносится, редко – дозозависимое нарушение цветного зрения (дальтонизм).

Циклосерин – антибиотик широкого спектра, бактерицидный, нарушает синтез клеточной стенки. Типично – тремор, судороги, депрессия, психозы.

Стрептомицин – редко применяется, заменен на сходный **канамицин**. Высокая эффективность при высокой токсичности.

Особенности лечения туберкулеза

- ❖ Всегда комбинированная терапия (3 – 4 препарата одновременно)
- ❖ Всегда длительная терапия (минимум 6 месяцев, обычно 1,5 – 2 года)
- ❖ Практически неизбежно появление побочных эффектов
- ❖ Неэффективность обычно является следствием плохой приверженности к лечению
- ❖ Следует сохранять нормальную физическую активность, придерживаться диеты, богатой белком
- ❖ После курса терапии желательна реабилитация в санаторно-курортных условиях

Противосифилитические средства

Классификация:

1. Препараты **бензилпенициллина**:

- а. Короткого действия (*бензилпенициллина натриевая и калиевая соли*)
- б. Длительного действия (*новокаиновая соль бензилпенициллина, бициллины*)

2. Другие **антибиотики** (*тетрациклин, эритромицин, азитромицин, цефтриаксон*)

3. Препараты **висмута** (*бийохинол, бисмоверол*)

Бензилпенициллин:

- оказывает быстрое и выраженное **трепонемоцидное** действие
- развитие устойчивости к нему у бледной трепонемы не отмечено
- эффективны при сифилисе на всех его стадиях
- назначают курсами, длительность которых определяется формой и стадией заболевания

Другие **антибиотики**:

- *Тетрациклины, эритромицин, азитромицин, цефтриаксон*
- Используются при непереносимости бензилпенициллина (например, при аллергических реакциях)
- Уступают препаратам бензилпенициллина

Препараты **висмута**:

- *Бийохинол и Бисмоверол*
- Спектр действия ограничивается лишь возбудителем сифилиса
- По активности уступают бензилпенициллину
- **Трепонемостатическое действие** – угнетение ферментов, содержащих сульфгидрильные группы
- Терапевтический эффект развивается значительно медленнее, чем у бензилпенициллина
- Из ЖКТ не всасывается → вводят в/м
- Выделяются преимущественно почками, а также в небольших количествах кишечником и потовыми железами
- Применяют при всех формах сифилиса

– **Побочные эффекты** – редко:

- типично для этих препаратов – появление темной каймы по краю десен (**так называемая висмутовая кайма**)
- возможно развитие гингивита, стоматита, колита, диареи, дерматита
- редко наблюдается поражения почек и печени
- необходимо следить за состоянием слизистой оболочки полости рта, функцией почек и печени

В поздних стадиях сифилиса для ускорения рассасывания гумм назначают **соединения йода** (*калия йодид*).

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. К ХИНОЛОНАМ ОТНОСИТСЯ:

- 1) сульфатиазол
- 2) налидиксовая кислота
- 3) котримоксазол
- 4) салазопиридазин
- 5) ципрофлоксацин

2. МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) конкурентный антагонизм с парааминобензойной кислотой
- 2) конкурентный антагонизм с парааминосалициловой кислотой
- 3) ингибирование ДНК-гиразы
- 4) угнетение синтеза ДНК
- 5) нарушение структуры ДНК

3. К I ГРУППЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ ОТНОСИТСЯ:

- 1) этамбутол
- 2) стрептомицин
- 3) циклосерин
- 4) изониазид
- 5) протионамид

4. ВЫБЕРИТЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО, ПОБОЧНЫМ ЭФФЕКТОМ КОТОРОГО ЯВЛЯЕТСЯ НАРУШЕНИЕ ЦВЕТНОГО ЗРЕНИЯ (ДАЛЬТНИЗМ):

- 1) рифампицин
- 2) этамбутол
- 3) циклосерин
- 4) стрептомицин
- 5) изониазид

5. ВЫБЕРИТЕ ПРЕПАРАТ, МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ КОТОРОГО ЯВЛЯЕТСЯ УГНЕТАНИЕ ФЕРМЕНТОВ, СОДЕРЖАЩИХ СУЛЬФИДРИЛЬНЫЕ ГРУППЫ:

- 1) бензилпенициллин
- 2) тетрациклин
- 3) эритромицин
- 4) бийохинол
- 5) цефтриаксон

ЛЕКЦИЯ № 19.

**Противогрибковые средства. Противовирусные средства.
Противопротоzoйные средства. Противоглистные средства.
Противоопухолевые средства.**

Противогрибковые средства

Микозы:

- ❖ Вызывают патогенные и условно-патогенные грибки
- ❖ Обычно поражаются покровные ткани – кожа, слизистые, волосы, ногти
- ❖ Редко проникают глубже, еще реже поражается весь организм (только при выраженном угнетении иммунитета)
- ❖ Особая форма – кандидоз на фоне применения антибиотиков широкого спектра

Классификация противогрибковых средств:

1. **Средства лечения системных микозов**
– *Амфотерицин В, Кетоконазол*
2. **Средства лечения поверхностных микозов**
– *Гризеофульвин, Клотримазол, Тербинафин*
3. **Средства лечения антибиотико-обусловленных кандидозов**
– *Нистатин, Леворин, Амфотерицин В*

Средства лечения системных микозов

Амфотерицин В:

- ❖ Антибиотик, фунгистатический, очень эффективен при инфекциях, вызванных *Aspergillus, Cryptococcus*
- ❖ Нарушает целостность клеточной мембраны, препятствуя встраиванию эргостерола в нее
- ❖ Селективность определяется отсутствием этого механизма у других микроорганизмов и эукариотов
- ❖ Вводится в/в или в спинномозговой канал при поражении ЦНС
- ❖ **Чрезвычайно токсичен** – практически у всех лихорадка, озноб, тошнота, при длительном применении – поражения почек, иногда необратимое

Кетоконазол:

- ❖ Синтетический, производное имидазола
- ❖ Угнетает синтез эргостерола
- ❖ Принимают внутрь, хорошо проникает в ткани
- ❖ Угнетает метаболическую функцию печени
- ❖ Обладает гепатотоксичностью, угнетает активность надпочечников

Средства лечения поверхностных микозов**Гризеофульвин:**

- ❖ Антибиотик, нарушает митоз грибов, влияя на синтез нуклеиновых кислот
- ❖ Принимают внутрь, накапливается в покровных тканях
- ❖ Местно – малоэффективен, плохо проникает
- ❖ Эффективен при дерматофитных инфекциях, но требует длительной терапии
- ❖ Стимулирует активность микросомальных ферментов печени

Средства лечения антибиотико-обусловленных кандидозов**Нистатин:**

- ❖ Антибиотик, нарушает синтез эргостерола
- ❖ Очень токсичен при парентеральном введении
- ❖ При местном применении эффективен против кандидозов кожи, слизистых ротовой полости, гениталий
- ❖ Можно применять внутрь, не всасывается, действует местно (это означает, что влияет на слизистую желудка, кишечника)

Противовирусные средства

Вирусы:

- Внутриклеточные паразиты
- Не имеют собственного метаболизма
- Размножаются только в клетке хозяина
- Трудно уничтожать вирусы, не затрагивая клетку хозяина
- Вакцины являются лучшей формой борьбы с вирусными инфекциями (полиомиелит, корь, краснуха, оспа и другие) – *не рассматриваются в курсе фармакологии*

Классификация:

1. Средства лечения **герпеса и ветряной оспы**
 - *ацикловир*
2. Средства лечения **цитомегаловирусной инфекции**
 - *ганцикловир, фоскарнет*
3. Средства лечения **ВИЧ-инфекции**
 - *зидовудин, диданозин*
4. Средства лечения гриппа
 - *амантадин, гамма-глобулин*
5. Средства лечения **гепатита В и С**
 - *интерфероны*

Средства лечения герпеса и ветряной оспы

Ацикловир:

- ❖ Очень эффективен в отношении *Herpes simplex* и *Herpes zoster*, поражающих кожу, слизистые
- ❖ Проникнув в клетку → фосфорилируется вирусной тимидинкиназой → образует сильный ингибитор ДНК-полимеразы
- ❖ Селективность определяется значительно меньшей (примерно в 100 раз) чувствительностью клеточной тимидинкиназы человека к препарату
- ❖ Применяют внутрь, местно, парентерально
- ❖ Выраженные **побочные эффекты** только при **в/в применении** в высоких дозах:
 - флебиты
 - поражение почек
 - энцефалопатии

Антицитомегаловирусные препараты

Ганцикловир – угнетает ДНК полимеразу вируса. Очень эффективен, может применяться местно (конъюнктивиты) и в/в. Часто – нейтропения, тромбоцитопения, поражения почек.

Фоскарнет – механизм сходен. Применяют в/в при жизнеугрожающих формах у больных ВИЧ. Лихорадка, судороги, поражения почек.

Препараты лечения ВИЧ-инфекции

Зидовудин (азидотимидин, AZT):

- Один из первых внедренных
- В клетке фосфорилируется → трифосфат является сильным ингибитором обратной транскриптазы → тем самым препятствует образованию ДНК из вирусной РНК
- Селективность объясняется отсутствием этого фермента в клетке хозяина
- Устойчивость вируса развивается через 12 – 18 месяцев
- **Побочные эффекты:**
 - часто анемия
 - нейтропения
 - тошнота
 - головные боли

Диданозин:

- Рекомендуются только после развития резистентности к AZT
- Механизм – такой же
- **Побочные эффекты:**
 - периферическая нейропатия
 - гематологические проблемы

Другие противовирусные препараты

Амантадин, Ремантадин – нарушают процесс обнажения вируса гриппа А. Эффективны для профилактики, но не лечения. Нарушения ЦНС, ЖКТ.

Гамма-глобулин – готовые человеческие антитела против поверхностных антигенов вируса гриппа А и гепатита А, предупреждают внедрение вируса в клетку. Могут применяться для профилактики, если угадать вариант гриппа.

Интерфероны – естественные низкомолекулярные пептиды, возникающие в инфицированной вирусом клетке. Ингибируют иРНК, нарушают синтез вирусных белков. Неспецифичны, устойчивость не возникает. Эффективность дебатруется.

Противомалярийные препараты

Малярия – одно из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире:

- ❖ Малярию вызывают плазмодии, часть жизненного цикла которых проходит в организме самки комара *Anopheles*.
- ❖ При укусе человека комар впрыскивает в кровь спорозоиты, которые с кровью попадают в печень и образуют тканевые шизонты. Это пре-эритроцитарный или **тканевой этап** болезни.
- ❖ Через 15 – 16 дней шизонты разрушаются и выделяют тысячи мерозоитов, которые внедряются в эритроциты и начинают **эритроцитарный этап** болезни.
- ❖ Каждые 3 – 5 дней происходит распад эритроцитов (*гемолиз*) переполненными мерозоитами, проявляется клиническая картина заболевания в виде **лихорадки**.
- ❖ В случае *P. vivax* и *P. ovale* некоторые тканевые шизонты остаются неактивными в печени и могут привести к повторному заболеванию через месяцы или даже годы.

Классификация:

1. Средства лечения острого приступа
– *хлорохин, хинин, мефлохин*
2. Средства удаления тканевых форм
– *примахин*
3. Средства профилактики малярии
– *прогуанил, хлорохин*

Средства лечения острого приступа

- ❖ Оказывают быстрый эффект на эритроцитарные формы плазмодия
- ❖ Используются для предупреждения и лечения острого приступа малярийной лихорадки
- ❖ На тканевые (печеночные) формы плазмодия не влияют
- ❖ **Хинин** исторически был первым эффективным препаратом, сейчас применяется редко, т.к. высоко токсичен → *нарушение слуха и зрения*
- ❖ **Хлорохин:**
 - ингибирует гем-полимеразу плазмодия, что приводит к накоплению гема, который убивает плазмодий за счет **мембранолитического действия**
 - применяют обычно внутрь, но может быть введен и в/в в тяжелых случаях
 - хорошо переносится в малых дозах, высокие дозы вызывают нарушения со стороны ЖКТ. Длительное применение в высоких дозах вызывает необратимое поражение сетчатки

Средства удаления тканевых форм

Примахин:

- ❖ Один из немногих препаратов уничтожения тканевых шизонтов в печени при инфекциях *P. Vivax*, *P. Ovale*
- ❖ Не влияет на эритроцитарные шизонты, поэтому неэффективен при острых приступах малярии
- ❖ Механизм действия неясен
- ❖ Активные метаболиты препарата вызывают гемолиз эритроцитов у лиц с генетическим дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- ❖ **Побочные эффекты:**
 - тошнота
 - рвота
 - угнетение кроветворения
 - гемолитическая анемия
 - гемоглобинурия

Средства профилактики малярии

Прогуанил:

- ❖ Эффективный шизонтоцид, но действие слишком медленное для лечения острого приступа малярии
- ❖ Разрывает связь между пре-эритроцитарным и эритроцитарным этапами развития плазмодия
- ❖ Образует активный метаболит (*циклогуанил*), который угнетает дигидрофолатредуктазу и поэтому предупреждает образование ДНК и деление клетки
- ❖ Селективная токсичность объясняется более высокой чувствительностью фермента плазмодия по сравнению с человеческим
- ❖ Применяют вместе с хлорохином для профилактики малярии

Противоглистные средства

Гельминтозы:

- ❖ Примерно 1 млрд людей инфицированы гельминтами
- ❖ Переносчиками являются домашние и дикие животные, насекомые
- ❖ Заражение – при поедании продуктов животноводства, при контакте с животным или укусе насекомого
- ❖ Заражение от человека практически маловероятно при соблюдении элементарных правил гигиены
- ❖ Инфицирование происходит в основном алиментарным путем, поэтому кишечник является наиболее частым и обычно единственным местом локализации паразита

Классификация:

1. Средства лечения **кишечных гельминтозов**
– *мебендазол, левамизол, ниперазин, празиквантел*
2. Средства лечения **внекишечных гельминтозов**
– *мебендазол, ивермектин, празиквантел*

Противоглистные средства:

- Гельминты имеют важные анатомо-физиологические особенности, что создает условия для селективной токсичности антигельминтных препаратов.
- Участие ГАМК-рецепторов в нервно-мышечной передаче круглых червей позволяет использовать агонисты рецепторов ГАМК (**пиперазина адипинат**) или их антагонисты (**ивермектин**), которые оба вызывают паралич мышц червя.
- Спастический паралич круглых червей вызывают **левамизол** и **пирантел**, которые являются агонистами Н-холинорецепторов.
- **Празиквантел** вызывает спастический паралич плоских червей из-за повышения проницаемости покровных тканей к ионам Ca^{2+} .
- Большинство противопarasитических препаратов не имеет серьезных побочных эффектов, т.к. не всасываются при приеме внутрь.

Противоопухолевые препараты

Цели противоопухолевой терапии:

1. **Паллиативная** (поддерживающая) **терапия** – минимизировать симптомы заболевания (например, боль), повысить качество жизни.
2. **Добиться ремиссии** так, чтобы все макроскопические и микроскопические проявления опухоли исчезли, понимая, что заболевание полностью не излечено.
3. **Полное излечение.**

Методы терапии рака:

1. Хирургический
2. Лучевой
3. Химиотерапия
4. Таргетная (антитела)

Классификация:**1. Алкилирующие агенты**

– *циклофосфан, новэмбихин, миелосан*

2. Антиметаболиты

– *меркаптопурин, фторурацил, метотрексат*

3. Противоопухолевые антибиотики

– *оливомидин, дактиномицин, рубомицин*

4. Препараты растительного происхождения

– *винбластин, винкристин, колхамин*

5. Разные синтетические агенты

– *цисплатин, проспидин, дакарбазин*

6. Гормоны и их антагонисты

– *ГКС, эстрогены, андрогены, тамоксифен*

Алкилирующие агенты

- Являются донорами алкильных групп, которые связывают ковалентной связью две комплементарные цепочки ДНК. Это приводит к нарушению транскрипции и предупреждает деление клетки.
- **Циклофосфамид** является пролекарством, активные метаболиты которого образуются в печени. Широко используется для лечения различных злокачественных опухолей, обычно в комбинации с другими препаратами.

Антиметаболиты

- Эти препараты являются близкими по структуре важным метаболитам клетки:
 - фолиевой кислоте – **метотрексат**
 - пуринам – **меркаптопурин**
 - примидинам – **фторурацил**
- Замещая природные метаболиты, эти препараты угнетают синтез РНК и/или ДНК, тем самым ингибируют рост опухоли.

Противоопухолевые антибиотики

- Препараты этой группы, связываясь с ДНК, нарушают транскрипцию и деление клеток, образуя свободные радикалы, повреждают органеллы клеток.
- **Доксорубицин:**
 - один из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов, использующихся при острой лейкемии, лимфоме, ряде солидных опухолей;
 - высокую кардиотоксичность препарата связывают с образованием свободных радикалов, стимуляцией перекисного окисления липидов.

Алкалоиды растений

- Считается, что эти препараты нарушают цитоскелет клетки, связываясь и нарушая функцию полимеров тубулина.
- **Винкристин и винбластин:**
 - применяются при острой лимфобластической анемии, лимфомах, некоторых солидных опухолях
 - оба применяются только в/в
 - вызывают некроз ткани при внесосудистом введении, вызывают периферическую нейропатию

Разные синтетические агенты

Цисплатин:

- Механизм противобластомного действия объясняют их способностью проникать в клетку и взаимодействовать с ДНК, образуя поперечные связи, что нарушает ее функционирование
- Вводят в/в, т.к. при приеме внутрь неэффективен
- Большая его часть связывается с белками плазмы крови
- Применяют его в основном в сочетании с другими противобластомными препаратами при злокачественных опухолях яичка, мочевого пузыря, плоскоклеточном раке головы, шеи, раке эндометрия, а также при лимфомах

- Обладает выраженной **токсичностью**: поражает канальцы почек, может снижать слух, вызывать тошноту, рвоту, лейкопению, тромбоцитопению, нарушения со стороны НС и ССС, возможны аллергические реакции

Проспидин – относится к группе хлорэтиламинов. Активен при раке **гортани**. Препарат вызывает диспепсические и неврологические нарушения, но относительно мало угнетает кроветворение.

Дакарбазин – цитотоксическое средство из группы триазенов и гидразинов. Особенно эффективен при **меланоме**.

Гормоны и антигормоны

- ❖ ГКС ингибируют деление клеток, взаимодействуя с ДНК. Они широко используются при опухолях крови.
- ❖ Рост рака простаты и молочной железы частично зависит от концентрации в крови собственных половых гормонов. Введение **гормонов противоположного пола** или **антагонистов собственных гормонов** может замедлить прогрессирование опухоли.
- ❖ **Тамоксифен** является антагонистом эстрогеновых гормонов, широко используется при лечении рака молочной железы у женщин в менопаузе.
- ❖ К сожалению, такое лечение дает лишь временный эффект, т.к. в итоге гормон-независимые клетки становятся доминирующими.

Все противоопухолевые препараты влияют на интенсивно делящиеся злокачественные клетки, **поэтому**:

1. Они могут повреждать деление нормальных клеток (*кроветворных, половых, кожи и слизистых*).
2. Они не влияют на неделящиеся злокачественные клетки, что является причиной рецидивов.

Применение комбинированной терапии и интервалов между курсами терапии позволяет минимизировать токсичность препаратов, но даже это не исключает необходимость интенсивной **поддерживающей терапии**, обеспечивающей как эффективность, так и безопасность лечения.

Типичные побочные эффекты противоопухолевых препаратов:

- Сильная тошнота, рвота – из-за стимуляции пусковой зоны рвоты. Можно уменьшить, применяя противорвотные средства, но обычно является причиной прекращения терапии.
- Угнетение кроветворения – нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия – избегать инъекций, травм для снижения риска кровотечений.
- Неустойчивость к инфекциям – избегать инфицирования, иногда приходится проводить антибактериальную профилактику.
- Алоpecia (потеря волос) – особенно психологически плохо переносится женщинами, можно до проведения химиотерапии сделать парик из собственных волос.
- Стерилизация – мужское и женское бесплодие. Если планируется иметь детей в будущем, до химиотерапии можно забрать и заморозить (законсервировать) половые клетки.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ВЫБЕРИТЕ ПРОТИВОГРИБКОВОЕ СРЕДСТВО, МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ КОТОРОГО ЯВЛЯЕТСЯ УГНЕТЕНИЕ СИНТЕЗА ЭРГОСТЕРОЛА:
 - 1) кетоконазол
 - 2) бисептол
 - 3) нистатин
 - 4) леворин
 - 5) ампициллин
2. ПРОТИВОВИРУСНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ:
 - 1) зидовудин
 - 2) амандатин
 - 3) ганцикловир
 - 4) интерфероны
 - 5) ацикловир
3. ВЫБЕРИТЕ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНОЕ СРЕДСТВО, ПРИМЕНЯЕМОЕ ДЛЯ УНИЧТОЖЕНИЯ ТКАНЕВЫХ ФОРМ МАЛЯРИЙНОГО ПЛАЗМОДИЯ:
 - 1) хлорохин
 - 2) хинин
 - 3) мефлохин
 - 4) примахин
 - 5) гидроксихлорохин
4. ПАЗИКВАНТЕЛ ВЫЗЫВАЕТ СПАСТИЧЕСКИЙ ПАРАЛИЧ ПЛОСКИХ ЧЕРВЕЙ ИЗ-ЗА:
 - 1) повышения проницаемости тканей к ионам натрия
 - 2) повышения проницаемости тканей к ионам кальция
 - 3) снижения проницаемости тканей к ионам калия
 - 4) повышения проницаемости тканей к ионам хлора
 - 5) снижения проницаемости тканей к ионам кальция
5. ВЫБЕРИТЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО, КОТОРОЕ СВЯЗЫВАЯСЬ С ДНК, НАРУШАЕТ ТРАНСКРИПЦИЮ И ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК, ОБРАЗУЕТ СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ:
 - 1) доксорубицин
 - 2) винбластин
 - 3) винкристин
 - 4) тамоксифен
 - 5) новэмбихин

ЛЕКЦИЯ № 20.**Препараты гормонов, их синтетические заменители и антагонисты****Гормональные лекарственные средства**

Гормоны – биологически активные вещества, образующиеся в железах внутренней секреции, регулирующие многие важнейшие функции организма.

Классификация гормонов по химической структуре:**1. Гормоны пептидной природы**

- *все гипоталамические статины и либерины*
- *все тропные гормоны гипофиза*
- *окситоцин, вазопрессин*
- *инсулин, глюкагон*
- *кальцитонин, паратгормон*

2. Гормоны – производные аминокислот

- *тироксин, трийодтиронин, адреналин*

3. Гормоны стероидной природы

- *глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны*

Классификация гормонов по месту их образования в организме:**1. Гормоны гипоталамуса**

- *статины и либерины*

2. Гормоны задней доли гипофиза

- *окситоцин, вазопрессин*

3. Гормоны передней доли гипофиза (*тропные гормоны*)

- *тиреоидные гормоны, кальцитонин*

4. Гормон парашитовидной железы

- *паратгормон*

5. Гормоны поджелудочной железы

- *инсулин, глюкагон*

6. Гормоны коры надпочечников

- *глюкокортикоиды, минералокортикоиды*

7. Гормоны половых желез

- *эстрогены, гестагены, андрогены*

Препараты гормонов передней доли гипофиза

- **Адренокортикотропный гормон (АКТГ)**
 - Кортикотропин
- **Соматотропный гормон (СТГ)**
 - Соматотропин
- **Тиреотропный гормон (ТТГ)**
 - Тиротропин
- **Лактотропный гормон**
 - Лактин
- **Гонадотропные гормоны – гонадотропины**
 - Лютеинизирующий гормон (ЛГ)
 - *Гонадотропин хорионический*
 - Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
 - *Гонадотропин менопаузальный*

Гормоны передней доли гипофиза играют в основном регулируемую роль функций эндокринных желез:

- АКТГ – регулирует функцию коры надпочечников
- ТТГ – щитовидной железы
- Гонадотропины – функцию половых желез

Регуляция проводится по принципу **отрицательной** или **положительной** обратной связи на основании оценки концентрации гормона в крови.

Пример положительной обратной связи:

Гипофункция надпочечников → ↓ концентрации гидрокортизона в крови → → ↑ выработки в гипоталамусе кортиколиберина → ↑ синтез и высвобождение в гипофизе АКТГ → ↑ работы надпочечников → ↑ концентрации гидрокортизона в крови.

Пример отрицательной обратной связи:

Гипертиреоз → ↑ концентрации Т3 и Т4 в крови → ↓ выработку в гипоталамусе тиреолиберина и → ↑ выработку тиреостатина → ↓ синтез и высвобождение ТТГ в гипофизе → ↓ активности щитовидной железы → ↓ концентрации Т3 и Т4 в крови.

Препараты гормонов задней доли гипофиза

- Окситоцин – используется в акушерстве, средство стимуляции ритмических сокращений матки в родах (см. маточные средства).
- Вазопрессин (*десмопрессин*) – применяется при несахарном диабете.
- Питуитрин (*окситоцин + вазопрессин*) – редко используется в акушерстве, много побочных эффектов.
- Адиурекрин (*сухой питуитрин*) – интраназально (вдыхают порошок) при несахарном диабете.

Препараты гормонов щитовидной железы

1. Тиреоидные гормоны – трийодтиронин (Т₃) и тироксин (тетрайодтиронин, Т₄)

- L-тироксин, трийодтиронин, тиреоидин

2. Кальцитонин

- кальцитрин

Кальцитонин вместе с витамином Д и паратгормоном участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, применяют при остеопорозе.

Тиреоидные гормоны регулируют рост и развитие организма, температуру тела, обмен энергии.

Гипотиреоз:

- Причина – аутоиммунный тиреоидит, тиреоидэктомия, передозировка радиоактивного йода, эндемичный недостаток йода (зоб – разрастание щитовидной железы).
- У взрослых – микседема, брадикардия, непереносимость холода.
- У детей – физическая и умственная отсталость, кретинизм, карликовость.
- Лечение – левотироксин (Т₄), трийодтиронин (Т₃), тиреоидин
- Профилактика – йодирование продуктов питания (хлеб, соль, молоко).

Тиреотоксикоз = гипертиреоз:

- Причина – аутоиммунные процессы
- Симптомы – тахикардия, аритмия, повышение АД, похудание, нервозность, тремор, повышенная температура, сухость кожи, ломкость волос и ногтей, пучеглазие
- Лечение:
 - Йод, дийодтирозин – стимуляция отрицательной обратной связи
 - Мерказолил, пропилтиоурацил – непосредственно угнетают синтетическую активность щитовидной железы
 - Радиоактивный йод – разрушает фолликулы щитовидной железы
 - Бета-адреноблокаторы – снижают негативные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы.

Препараты гормонов поджелудочной железы**1. Инсулины:**

- по происхождению
 - свиной, говяжий, человеческий
- по длительности действия
 - короткого (простой)
 - среднего
 - длительного действия

2. Глюкагон**Сахарный диабет:**

- **Инсулинзависимый (I типа)** – нарушен синтез инсулина, необходима пожизненная заместительная терапия инсулином, примерно 20 – 25% от всех больных диабетом.
- **Инсулиннезависимый (II типа)** – нарушена чувствительность тканей к инсулину, лечение: диета + пероральные сахароснижающие средства, инсулин только в крайнем случае, большая часть больных диабетом.
- **Диабетическая (гипергликемическая) кома** – запах ацетона, срочно вводить инсулин.

Препараты инсулина:

- Инъекции каждый день, обычно п/к, можно в/м.
- В/в в экстренном случае – только простой (растворимый) инсулин.
- Доза – индивидуально, под контролем уровня глюкозы в крови, учитывать взаимодействие с др. лекарствами.
- **Побочные эффекты** – липодистрофия в местах инъекций, аллергия, гипогликемия (пропущена еда, повышенная физическая нагрузка, стресс).
- **Гипогликемическая кома** (передозировка инсулина) – если в сознании – принять теплый сладкий напиток (чай, морс, компот и др.), если без сознания – внутривенно срочно вводить глюкозу, глюкагон, адреналин.

Классификация пероральных сахароснижающих средств:

1. Производные сульфонилмочевины

– бутамид, глибенкламид

2. Производные бигуанида

– метформин

3. Повышающие чувствительность тканей к инсулину

– росиглитазон, пиоглитазон

4. Ингибиторы альфа-глюкозидазы

– акарбоза

Сахароснижающая эффективность пероральных препаратов существенно ниже, чем инсулина, но при правильной диете применение этих средств позволяет довольно длительно контролировать уровень глюкозы у больных с СД 2-го типа.

Производные сульфонилмочевины – стимулируют выработку собственного инсулина в поджелудочной железе пациента, подавляют секрецию глюкагона. Интенсивно связываются с белками крови, повышается токсичность при совместном применении с другими подобными препаратами (сердечные гликозиды, фибраты и др.). Могут вызвать гипогликемическую кому.

Производные бигуанида – единственный препарат – Метформин. Повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями, механизм не очень понятен. Часто вызывает диспепсические побочные эффекты.

Глитазоны – повышают чувствительность рецепторов инсулина (PPAR-gamma). Рекомендуются тучным пациентам, не переносящим Метформин. Могут повышать уровень холестерина, триглицеридов.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы – ингибируют этот фермент в кишечнике, что предотвращает деполимеризацию крахмала и гликогена, следовательно, тяжелые углеводы не усваиваются. Нередко – метеоризм, диарея, кишечные колики.

Классификация стероидных гормональных препаратов

1. Гормоны коры надпочечников

- а. Минералокортикоиды
- б. Глюкокортикоиды

2. Половые гормоны

- а. Женские – *эстрогены и гестагены*
- б. Мужские – *андрогены*

3. Анаболические стероиды

Механизм действия всех стероидных гормонов одинаков:

- проникновение в цитоплазму клетки
- связывание со специфическим рецептором
- комплекс лиганд-рецептор проникает в ядро клетки
- связывание с регуляторным центром ДНК в ядре
- транскрипция и синтез информационной РНК
- трансляция и синтез белка на рибосомах
- образовавшийся белок вызывает специфический биологический эффект

Минералокортикоидные гормоны:

- регулируют водно-солевой обмен в организме
- естественным минералокортикоидным гормоном является **альдостерон**
- он задерживает ионы натрия и воду в организме и выводит ионы калия
- при острой или хронической недостаточности функции коры надпочечников заместительную терапию проводят **дезоксикортикостерона ацетатом (ДОКСА)**
- антагонист альдостерона **спиронолактон** используется как калийсберегающий диуретик.

Классификация препаратов ГКС гормонов по назначению:

1. Препараты для системного применения

- а. Короткого действия (до 12 ч) – *гидрокортизон*
- б. Средней длительности (до 24 ч) – *преднизолон*
- с. Длительного действия (до 36 ч) – *дексаметазон*

2. Препараты для местного применения на кожу или слизистые

- *флуокортолон, флуоцинолон*

3. Препараты для ингаляционного применения

- *беклометазон, будесонид*

Физиологические эффекты ГКС:

- торможение синтеза и увеличение распада белков в мышцах, коже, жировой ткани, но не печени и мозге
- стимуляция распада жиров
- стимуляция синтеза глюкозы в печени
- торможение утилизации глюкозы периферическими тканями
- стимуляция синтеза гемоглобина
- потенцирование эффектов катехоламинов
- минералокортикоидные эффекты

В результате этого:

- отрицательный азотистый баланс
- ↑ количества свободных жирных кислот в крови
- ↑ уровня глюкозы в крови
- ↑ числа эритроцитов в крови

Дополнительные эффекты ГКС в фармакодинамических дозах:

- угнетение синтеза медиаторов воспаления
- снижение проницаемости клеточных мембран
- уменьшение миграции лейкоцитов
- угнетение синтеза антител
- угнетение кроветворения

В результате этого:

- противовоспалительный эффект
- противоаллергический эффект
- иммунодепрессивный эффект

Противовоспалительный эффект:

- ГКС стимулируют образование особого белка – **липокортина**, который угнетает фосфолипазу А₂, отвечающая за образование арахидоновой кислоты – источника простагландинов и других медиаторов воспаления
- Применяют при тяжелых и угрожающих жизни воспалительных процессах, коллагенозах, ревматических атаках

Другие показания к применению ГКС:

- Заместительная терапия
- Аллергия, анафилактический шок
- Бронхиальная астма
- Заболевания кожи, слизистых
- Лейкемия, лимфома
- Пересадка органов и тканей

Серьезные побочные эффекты:

- Угнетение надпочечников
- Стероидный диабет
- Язва желудка
- Задержка жидкости, повышение АД
- Неустойчивость к инфекциям
- Остеопороз
- Катаракта и т.д.

Половые гормоны**Женские половые гормоны и их препараты**

1. **Эстрогены:** *эстрон, эстрадиол, этинилэстрадиол, синестрол.*
2. **Гестагены:** *прогестерон, оксипрогестерон, прегнин.*

Применение женских половых гормонов:

- заместительная терапия – первичный гипогонадизм, кастрация
- невынашивание плода, женское бесплодие, нарушение менструальной функции
- постменопаузальная заместительная терапия
- при некоторых опухолях (рак простаты)
- наиболее часто – контрацепция

Классификация гормональных контрацептивов (противозачаточных средств)

1. Комбинированные (эстроген-гестагенные)

- однофазные (*микрогинон*)
- двухфазные (*антеовин*)
- трехфазные (*тризистон, триквилар*)

2. Гестагенные

- таблетки (*микролют, микронор*)
- подкожные импланты (*норплант*)

3. Посткоитальные

- *постинор*
- *мифепристон*

Механизм действия:

● Комбинированные препараты

- запускают механизм отрицательной обратной связи на высвобождение гормонов, что предупреждает овуляцию

● Гестагенные

- утолщают цервикальную слизь, затрудняют проникновение сперматозоидов в матку, нарушают имплантацию яйцеклетки в эндометрии

Гормональные контрацептивы:

- ❖ **Комбинированные трехфазные** – наиболее эффективны. Содержат постоянную дозу эстрогена и трехэтапно (3×7 дней) возрастающую дозу гестагена. Перерыв на менструацию – 7 дней.
- ❖ **Гестагенные таблетки** – принимаются каждый день, без перерыва. Для более возрастных женщин с меньшей сексуальной активностью, склонных к полноте, имеющих противопоказания или не переносящих эстрогены.
- ❖ **Гестагенные импланты** – размером со спичку подкожный имплант обеспечивает эффект до 3–5 лет. При удалении фертильность восстанавливается.
- ❖ **Посткоитальные** – только для экстренной контрацепции (после изнасилований). Используются высокие дозы эстрогенов или антагонисты прогестерона с простагландинами. Создают «гормональную бурю» в организме, не для регулярного применения.

❖ Побочные эффекты:

- **Часто** – тошнота, рвота, отеки, распирание в молочных железах, головная боль, головокружения, депрессия.
- **Редко, но серьезные** – тромбофлебиты, тромбоэмболия, повышение АД, повышенный риск инфаркта миокарда, тромбоз коронарных и церебральных артерий.
- **Но** снижают риск развития рака яичников или эндометрия, данные о раках другой локализации разнятся.
- **Противопоказаны** – больным с тромбозоболическими состояниями, эстрогензависимыми опухолями, заболеваниями печени.
- Стимуляторы активности микросомальных ферментов печени (барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин и др.) повышают метаболизм и могут привести к неэффективности контрацепции.

Лекарственные препараты мужских половых гормонов и их аналогов

Классификация:

1. **Андрогены:** *тестостерон, метилтестостерон*
2. **Антиандрогены:** *ципротерон, финастерид*
3. **Анаболические стероиды:** *нандролон, станозолол*
4. **Мужские контрацептивы:** *госсипол*

Применение андрогенов:

- Заместительная терапия (гипогонадизм, кастрация)
- Гипофизарная недостаточность у мальчиков, карликовость
- Эстрогензависимые опухоли женщин (матки, влагалища)
- Анаболический эффект при травмах, переломах, ранениях, в послеоперационном периоде у мужчин

Проблемы с анаболическими гормонами:

- **У женщин** – маскулинизация, перестройка тела по мужскому типу, нарушение менструаций, бесплодие.
- **У мужчин** – импотенция, нарушение сперматогенеза, бесплодие.
- **У детей** – преждевременное закрытие эпифизов, нарушение развития организма, сексуальная дезориентированность.
- **У всех** – гиперлипидемия, стенокардия, нарушения функции печени, повышенная агрессивность, психозы.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. К ПРЕПАРАТАМ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА ОТНОСИТСЯ:
 - 1) окситоцин
 - 2) десмопрессин
 - 3) гонадотропин хорионический
 - 4) питуитрин
 - 5) адиурекрин
2. ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ МОГУТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ВСЕ ПРЕПАРАТЫ, КРОМЕ:
 - 1) мерказолил
 - 2) альфа-адреномиметики
 - 3) радиоактивный йод
 - 4) бета-адреноблокаторы
 - 5) дийодтирозин
3. К ПРОИЗВОДНЫМ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ ОТНОСИТСЯ:
 - 1) метформин
 - 2) росиглитазон
 - 3) пиоглтазон
 - 4) акарбоза
 - 5) бутамид
4. ПОКАЗАНИЯМИ К ПРИМЕНЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ЯВЛЯЮТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) аллергические реакции
 - 2) бронхиальная астма
 - 3) заболевания кожи
 - 4) остеопороз
 - 5) лейкопения
5. НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМИ ГОРМОНАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ ЯВЛЯЮТСЯ:
 - 1) гестагенные таблетки
 - 2) гестагенные импланты
 - 3) комбинированные трехфазные контрацептивы
 - 4) комбинированные двухфазные контрацептивы
 - 5) подкожные импланты, содержащие гестагены

ЛЕКЦИЯ № 21.

Побочное действие лекарств. Лечение лекарственных отравлений.

Нежелательные эффекты лекарств на организм

Нежелательные эффекты (НЭ) лекарств – любое отрицательное, вредное для организма действие лекарства.

Все лекарства несут риск НЭ, поэтому при их назначении необходимо оценивать как положительные, так и возможные отрицательные последствия их применения.

НЭ лекарств возникают очень часто. В США они:

- являются причиной 5% госпитализаций
- возникают у 20% госпитализированных пациентов
- приводят к гибели 0,5 – 1% госпитализированных пациентов

НЭ лекарств часто скрываются под маской различных заболеваний, поэтому нередко не диагностируются.

Пациента с **наибольшим риском НЭ** лекарств:

- пожилые: недостаточный физиологический резерв и измененные фармакокинетика и фармакодинамика + назначение большого числа лекарств для лечения большого числа заболеваний
- дети раннего возраста, особенно недоношенные
- пациенты с заболеваниями почек и печени

Побочные эффекты:

- возникают при применении **терапевтических доз** лекарства
- являются следствием **недостаточной селективности** действия лекарств на определенную мишень
- практически **неизбежны**
- хорошо известны для лекарств, длительно находящихся на рынке (*описаны в инструкции*)

Токсические эффекты:

- возникают при возникновении **токсических концентраций** лекарства в крови
- **причины:**
 - превышение терапевтической дозы
 - нарушенная функция почек или печени

- истощение
- полипрагмазия (*применение избыточного количества лекарств одновременно*)
- являются следствием токсического действия лекарств на различные клетки и ткани

Группы НЭ лекарств:

- **дозозависимые**, которые связаны с основными фармакологическими эффектами лекарства
- **дозоНЕзависимые**, не связанные с основными фармакологическими эффектами лекарства

Дозозависимые НЭ лекарств:

- встречаются наиболее часто, редко опасны, поскольку **предсказуемы**;
- являются следствием избыточного желаемого фармакологического эффекта (*гипогликемия от инсулина, кровотечение от гепарина*) или наличием параллельного нежелательного действия (*угнетение дыхания от морфина*);
- часто возникают у лекарств с низким терапевтическим индексом:
 - *антикоагулянты*;
 - *аминогликозиды*;
 - *иммунодепрессанты*;
 - *гипогликемические средства*;
 - *антиаритмические средства*;
 - *противоопухолевые средства*.
- **снижаются** или **исчезают** при уменьшении дозы или отмене лекарства.

ДозоНЕзависимые НЭ лекарств:

- **Трудно предсказуемы**, часто носят иммунологическую природу (аллергия).
- Крупные молекулы, *например, инсулин* могут стать антигенами, но большинство лекарств являются низкомолекулярными веществами. Они могут стать **гаптенами** и связываться с белками крови, образуя антигенный комплекс. Он вызывает синтез антител и запускает в последующем аллергическую реакцию.

- Хотя лекарственную аллергию трудно предсказать, она чаще возникает у пациентов с **атопическими заболеваниями** (*астма, экзема*).
- Могут быть **отсрочены** во времени (*мутагенное, тератогенное*).

Мутагенное и карциногенное действия лекарств:

- встречаются очень редко, т.к. производители лекарств очень тщательно исследуют эту потенциальную активность при доклиническом исследовании;
- могут обладать сами **противоопухолевые** средства, а также некоторые **иммунодепрессанты**.

Тератогенное действие:

- нарушение нормального формирования плода при приеме лекарств во время беременности
- беременная женщина должна исключить прием любых лекарств, кроме жизненно необходимых для нее или развивающегося в ней плода
- доказанным тератогенным действием обладают:
 - *варфарин*
 - *карбамазетин*
 - *тетрациклины*
 - *противоопухолевые средства*
- трагедия с препаратом **талидомид**

Трагедия с препаратом талидомид:

- талидомид – транквилизатор, который принимали беременные женщины в некоторых странах Европы в 50 – 60-ые годы XX века
- родилось более 10 тысяч детей с уродствами
- тератогенный эффект талидомида – **фокомелия, амелия**
- в 1991 г. талидомид был вновь разрешен к применению для лечения **лепры, множественной миеломы, болезни Крона** и некоторых **форм рака**

Лечение лекарственных и нелекарственных отравлений

Основные направления лечения больных с отравлениями:

- поддержание жизненно важных систем организма
- скорейшее удаления яда из организма
- снятие симптомов интоксикации
- профилактика серьезных отдаленных последствий отравления

Поддержание жизненно важных систем организма: **ПРАВИЛО «АВС»**

Airways – дыхательные пути

Breathing – дыхание

Circulation – циркуляция крови

Снижение всасывания яда:

- **Рвота**
 - используется только у пациентов в сознании, предпочитают у детей, т.к. им трудно проводить промывание желудка
- **Промывание желудка (лаваж)**
 - Более эффективно, чем рвота и единственный вариант у больных без сознания. Рвота и промывание желудка противопоказано при отравлении сильными кислотами или щелочами
- **Активированный уголь, белая глина**
 - могут адсорбировать на себе некоторые токсины, яды, лекарства, но бесполезны при отравлении кислотами и щелочами, органическими растворителями

Стимуляция выведения яда:

- **Солевые слабительные**
 - Сульфат магния или натрия могут вызывать дефекацию через 2 – 4 часа. Вместе с повторной рвотой, промыванием желудка они способны удалить невсосавшийся яд из кишечника
- **Форсированный диурез**
 - Петлевыми диуретиками с водной нагрузкой не рекомендуется в настоящее время из-за перегрузки сосудистой системы большим объемом жидкости
- **Гемодиализ, гемосорбция**
 - Являются инвазивными методами, требующими канюлирования артерии и вены и налаживания экстракорпоральной циркуляции

Некоторые клинически важные примеры лекарственных отравлений

Парацетамол:

- Может вызвать губительный гепатоцеллюлярный некроз при приеме 150 – 200 мг/кг детьми или более 7 г сразу взрослыми.
- Обычно, парацетамол метаболизируется в печени путем **конъюгации**. В больших дозах происходит **насыщение** этого процесса и парацетамол начинает **окисляться** с образованием очень **токсичного метаболита**. Этот метаболит **нейтрализуется глутатионом**, но большие дозы препарата **истощают** запасы глутатиона и начинается **стремительный некроз** печени.
- **Ацетилцистеин** (в/в или перорально) является жизнеспасующим антидотом, если используется в течение 8 часов от начала отравления, так как повышает синтез глутатиона в печени.

Антихолинэстеразные средства:

- Являются потенциальными **боевыми отравляющими веществами** (*зарин, зоман и проч.*).
- Обычно отравление происходит бытовыми **инсектицидами** (*карбофос и проч.*) или сельскохозяйственными **пестицидами**.
- Симптомы очень специфичны – вначале **стимуляция М-холинорецепторов** (*рвота, понос, миоз, бронхоспазм, гиперсаливация, обильный пот, брадикардия*), затем **присоединение** симптомов **стимуляции Н-холинорецепторов** (*повышение АД, судороги*) и **ЦНС** (*начальный психоз сменяется глубокой комой*).
- **Атропин** является антидотом выбора, вводится в/в до тех пор, пока не возникнет **тахикардия** и **мидриаз**.
- Реактиваторы **холинэстеразы** (*дипироксим и проч.*) эффективны только при применении в **первые 2 – 4 часа** от начала отравления.

М-холиноблокаторы:

- Отравления самими М-холиноблокаторами (*атропин и проч.*) бывают очень редко из-за строго учета этих препаратов.
- Однако многие лекарственные средства имеют М-холиноблокирующий компонент своего действия (*трициклические антидепрессанты, антигистаминные, нейролептики*).
- М-холиноблокаторы содержатся в *красавке, белене, дурмане и проч.*, поэтому отравления могут быть у детей при **поедании плодов** этих растений.

- Симптомы **специфичны и ясные** – *сухость во рту, сухая кожа, мидриаз, фотофобия, запор, задержка мочи, тахикардия, повышение АД, психоз.*
- Антидота **нет**. Лечение в основном поддерживающее. Антихолинэстеразные средства (**физостигмин**) малоэффективны, но могут **уменьшить** явления психоза.

Бета-адреноблокаторы:

- **Неселективные** бета-блокаторы (пропранолол) особенно опасны, но следует помнить, что и **кардиоселективные бета1-блокаторы** теряют свою селективность в **высоких** дозах.
- **Симптомы** – *нарастающая брадикардия и гипотензия, с последующим судорогами и АВ-блокадой.*
- Эффективных антидотов **нет**. Атропин и бета-миметики обычно малоэффективны.
- **Глюкагон** внутривенно может помочь нормализовать пульс и давление вследствие повышения внутриклеточного цАМФ.

Сердечные гликозиды:

- Отравление обычно происходит у пациентов со **сниженной элиминацией** препарата вследствие **почечной** или **печеночной** недостаточности, или при комбинации с **тиазидными диуретиками**.
- Рвота центрального происхождения является обычно ранним симптомом, после чего возникают *аритмия, АВ-блокада, сердечная недостаточность, нарушения зрения, психоз.*
- Имеются несколько **антидотов**:
 - **атропин** и **лидокаин** – являются антиаритмиками выбора
 - препараты **калия**
 - **унитиол** – донор сульфгидрильных групп
 - хелаторы ионов кальция – **ЭДТА** и **цитрат натрия**

Алкоголь и другие средства, угнетающие ЦНС:

- Алкоголь является наиболее частой причиной **нелекарственных** отравлений, симптомы **схожи** при отравлении *опиоидами, снотворными и транквилизаторами.*
- **Симптомы** – *пациент пьян (эйфория и/или психоз) либо сильно пьян (кома).*
- Терапия в основном поддерживающая, главное – **предупредить обструкцию воздухоносных путей.**
- У алкоголя и барбитуратов **нет специфических антидотов.**
- **Флумазенил** является антидотом бензодиазепинов, **налоксон** – опиоидов.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТ ДОЗОЗАВИСИМЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ, КРОМЕ:
 - 1) предсказуемы
 - 2) аллергия является примером таких эффектов
 - 3) снижаются или исчезают при уменьшении дозы или отмене лекарства
 - 4) например, кровотечения при применении антикоагулянтов
 - 5) например, коллапс при применении альфа-адреноблокаторов
2. ТЕРАТОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ ОБЛАДАЮТ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) карбамазепин
 - 2) тетрациклины
 - 3) противоопухолевые средства
 - 4) варфарин
 - 5) лидокаин
3. ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВСАСЫВАНИЯ ЯДА ИЗ ЖКТ ИСПОЛЬЗУЮТ:
 - 1) форсированный диурез
 - 2) калийсберегающие диуретики
 - 3) промывание желудка
 - 4) гемодиализ
 - 5) гемосорбция
4. АНТИДОТОМ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ПАРАЦЕТАМОЛА ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) тиамин
 - 2) гидрокарбонат натрия
 - 3) ЭДТА
 - 4) ацетилцистеин
 - 5) пеницилламин
5. СИМПТОМАМИ ОТРАВЛЕНИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРАМИ ЯВЛЯЕТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
 - 1) мидриаз
 - 2) запор
 - 3) сухость во рту
 - 4) задержка мочи
 - 5) брадикардия

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

№ лекции	№ вопроса				
	1	2	3	4	5
1	4	3	2	4	4
2	3	3	5	2	1
3	1	3	4	5	5
4	2	3	3	4	5
5	1	4	2	3	5
6	4	3	1	4	4
7	3	2	1	5	4
8	5	4	3	4	5
9	4	2	4	1	4
10	4	5	1	4	1
11	4	1	2	3	3
12	5	2	5	2	2
13	2	3	5	3	1
14	2	4	3	3	3
15	3	5	4	1	5
16	3	4	3	5	3
17	4	5	4	1	3
18	2	3	4	2	4
19	1	3	4	2	1
20	3	2	5	4	3
21	2	5	3	4	5

Перечень обязательной литературы

1. Фармакология : учебник для студентов мед. вузов / Д. А. Харкевич. – Изд. 13-е, испр., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 760 с.
2. Харкевич Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. – 11-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 760 с. – ISBN 978-5-9704-3412-3. – Текст : электронный // URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970434123.html> (дата обращения : 10.11.2021). – Режим доступа : по подписке.

Перечень дополнительной литературы

1. Аляутдин Р. Н. Фармакология. Ultra light / Р. Н. Аляутдин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 592 с. – ISBN 978-5-9704-3835-0. – Текст : электронный // URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970438350.html> (дата обращения : 10.11.2021). – Режим доступа : по подписке.
2. Фармакология : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1104 с.

Учебное пособие

ОЧЕРКИ ЛЕКЦИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ

Составитель – Хабилов Ринат Альбертович
Под редакцией профессора Зиганшина Айрата Усмановича

Корректор: Волкова Ю.Н.