Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Дмитриев Николай Николаевич
Должность: Ректор
Дата подписания: 09.06.2026 08:09:14
Уникальный программный ключ:
f7c6227919e4cdbfb4d7b082991f853b37ca8d

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени А.А. ЕЖЕВСКОГО

Колледж автомобильного транспорта и агротехнологий

ВЕТЕРИНАРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебно-методическое пособие по дисциплине «Ветеринарная фармакология» для студентов колледжа автомобильного транспорта и агротехнологий очной формы обучения по специальности 36.02.01 Ветеринария

Молодежный 2022

УДК 619

Рассмотрено на заседании предметно-цикловой комиссии социально-экономических и естественнонаучных дисциплин протокол № 6/2 от «25» февраля 2022 г.

Председатель ПЦК И.В. Юдина

Составители:

кандидат ветеринарных наук, Дашко Д.В.,

кандидат ветеринарных наук, Балыбердин Б.Н.,

кандидат ветеринарных наук, Мельцов И.В.

Рецензент:

профессор кафедры анатомии, физиологии и микробиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный аграрный университет имени А.А. Ежевского», доктор ветеринарных наук Ильина О.П.

зав. отделом диагностики паразитарных и бактериальных болезней ФГБУ «Иркутская межобластная ветеринарная лаборатория». кандидат ветеринарных наук Плиска А.А.

Дашко Д.В. Учебно-методическое пособие по дисциплине «Ветеринарная фармакология» для студентов колледжа автомобильного транспорта и агротехнологий очной формы обучения по специальности 36.02.01 Ветеринария /Д.В. Дашко, Б.Н. Балыбердин, И.В. Мельцов. – Молодежный: Изд-во Иркутского ГАУ, 2022. - 353 с.

© Дашко Д.В., Балыбердин Б.Н., Мельцов И.В., 2022.

© Издательство ФГБОУ ВО Иркутский ГАУ, 2022.

ВВЕДЕНИЕ
РАЗДЕЛ 1. ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА…… 9
РАЗДЕЛ 2. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
Глава 2.1 Вопросы фармакокинетики…… 17
Пути введения лекарственных средств…… 17
Всасывание лекарственного вещества…….. 19
Распределение лекарственных веществ в организме, депонирование…….. 19
Метаболизм лекарственных веществ……. 20
Выделение лекарственных веществ из организма (экскреция)…… 21
Глава 2.2 Вопросы фармакодинамики…… 23
Механизм действия лекарственных средств…….. 23
Виды действия лекарственных средств…….. 25
Условия, влияющие на действие лекарственных средств……. 27
Изменение действия лекарственных средств при повторных введениях….. 30
Комбинированное действие лекарственных средств…… 30
Несовместимость лекарственных веществ…… 31
РАЗДЕЛ 3. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ……..…… 34
Глава 3.1 Средства, действующие в области афферентных (чувствительных) нервов…… 34
3.1.1 Местноанестезирующие средства…….. 34
3.1.2 Вяжущие средства…… 37
3.1.3 Обволакивающие средства…..…… 38
3.1.4 Адсорбирующие средства……. 38
3.1.5 Раздражающие средства…… 39
Глава 3.2 Средства, влияющие на эфферентную иннервацию…… 43
3.2.1 Средства, действующие в области холинергических синапсов (холинергические средства)…… 46
Холиностимулирующие средства…….. 47
М-холиномиметики……. 47
Н-холиномиметики……. 48
М,Н-холиномиметики…… 49
Антихолинэстерзные средства…….. 49
Холиноблокирующие средства…… 50
М-холиноблокаторы…….. 51
Н-холиноблокаторы…….. 53
Ганглиоблокаторы……. 53
Миорелаксанты(кураreподобные средства)…… 54
М,Н-холиноблокаторы…….. 55
3.2.2 Средства, действующие в области адренергических синапсов (адренергические средства)……. 57
Адреномиметические средства..……. 59
Альфа-адреномиметики……..…… 59
Бета-адреномиметики…..…..…… 60
Альфа, бета-адреномиметики…..……. 61
Антиадренергические(адреноблокирующие средства)……. 63
Альфа-адреноблокаторы…..…….. 64
Бета-адреноблокаторы..…..…… 65
Альфа,бета-адреноблокаторы…..……. 67
Симпатолитики…… 67
Глава 3.3 Лекарственные средства, влияющие на ЦНС…… 71
3.3.1 Лекарственные средства, угнетающие ЦНС……. 71
Средства для наркоза……... 71

Спирт этиловый……. 74
Снотворные средства…..... 77
Противоэпилептические средства……. 82
Противопаркинсонические средства…… 84
Наркотические (опиоидные анальгетики)…….. 88
Ненаркотические (неопиоидные) анальгетики……. 91
Психотропные средства…… 96
Нейролептики…… 96
Нормотимические средства …… 98
Транквилизаторы (анксиолитики)…….. 99
Седативные средства…… 101
3.3.2 Лекарственные средства, возбуждающие ЦНС…… 104
Антидепрессанты……. 104
Психостимуляторы…… 106
Ноотропные средства…..... 107
Общетонизирующие средства……. 108
Аналептики («оживляющие» средства)…… 109
Глава 3.4 Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем……..……. 112
3.4.1 Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания..…. 112
Стимуляторы дыхания…… 112
Противокашлевые средства…… 114
Отхаркивающие и муколитические средства……... 115
Средства, применяемые при бронхообструктивном синдроме…….. 119
Средства, применяемые при отеке легких…… 122
3.4.2. Мочегонные средства…… 124
3.4.3.Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему 130
Антигипертензивные средства…….. 130
Средства, уменьшающие объем циркуляции крови…… 132
Средства, угнетающие периферическую симпатическую иннервацию сосудов…….. 132
Средства, ослабляющие преимущественно центральную симпатическую иннервацию сосудов…… 134
Средства, влияющие на активность ренин-ангиотензиновой системы 135
Средства, расслабляющие гладкую мускулатуру сосудов…… 136
Лекарственные средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения 142
Антиангинальные средства…… 142
Средства, применяемые при инфаркте миокарда……. 147
Антиаритмические средства……. 150
Противоаритмические средства, применяемые при тахиаритмиях…… 150
Противоаритмические средства, применяемые при брадикардии……. 153
Средства, применяемые при сердечной недостаточности…….. 155
Сердечные гликозиды…… 156
Гиполипидемические (антиатеросклеротические) средства…… 160
Средства, улучшающие мозговое кровообращение……. 163
3.4.4 Лекарственные средства, влияющие на систему крови…….. 167
Средства, влияющие на кроветворение……. 167
Средства, влияющие на систему свертывания крови и фибринолиз…….. 171
Плазмозамещающие растворы……. 179
3.4.5 Лекарственные средства, влияющие на органы пищеварения…… 182
Средства, влияющие на аппетит……. 182
Средства, применяемые при нарушении секреторной функции желудка…….. 183
Средства, применяемые при пониженной секреции желез желудка……... 184

Средства, применяемые при повышенной секреции желез желудка…….. 185
Средства, применяемые при язвенной болезни желудка…… 189
Средства, применяемые при нарушении секреторной функции поджелудочной железы…….. 193
Средства, влияющие на процессы желчеобразования и желчевыделения…… 194
Гепатопротекторы…… 195
Средства, регулирующие моторную функцию ЖКТ…… 196
Слабительные средства..…… 196
Антидиарейные средства…… 198
Рвотные и противорвотные средства…… 198
3.4.6 Лекарственные средства, влияющие на миометрий (маточные средства) 202
Средства, усиливающие ритмические сокращения матки (токомиметические средства)…….. 202
Средства, усиливающие тонические сокращения миометрия (утеротонические средства)…… 203
Средства, расслабляющие мускулатуру матки……... 204
Глава 3.5 Лекарственные средства, регулирующие процесс обмена веществ….. 206
3.5.1 Гормональные лекарственные средства……. 206
Лекарственные средства гормонов гипофиза……. 206
Лекарственные средства гормонов щитовидной железы……. 208
Лекарственные средства гормонов паращитовидных желез…… 210
Гормональные лекарственные средства поджелудочной железы и пероральные противодиабетические средства…… 211
Гормональные лекарственные средства коры надпочечников…… 217
Лекарственные средства половых гормонов…… 221
Комбинированные оральные контрацептивы…….. 223
Лекарственные средства гормонов мужских половых желез…… 223
Анаболические стероиды…….. 224
3.5.2 Витаминные лекарственные средства…….. 228
Жирорастворимые витамины……. 229
Водорастворимые витамины…….. 231
Поливитаминные лекарственные средства…….. 236
3.5.3 Средства неспецифической стимулирующей терапии…… 240
Биогенные стимуляторы…….. 240
Глава 3.6 Противовоспалительные средства…… 243
Глава 3.7 Лекарственные средства, влияющие на иммунные процессы…… 249
Средства, для лечения гипериммунных состояний……. 250
Противоаллергические средства……..250
Средства, применяемые при гипоиммунных состояниях…….259
Глава 3.8 Противомикробные и противопаразитарные средства…….264
3.9.1 Антисептические и дезинфицирующие средства……..264
3.9.2 Химиотерапевтические средства…….273
Антибиотики…… 277
Бета-лактамные антибиотики…… 278
Пенициллины…… 278
Цефалоспорины…….. 281
Карбапенемы……283
Монобактамы……284
Тетрациклины…… 284
Левомицетины (хлорамфениколы)…… 285
Аминогликозиды…… 286
Макролиды и азалиды……..…….. 288
Полимиксины…...…….. 290
Линкозамиды …… 290

Гликопептиды …… 291
Оксазолидиноны..…… 291
Антибиотики разных групп……. 292
Комбинированное применение антибиотиков. Осложнения при лечении антибиотиками……292
Синтетические противомикробные средства……..299
Сульфаниламидные лекарственные средства…… 299
Производные нитрофурана…….. 302
Производные нитроимидазола…… 303
Хинолоны …… 304
3.9.3 Противотуберкулезные средства…… 309
3.9.4 Противопротозойные…… 312
Средства для лечения амебиаза…… 313
Средства, применяемые для лечения лямблиоза…… 314
Средства, применяемые для лечения трихомоноза…… 314
3.9.5 Противогрибковые средства…… 316
3.9.6 Противовирусные средства…… 320
3.9.7 Противоглистные средства…… 325
3.9.8 Противобластомные средства…… 328
Список литературы

ВВЕДЕНИЕ

Предмет и задачи фармакологии

Фармакология – наука о лекарственных средствах, о взаимодействии лекарственных веществ с организмом человека и о путях изыскания новых ЛС (греч. Pharmacon – лекарство, logos – учение).

Фармакология, используя достижения биологии, физиологии, фармации, химии и других наук, помогает решать проблемы профилактики и лечения заболеваний. Сегодня невозможно представить лечение любого заболевания без применения ЛС. Фармакология изучает лекарства в различных направлениях.

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

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

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

Фармакология состоит из двух разделов: общей фармакологии и частной фармакологии. Общая фармакология изучает общие закономерности действия лекарственного вещества на организм. Этот раздел в свою очередь подразделяется на фармакокинетику и фармакодинамику.

Фармакокинетика изучает процессы введения ЛС в организм, всасывания, распределения в органах и тканях, превращения в организме и выделения.

Задачей *фармакодинамики* является изучение локализации, механизмов действия ЛС, а также изменения в деятельности органов и систем организма под влиянием лекарственного вещества, т.е. фармакологические эффекты.

Частная фармакология изучает фармакокинетику и фармакодинамику конкретных ЛС и фармакологических групп ЛС.

В системе медицинского и фармацевтического образования фармакология занимает особое место, являясь связующим звеном между медико-биологическими (анатомия, физиология, биология) и специальными дисциплинами. Это одна из базовых дисциплин, которая позволяет составить наиболее полное представление о лекарственном средстве, определить зависимость между химическим строением и действием ЛС на организм.

Важной задачей фармакологии является *изыскание новых ЛС* для предупреждения и лечения заболеваний человека. Изыскиваются

лекарственные вещества с новыми свойствами, а также вещества с известными свойствами, но более активные и менее токсичные по сравнению с уже существующими.

Источниками получения ЛС являются растения, животные, микроорганизмы, кровь, синтетические вещества.

Основными направлениями создания новых ЛС являются:

1.химический синтез (около 70% всех лекарственных средств);

2.получение ЛС из лекарственного сырья - растительного, животного, минералов, продуктов жизнедеятельности грибов и микроорганизмов;

3.биотехнология (клеточная и генная инженерия).

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

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

Клиническое изучение нового ЛС проводится обычно в крупных клиниках с применением объективных методов регистрации фармакологических эффектов. Цель клинического испытания – оценить терапевтическую или профилактическую эффективность и переносимость нового фармакологического средства, установление наиболее рациональных доз и схем его применения, а также сравнительная характеристика с уже существующими лекарственными средствами.

Этапы исследования ЛС

Этапы исследования	**Описание исследования**	**Цель**
Доклинические научные исследования	Тестирование новых открытых веществ на моделях животных	Оценка токсичности ЛС на животных.
Клинические исследования		
Фаза 1	Первые испытания ЛС на здоровых добровольцах	Установить переносимость, фармакокинетический и фармакодинамический профиль ЛС
Фаза 2	Первые испытания ЛС на группах пациентов (<100чел.) с заболеванием, для лечения которого	Установить эффективность и безопасность ЛС. Определить

	предполагается его использовать	терапевтическую дозу
Фаза 3	Крупномасштабные КИ на больших группах (>1000 чел.) пациентов с различной сопутствующей патологией	Получение данных об эффективности и безопасности ЛС с целью оценки показателя «польза/риск»
Фаза 4	КИ, проводимые после регистрации ЛС в течение 10 лет	Выявление отличий нового ЛС от других используемых такой же группы, сравнение эффективности по отношению к аналогичным ЛС и методам лечения

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

Важным элементом клинического исследования является соблюдение этических принципов. Необходимо согласие пациентов на испытание нового ЛС. Нельзя проводить испытание на детях, беременных женщинах, больных психическими заболеваниями.

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

Клинические исследования новых ЛС предполагает соблюдение этических принципов. Необходимо добровольное согласие в письменной форме пациентов на участие в определенной программе изучения нового ЛС. Нельзя проводить испытания на детях, на беременных, на больных психическими заболеваниями. Применение «плацебо» исключено, если заболевание угрожает жизни больного. Для решения этих задач существуют специальные этические комитеты, которые рассматривают различные аспекты при проведении испытаний новых ЛС.

Краткий исторический очерк развития фармакологии

Учение о лекарствах является одной из самых древних медицинских дисциплин. Первыми средствами лечения болезней были растения. В Древней Греции Гиппократ (III век до н.э.) использовал для лечения заболеваний различные лекарственные растения. При этом он рекомендовал

пользоваться целыми необработанными растениями. Позднее во II в до н.э. римский врач К.Гален пришел к выводу, что в лекарственных растениях содержатся действующие вещества, которые нужно отделить от балластных веществ. С этого времени стали применяться извлечения из лекарственных растений.

Большое количество лекарственных растений упоминается в сочинении крупнейшего таджикского медика эпохи Средневековья Абу Ибн Сины (Авиценны) «Канон врачебной науки», жившего в XI веке.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Контрольные вопросы

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

Раздел 1

ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА

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

Твердые лекарственные формы

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

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

Rp. Streptocidi subtilissimi 10,0
D. S. Наносить на пораженный участок кожи

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

Rp. Sulfadimezini 1,0
D.t. d. № 20
S. По 1 порошку через каждые 4 часа

В случае выписывания сложных порошков в рецепте указывают M. f. pulvis.

Rp. Dimedroli 0,015
Sacchari 0,2
M. f. pulvis
D.t. d. № 20
S. По 1 порошку 3 раза в день

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

Часто порошки заключают в **капсулы:**

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

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

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

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

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

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

Существуют таблетки сложного состава, имеющие специальное патентованное название: «Цитрамон», «Бесалол» и др. При выписывании их указывают название лекарственной формы – (Tabulettas – вин.п. мн. ч.), название таблеток и их количество.

Rp.:Tabulettas (Tab.) «Citramonum» № 20
D.S. По1таблетке при головной боли

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

Драже получают путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на гранулы. Существует только одна форма прописи драже. Пропись начинается с указания лекарственной формы (Dragee – вин.п. ед.ч.), затем следует название лекарственного вещества, его разовая доза, обозначение количества драже и сигнатура.

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

Жидкие лекарственные формы

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

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

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

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

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

Rp. Solutionis (Sol.) Furacilini 0,02% - 500 ml
D.S. Для полоскания горла
#
Rp. Solutionis (Sol.) Furacilini 1:5000 - 500 ml

D.S. Для полоскания горла

#

Rp. Solutionis (Sol.) Furacilini 0,1 - 500 ml

D.S. Для полоскания горла

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

Rp. Solutionis (Sol.) Iodi spirituosae 5% - 10 ml

D.S. Для обработки краев ран

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

Rp. Infusi herbae Leonuri ex 10,0 – 200 ml

D.S. По 2 столовых ложки 3 раза в сутки

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

Rp. Tincturae Absinthii 25 ml

D.S. По 15 капель за 30 минут до еды

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

Все экстракты официнальны. При выписывании экстрактов ни вид лекарственного сырья, ни концентрация в рецепте не указывают, но обязательно указание о характере экстракта.

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

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

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

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

Rp. Adonisidi 15 ml
D.S. По 15 капель 3 раза в день

Микстуры (Mixturae) являются недозированной лекарственной формой. Они содержат 3 и более ингредиентов. Их получают при растворении или смешивании в различных жидких основах несколько твердых веществ или при смешивании нескольких жидкостей. Назначают чаще всего внутрь.

Их выписывают развернутым способом с указанием всех ингредиентов.

Rp. Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0 – 180 ml
Natrii bromidi 6,0
Codeini phosphatis 0,2
M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

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

Rp. Vincristini 0,005
D.t.d. № 10 in ampullis
S. Содержимое ампулы растворить в 5мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводить в вену 1 раз в неделю.

При выписывании в ампулах растворов, суспензий вначале указывают лекарственную форму Solutionis, Suspensionis, затем – название лекарственного вещества, характер раствора (если это необходимо),

концентрацию раствора или суспензии в процентах и количество. Затем следует D.t.d. № … in ampullis и сигнатура.

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

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

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

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

Мягкие лекарственные формы

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

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

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

В сокращенной форме прописи концентрацию действующего вещества указывают в процентах.

Rp. Unguenti (Ung.) Zinci oxydi 5% - 50,0
D.S. Смазывать пораженные участки тела

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

Rp. Unguenti (Ung.) «Neoderm» 20,0
D.S. Смазывать пораженные участки тела

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

Rp. Suppositorium (Supp.) cum Novocaino 0,1
D.t.d. № 10
S. По 1 суппозиторию в прямую кишку на ночь

В некоторых случаях официнальным суппозиториям сложного состава дается коммерческое название. При выписывании таких суппозиториев пропись ограничивается указанием лекарственной формы в вин.п. мн.ч. (Suppositoria), названия и числа суппозиториев. Дозы лекарственных веществ в рецепте не приводят.

Rp. Suppositorium (Supp.) «Anaesthesolum» № 10
D. S. По 1 суппозиторию в прямую кишку на ночь

Относительно редко ректальные и вагинальные суппозитории готовят в аптеках по магистральным прописям. Такие суппозитории выписывают в рецептах в развернутой форме, с перечислением всех ингредиентов и их доз. Доза веществ, входящих в состав суппозиториев, указывается из расчета на один суппозиторий. В рецепте количество основы можно не указывать. В таком случае вместо количества формообразующего вещества следует писать q.s.(quantum satis). Затем обязательной в прописи является строчка M. f. suppositorium…, после чего следует D.t.d. №… и сигнатура.

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

Паста (Pasta) – разновидность мази с содержанием порошкообразных веществ не менее 25%. Пасты относятся к числу недозированных лекарственных форм, поэтому их выписывают общим количеством. Магистральные пасты выписывают только в развернутой форме с указанием

всех ингредиентов и их количеств. Рецепт заканчивается предписанием M. f. pasta.

Rp. Dermatoli 10,0
Amyli
Zinci oxydi aa 5,0
Vaselini ad 50,0
M. f. pasta
D.S. Наносить на пораженные участки кожи

Другие лекарственные формы

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

Выписывают аэрозоли в сокращенной форме.

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

В современной медицине ЛС применяются преимущественно в виде готовых лекарственных форм. Врач не лишен прав выписывать рецепты для экстемпорального изготовления лакрственных форм в аптеке. Однако выпускаемые фармацевтическими предприятиями в больших количествах и в широком ассортименте готовые лекарственные формы значительно более удобны для отпуска и применения. Как правило, готовые лекарственные формы имеют значительно больший срок годности, чем аналогичные ЛС, изготовляемые ex tempore.

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

Контрольные вопросы

1. Правила прописывания твердых лекарственных форм: порошков, таблеток, капсул

2. Правила прописывания жидких лекарственных форм: растворов, экстрактов, микстур, настоев и отваров, ЛС для инъекций.

3. Правила прописывания мягких лекарственных форм: мазей, паст, суппозиториев, линиментов.

Раздел 2

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Общая фармакология изучает общие закономерности действия ЛС.

Глава 2.1 Вопросы фармакокинетики

Фармакокинетика (от.греч. pharmacon – лекарство, kineo – двигать) – раздел фармакологии о введении ЛС, их всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении веществ.

Пути введения ЛС

От того, каким путем вводится ЛС в организм, зависит:
- скорость всасывания и наступления эффекта;
- выраженность эффекта;
- продолжительность действия.

Все пути введения делятся на 2 группы:
*энтеральны*е (греч.enteron – кишка) – через пищеварительный тракт;
*парентеральны*е (para – около) – минуя пищеварительный тракт.
К энтеральным путям введения относятся:
- внутрь, через рот (лат.- per os) – пероральный;
- под язык (лат. sub lingua) – сублингвальный;

- через прямую кишку (греч. rectum) – ректальный;

- буккальный и др.

Пероральный путь – наиболее распространенный, удобный и простой способ, не требующий стерилизации (за искл. новорожденных), специального медицинского персонала и технического оснащения. Таким путем можно вводить большинство ЛС (жидкие и твердые лекарственные формы). Однако при этом действие лекарственного вещества развивается только через определенный промежуток времени – 20-30 минут, достигнув кровяного русла. Лекарство подвергается обработке пищеварительными соками, при этом может частично разрушаться. Всасывание происходит в основном в тонком кишечнике, через систему воротной вены ЛС попадает в печень (в печени возможна его инактивация) и затем в общий кровоток. В результате активность ЛС снижается в несколько раз. А если ЛС назначено после еды, то в кишечник и в кровь оно попадает спустя более значительное время. Поэтому для оказания экстренной помощи, этот путь введения непригоден. Некоторые лекарственные вещества, принятые внутрь, полностью разрушаются в желудочно-кишечном тракте (адреналин, инсулин и др.)

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

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

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

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

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

В подкожную жировую ткань вводят обычно изотонические водные или масляные растворы. Нежелательно вводить суспензии во избежание

инфильтратов, нельзя вводить раздражающие и гипертонические растворы во избежание некрозов ткани. Этот инъекционный путь введения наиболее болезненный, т.к. в поверхностных тканях большое количество нервных окончаний. Эффект развивается через 5-15 минут.

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

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

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

Субарахноидальный путь используется в случаях плохой проницаемости веществ через гематоэнцефалический барьер (некоторые антибиотики для лечения менингита), а также некоторые местные анестетики. Лекарство вводится под оболочку спинного мозга.

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

Существуют и другие парентеральные пути введения.

Всасывание лекарственного вещества

Всасывание (от лат. absorbeo – всасываю) (абсорбция) есть преодоление барьеров, разделяющих место введения лекарства и кровяное русло. Полнота всасывания зависит от разных факторов: лекарственной формы, степени измельченности, pH среды, активности ферментов, растворимости, наличия пищи в пищеварительном тракте и др. Проникновение в кровь является обязательным условием успешной фармакотерапии для большинства ЛС резорбтивного действия.

Для каждого лекарственного вещества определяется специальный показатель – биодоступность. Она выражается в процентах и характеризует скорость и степень всасывания ЛС с места введения в

системный кровоток и накопление в крови в терапевтической концентрации. Определение биодоступности – обязательный процесс при разработке и испытаниях новых ЛС. На биодоступность влияют количество лекарственного вещества, вывобождающегося из таблетки, разрушение веществ в желудочно-кишечном тракте, нарушение всасывания за счет высокой перистальтики, связывание лекарственных веществ с различными сорбентами, в результате чего они перестают всасываться.

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

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

Распределение лекарственных веществ в организме, депонирование

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

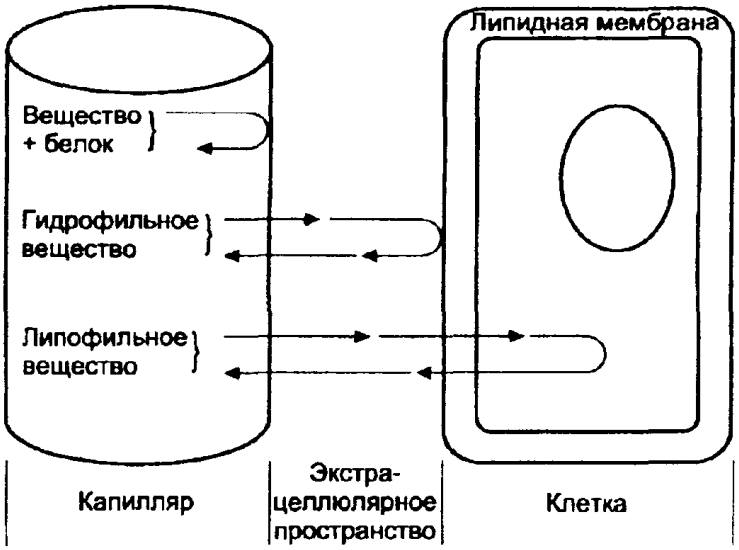


Рис.1 Зависимость распределения лекарственного вещества от физико-химических свойств

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

В процессе распределения в организме часть лекарственного вещества может накапливаться (депонироваться) в органах и тканях. Многие вещества соединяются с белками плазмы крови. В таком состоянии они неактивны и плохо проникают в другие органы и ткани. Но из этих связей или «депо» постепенно высвобождается часть активного лекарственного вещества, которое оказывает фармакологическое действие. Это обеспечивает пролонгирование действия ЛС.

Метаболизм лекарственных веществ

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

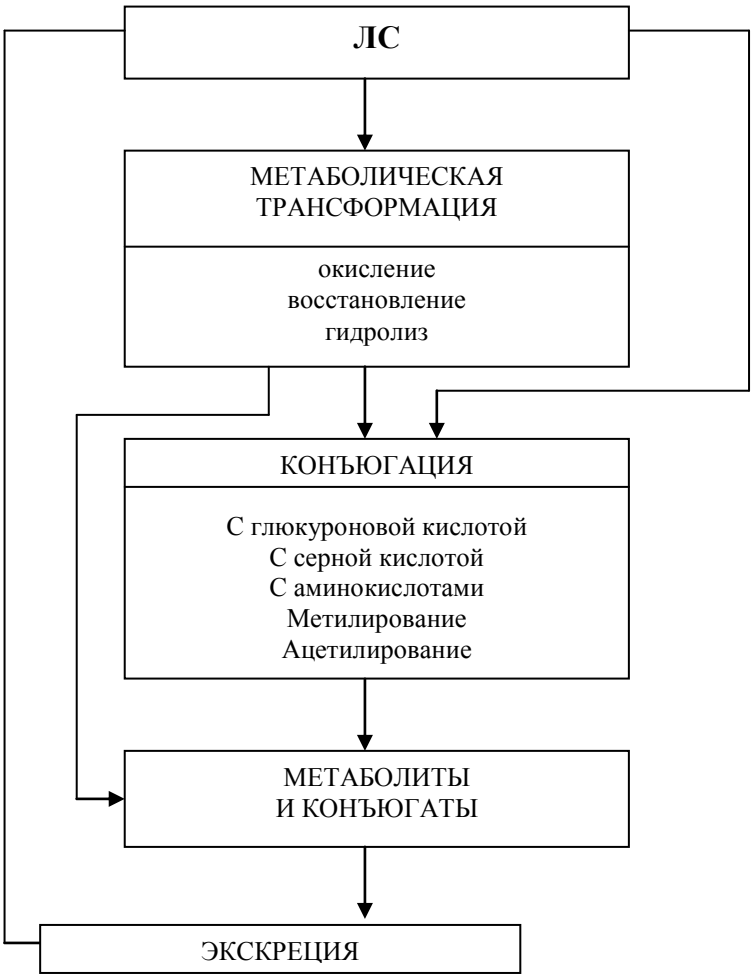


Рис. 2 Пути биотрансформации ЛС в организме

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

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

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

Выделение лекарственных веществ из организма (экскреция)

Лекарственные вещества через определенное время выводятся из организма в неизмененном виде или в виде метаболитов. Гидрофильные (растворимые в воде) вещества выделяются почками. Таким способом выделяется большинство ЛС. Поэтому при отравлении для ускорения удаления яда из организма вводят диуретики (Рис.3).

Многие липофильные (растворимые в жирах) лекарственные вещества и их метаболиты выводятся через печень в составе желчи, поступающей в кишечник. Выделившиеся в кишечник с желчью ЛС и их метаболиты могут выделиться с калом, всосаться обратно в кровь или подвергаться метаболизму ферментами желчи, кишечника. Таким образом, лекарственное средство долго задерживается в организме. Этот циклический процесс носит название кишечно-печеночной циркуляции (энтерогепатический кумуляции) – дигитоксин, дифенин. Это необходимо учитывать при назначении ЛС, обладающих токсическим действием на печень и больным с заболеванием печени.

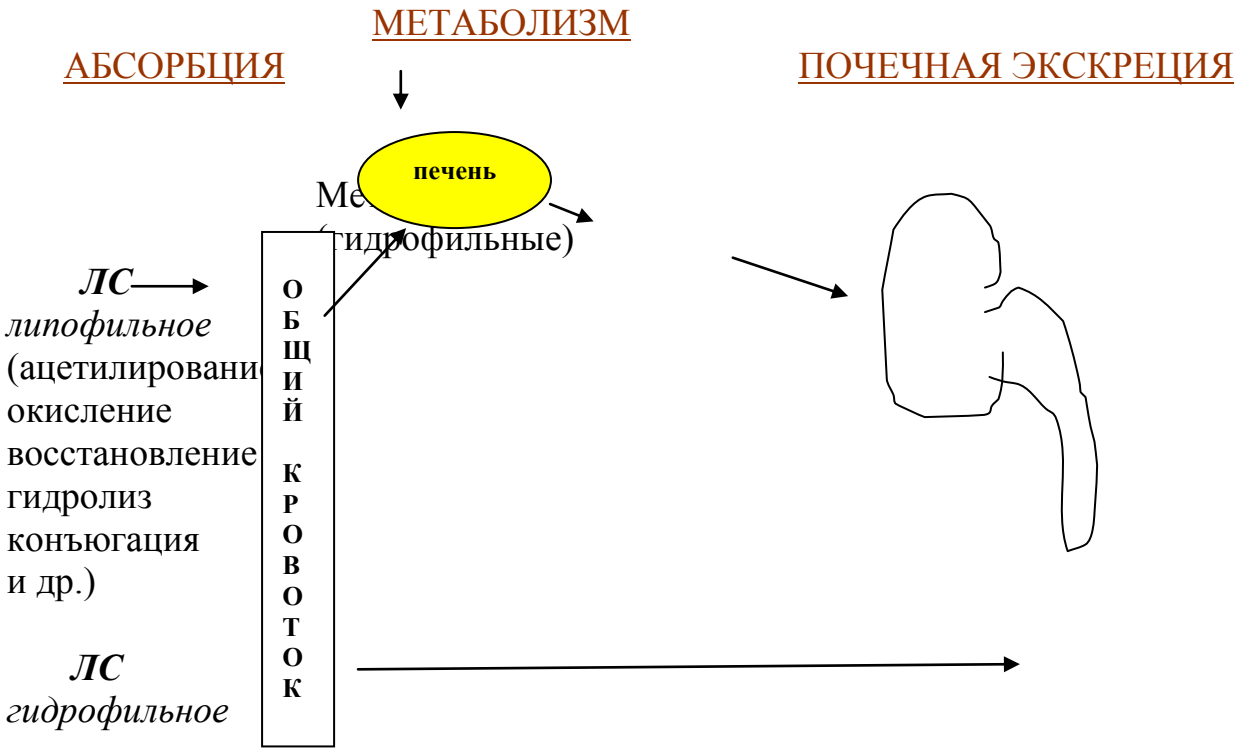


Рис. 3 Всасывание, метаболизм и выведение ЛС

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

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

Константа скорости экскреции – скорость выведения ЛС с мочой и другими путями.

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

Период полувыведения ($T_{0,5}$) – время, в течение которого концентрация ЛС в плазме уменьшается наполовину от ее начальной величины.

Этот показатель отражает связь между объемом распределения и клиренсом вещества. Известно, что при введении постоянной поддерживающей дозы ЛС через одинаковые временные интервалы, в среднем через 4-5 $T_{0,5}$ в плазме крови создается его равновесная концентрация (см. ниже). Поэтому через этот период чаще всего оценивается эффективность лечения.

Чем короче $T_{0,5,}$ тем быстрее наступает и прекращается лечебное действие ЛС, тем более выражены колебания его равновесной концентрации. Поэтому для уменьшения резких колебаний равновесной концентрации при длительной терапии используют ретардные формы ЛС.

Глава 2.2 Вопросы фармакодинамики

Фармакодинамика (от греч. pharmakon – лекарство, dinamis – сила) – раздел общей фармакологии, рассматривающий механизмы и локализацию действия лекарственных средств, изменения в органах и тканях под действием лекарственных веществ, т.е. фармакологические эффекты.

Механизм действия ЛС

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

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

1 - Чаще всего лекарственные вещества взаимодействуют со специфическими рецепторами клеточных мембран, через которые осуществляется регуляция деятельности органов и систем. Рецепторы – это активные группировки макромолекул, с которыми специфически взаимодействуют медиаторы или гормоны.

Лекарственные вещества, стимулирующие (возбуждающие) эти рецепторы и вызывающие такие эффекты, как и эндогенные вещества (медиаторы), получили название миметиков (от греч. – mimesis – подражание) или стимуляторов или агонистов (от греч. agonistes – соперник, agon - борьба). Агонисты благодаря сходству с естественными медиаторами стимулируют рецепторы, но действуют более продолжительно в связи с их большей устойчивостью к разрушению.

Вещества, угнетающие (блокирующие) рецепторы и препятствующие действию эндогенных веществ называются блокаторами или ингибиторами или антагонистами. Антагонисты, занимая рецептор, не

вызывают их активацию и не позволяют естественному агонисту активировать рецепторы. (Рис.4).

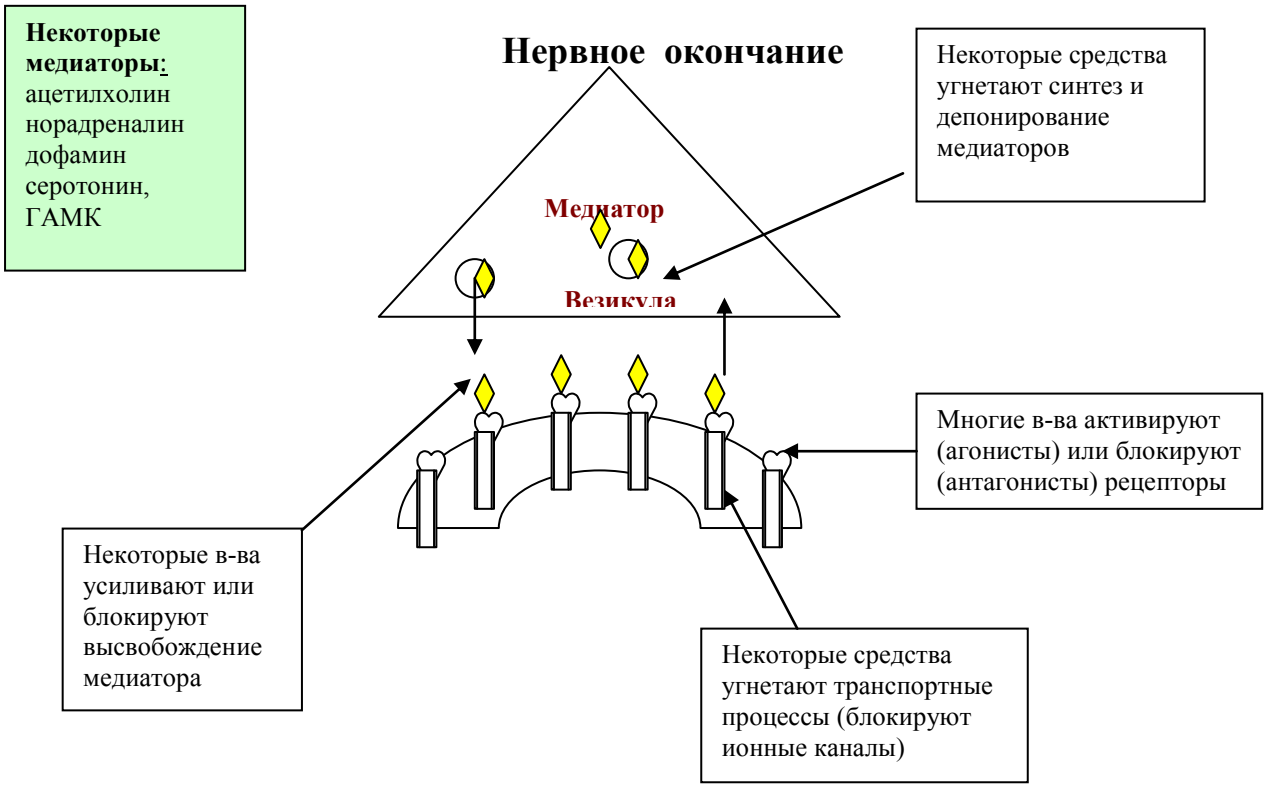


Рис. 4 Принципы действия лекарственных веществ в области синапса

2 - Во многих случаях действие ЛС связано с их влияниями на ферментные системы или отдельные ферменты;

3 - Иногда лекарственные средства угнетают транспорт ионов через клеточные мембраны или стабилизируют клеточные мембраны

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

При взаимодействии с соответствующими частями клеток и внеклеточных образований лекарственные вещества вступают в химические связи: ионные, ковалентные, ван-дер-ваальсовы и др.

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

Селективность действия ЛС – это способность оказывать определенный желаемый эффект и не вызывать другие нежелательные эффекты благодаря

действию на отдельные типы или подтипы рецепторов, каналов, ферментов и др.

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

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

Виды действия ЛС

Различают несколько видов действия ЛС.

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

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

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

Прямое действие проявляется в тканях при непосредственном контакте с лекарством: действие сердечных гликозидов непосредственно на миокард, при этом увеличивается сила его сокращений, а также за счет улучшения кровообращения повышается деятельность почек и усиливается мочеотделение. Такое действие, которое является следствием прямого, называется косвенным.

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

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

Различают главное и побочное действие.

Под главным понимают положительное, желаемое, лечебное действие лекарства, которое обуславливает его применение, которое используется в каждом конкретном случае с лечебной или профилактической целью. Так как ЛС может обладать многосторонним полезным действием на организм,

применение его в лечебной практике в основном определяется какой-либо одной стороной этого действия.

Между тем главное действие часто сопровождается и нежелательным отрицательным побочным действием. Например, ацетилсалициловая кислота используется в качестве жаропонижающего, противовоспалительного средства, но в то же время вызывает осложнение со стороны желудка.

Нежелательные побочные эффекты различают неаллергической и аллергической природы.

Неаллергическими побочными эффектами считают те эффекты, которые возникают при применении веществ в терапевтических дозах и составляют спектр их фармакологического действия. Нежелательное действие может быть направлено на нервную систему, кровь, органы кровообращения, дыхание, пищеварение, почки и т. д.

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

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

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

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

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

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

Классификация нежелательных эффектов:

Тип А – зависимые от дозы (75%);

Тип В – независимы от дозы (иммунно-аллергические) (25%);

Тип С – эффекты при длительном применении (синдром отмены,

лекарственная зависимость, толерантность);

Тип Д – отсроченные эффекты (тератогенность, мутагенность, канцерогенность).

Условия, влияющие на действие ЛС

Свойства лекарственного вещества

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

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

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

Доза

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

Когда в медицинской практике говорят о дозах, имеют в виду лечебные (терапевтические) дозы. Различают минимальную (при которой начинается терапевтический эффект), среднюю (обычную) – (наиболее используемая и безопасная) и максимальную (высшую) – наиболее допустимая, ее нельзя превышать без особой надобности. При дальнейшем увеличении дозы проявляется токсическое действие, для которого различают минимальную, среднюю токсическую и смертельную (летальную) дозы.

Терапевтическая широта действия – это диапазон доз от минимальной терапевтической до минимальной токсической (или максимальной терапевтической). В этих пределах доз обеспечивается эффективность и безопасность фармакотерапии. (Рис.5).

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

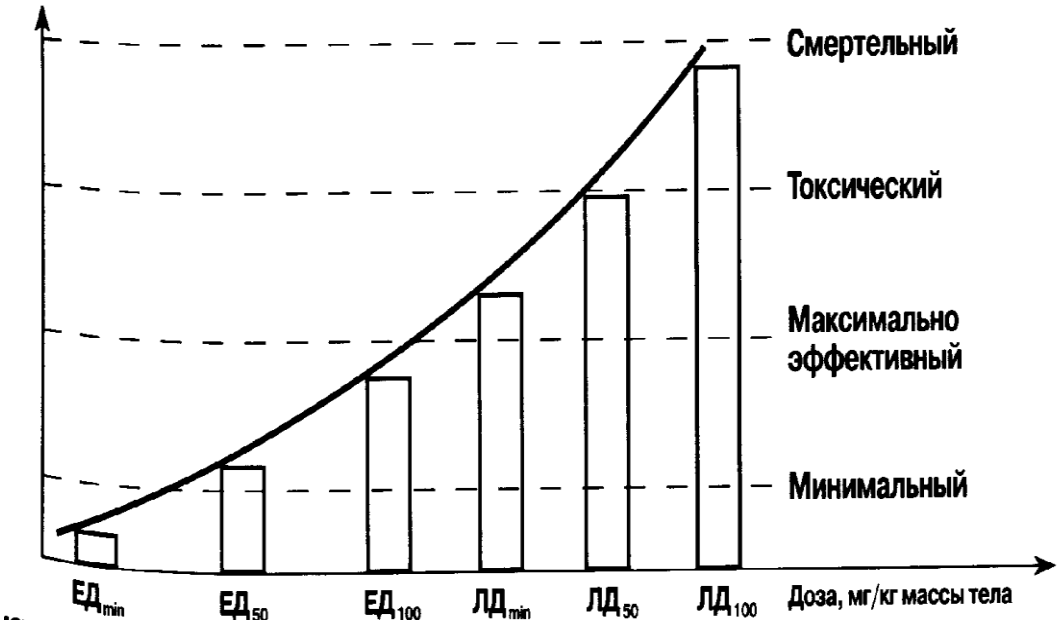


Рис. 5 График зависимости «доза-эффект»

Для оценки терапевтического диапазона применяют значения *равновесной концентрации*. При регулярном приеме ЛС она устанавливается через промежуток времени, равный 4-5 T_{50}. Ее определяют утром натощак после последнего приема ЛС через 8,12,24 ч. (в зависимости от кратности назначения). Полученные результаты сопоставляются с известными показателями, характерными для здоровых лиц. При достижении равновесной концентрации ЛС создаются оптимальные условия для развития фармакологического эффекта.

Единство фармакокинетических и фармакодинамических процессов определяется показателем связь «доза-эффект». Оно может выражаться графически:

Особенности и состояние организма

Действие ЛС меняется в зависимости от возраста. Дети и пожилые люди старше 60 лет обладают большей чувствительностью к лекарственным средствам, чем лица среднего возраста (25-60 лет). В связи с этим выделилась так называемая *перинатальная фармакология*, исследующая особенности влияния ЛС на плод от 24 недель до рождения и на новорожденного (до 4 нед.). По чувствительности к лекарственным веществам плод в последний триместр и новорожденные в 1-й месяц жизни существенно отличаются от взрослых. Это связано с недостаточностью многих ферментов, функции почек, повышенной проницаемостью ГЭБ, недоразвитием ЦНС. Рецепторы в этот период жизни также обладают иной чувствительностью к лекарственным средствам. Например, новорожденные более чувствительны к некоторым веществам, влияющим на ЦНС. Кроме того, следует учитывать, что в печени у новорожденных нет ферментов для детоксикации ряда веществ. Детям младшего возраста не следует назначать вещества, усиливающие секрецию желез (бронхиальных, слизистой оболочки

носа и др.), так как это может нарушить дыхание и стать причиной патологии органов дыхания.

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

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

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

Выяснением особенностей действия и применения ЛС у лиц пожилого и старческого возраста занимается *гериатрическая* (от греч. geron – старик, iatreia – лечение) фармакология.

Имеются различия в действии ЛС у мужчин и женщин. Женщина обладает большей чувствительностью к ЛС, чем мужчина, а в периоды менструации, беременности, послеродовый период чувствительность еще больше увеличивается.

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

Характер действия ЛС связан с состоянием организма. Влияние большинства ЛС рассчитано на патологию, т.е. они проявляют свое действие только в условиях болезни. Например, аспирин снизит температуру тела только при ее повышении, адреналин почти не действует на просвет бронхов у здоровых людей.

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

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

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

года может привести к тепловому удару и это же время стимулирует ацетилирование сульфаниламидных ЛС и приводит к кристаллурии.)

Изменение действия лекарственных веществ при повторных введениях

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

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

Усиление действия при повторном введении ЛС – кумуляция (от лат. cumulacio – увеличение, скопление). Она связана с накоплением лекарственного вещества в организме и усилением ответной реакции. Связано это с тем, что некоторые вещества (например, сердечные гликозиды) медленно инактивируются в печени и медленно выводятся (материальная кумуляция). Учитывая это, проводят курсовое лечение, постепенно снижая дозу. При хроническом алкоголизме наблюдается функциональная кумуляция, когда накапливается эффект, а не вещество.

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

Комбинированное действие лекарственных средств

При одновременном назначении нескольких ЛС возможно усиление или ослабление действия.

Усиление фармакологического эффекта называется синергизмом (от греч. synergos – действующие вместе), когда лекарственные средства действуют в одном направлении.

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

Ослабление действия веществ при совместном применении называется антагонизмом. (от греч. antagonisma – борьба, соперничество). Различают несколько разновидностей антагонизма, обусловленных различиями в механизме действия веществ-антагонистов. Например, *функциональный* антагонизм зависит от изменений функции органов в противоположных направлениях (торможение или возбуждение). Такой антагонизм может быть прямым или косвенным. *Конкурентный* антагонизм возникает между соединениями сходной химической структуры за «захват» одних и тех же рецепторов. *Химический* антагонизм обусловлен химической реакцией нейтрализации между веществами. Такие вещества называют *антидотами* (противоядиями). Явление антагонизма используется для оказания помощи при отравлениях.

Антагонизм ЛС является наиболее частой причиной лекарственной несовместимости.

Несовместимость лекарственных веществ

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

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

Химическая несовместимость возникает вследствие химической реакции (окисление, восстановление, и т.д.) между веществами. При этом также утрачивается терапевтическое значение лекарственных композиций либо

изменяется ее эффект, причем вновь образованные соединения могут оказаться токсичными.

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

Контрольные вопросы

1.Что изучает фармакокинетика?

2.Какие пути введения ЛС относятся к парентеральным?

3.Инъекционные и другие парентеральные пути введения ЛС в организм. Особенности введения под кожу, в мышцу, в вену.

4.Значение путей введения для скорости и характера действия лекарственного вещества.

5.Что такое биодоступность лекарственного вещества и ее значение?

6.От чего зависит распределение ЛС в организме?

7.Что такое метаболизм лекарственного вещества, его значение? Понятие о пролекарстве. Как изменится действие ЛС и пролекарств при заболевании печени?

8.Укажите основные способы экскреции ЛС из организма в зависимости от свойств веществ.

9.Что изучает фармакодинамика? Что такое фармакологические эффекты?

10.Дайте краткую характеристику механизмов действия ЛС .

11.Характеристика видов действия лекарственных веществ: местное, резорбтивное, главное, побочное, прямое, косвенное, рефлекторное.

12.Понятие о тератогенном, эмбриотоксическом, фетотоксическом действии ЛС при беременности.

13.Что такое терапевтическая широта действия ЛС?

14.Чем отличается побочное действие ЛС от токсического?

15.Чем отличается привыкание организма к ЛС от лекарственной зависимости?

16.Что такое кумуляция и чем она опасна?

17.Виды комбинированного действия ЛС и их значение.

Тесты для закрепления

1. Что включает понятие «фармакокинетика»?

а) Всасывание лекарственных веществ б) Виды действия

в) Распределение лекарственных веществ в организме г) Превращения ЛС д) Фармакологические эффекты е) Взаимодействие со специфическими рецепторами ж) Выведение ЛС

2.*Что включает понятие «фармакодинамика»?*

а) Распределение ЛС б) Всасывание лекарственных веществ в) Фармакологические эффекты г) Метаболизм лекарственных веществ д) Виды действия е) Механизм действия

3.*Что характерно для введения лекарственных веществ через рот?*

а) Быстрое развитие эффекта б) Медленное развитие эффекта

в) Возможность попадания лекарственных веществ в общий кровоток, минуя печень г) Зависимость всасывания лекарственных веществ в кровь от состояния ЖКТ

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

а) Повышение фармакологической активности

б) Снижение фармакологической активности

в) Повышение водорастворимости

г) Снижение водорастворимости

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

а) Привыкание б) Тахифилаксия в) Потенцирование г) Сенсибилизация д) Идиосинкразия е) Кумуляция

6.Какие признаки характеризуют физическую лекарственную зависимость?

а) Непреодолимое стремление к постоянному приему ЛС б) Улучшение самочувствия после приема ЛС в) Повышение чувствительности организма к ЛС г) Абстиненция

7.Какие явления могут наблюдаться при комбинированном применении лекарственного средства?

а) Суммирование б) Антагонизм в) Потенцирование г) Идиосинкразия

8. В каком диапазоне доз проявляются нежелательные эффекты?

а) В терапевтических дозах б) В токсических дозах

в) Во всем диапазоне доз

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

а) Мутагенное действие б) Эмбриотоксическое действие

в) Канцерогенное действие г) Тератогенное действие

Правильные ответы:
1 – а,в,г,ж;
2 – в,д,е;
3 – б,г;
4 – б,в;
5 – а,б,е;
6 – а,б,г;
7 – а,б,в;
8 – а;
9 – г.

Раздел 3

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Средства, влияющие на нервную систему

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

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

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

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

Глава 3.1 Средства, действующие в области афферентных (чувствительных) нервов

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

По фактору действия, лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию, делятся на вещества *угнетающего* и *стимулирующего* типа.

Лекарственные средства угнетающего типа могут действовать следующим образом: а) снижать чувствительность окончаний афферентных нервов; б) предохранять окончания чувствительных нервов от воздействия раздражающих агентов; в) угнетать проведение возбуждения по афферентным нервным волокнам.

ЛС стимулирующего типа действия избирательно возбуждают окончания чувствительных нервов.

3.1.1 Местноанестезирующие средства

Прокаин	Артикаин
Бензокаин	Бупивакаин
Лидокаин	Ропивакаин
Тримекаин	

К местноанестезирующим веществам или местным анестетикам относятся ЛС, вызывающие временную потерю чувствительности за счет блокады чувствительных рецепторов. Механизм действия местных анестетиков связан со способностью блокировать проведение нервных импульсов на уровне возбудимых клеточных мембран. Они взаимодействуют с рецепторами мембран и нарушают прохождение ионов Na^+ по натриевым каналам. В результате блокируется возбудимость чувствительных окончаний и проведение импульсов по нервам и нервным стволам в месте непосредственного применения. Вызывают утрату болевой чувствительности, а в больших концентрациях подавляют все виды чувствительности.

Применяются местные анестетики для местного обезболивания (местной анестезии (от греч. aesthesis – боль и an – приставка-отрицание.) при хирургических вмешательствах и при проведении диагностических процедур (бронхоскопия и др.).

Виды анестезии. Поверхностная анестезия – анестетик наносят на поверхность слизистой оболочки глаза, носа или кожи, где он блокирует окончания чувствительных нервов. Применяется в офтальмологии, ЛОР-практике, для интубации и др.

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

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

Спинномозговая анестезия является разновидностью проводниковой, когда раствор анестетика вводят в спинномозговой канал на уровне поясничного отдела спинного мозга. Наступает анестезия нижних конечностей и нижней половины туловища. Применяется при операциях на нижних конечностях и органах малого таза. (Рис.6).

Для снижения всасываемости, токсичности и для пролонгирования действия местных анестетиков к их растворам добавляют сосудосуживающие вещества, как правило, из группы адреномиметиков (эпинефрин или фенилэфрин).

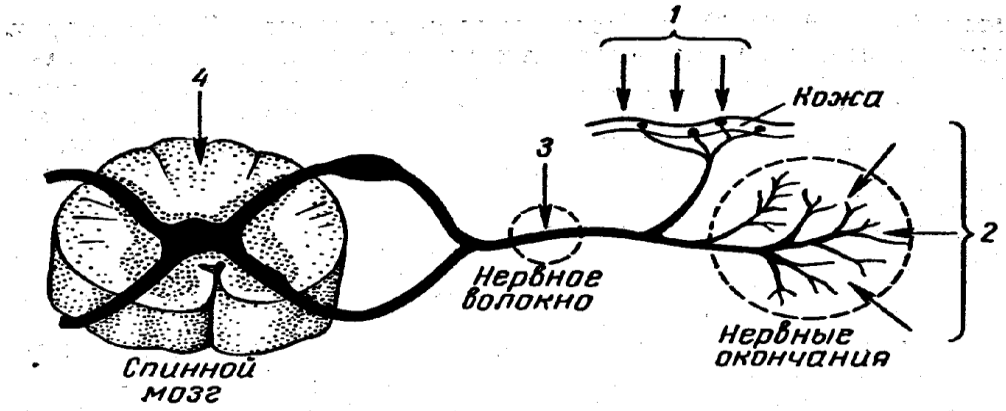


Рис. 6 Виды местной анестезии

1 – поверхностная; 2 – инфильтрационная; 3 – проводниковая; 4 - спинномозговая

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

Кроме применения этих ЛС для различных видов анестезии их широко используют и в других областях медицины: для лечения кожных заболеваний, заболеваний ЖКТ, прямой кишки, при аритмиях и др.

Первым анестетиком, используемым в медицинской практике, был кокаин, алкалоид, содержащийся в листьях тропического растения кокаиновый куст. Он обладает высокой анестезирующей активностью, но и высокой токсичностью. Даже при поверхностной анестезии проявляет резорбтивное действие, преимущественно на ЦНС. Развивается один из опасных видов наркомании – кокаинизм. Поэтому применение кокаина в настоящее время ограничено.

Прокаин (новокаин) был синтезирован в 1905 году. Обладает относительно невысокой анестезирующей активностью и кратковременностью действия – 30-60 минут

Преимуществом новокаина является низкая токсичность. Применяется главным образом для инфильтрационной (0,25%-0,5% растворы) и проводниковой (1-2% растворы) анестезии. Новокаин менее пригоден для поверхностной анестезии, т.к. плохо всасывается слизистыми оболочками.

Нежелательные эффекты: понижение артериального давления, головокружение, слабость, аллергические реакции. Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

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

Лидокаин (ксилокаин) по анестезирующей активности превосходит новокаин в 2-4 раза и действует длительнее до 2-4 часов. Применяется при всех видах анестезии. Обладает также выраженным противоаритмическим действием (10% раствор).

Нежелательные эффекты: при быстром поступлении ЛС в кровь могут наблюдаться понижение артериального давления вплоть до коллапса, аритмогенное действие, при интоксикации – сонливость, головокружение, нарушение зрения.

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

Артикаин (ультракаин) обладает низкой токсичностью. Применяется для инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой анестезии, для обезболивания в акушерской практике. Нежелательные побочные эффекты: тошнота, рвота, судороги, аритмия, головная боль, аллергические реакции.

Применяются также Бупивакаин (маркаин), Ропивакаин (наропин) для проводниковой, инфильтрационной, спинномозговой анестезии.

3.1.2 Вяжущие средства

Растительные	***Синтетические***
танин	висмута субнитрат
кора дуба	ксероформ
корневища змеевика, лапчатки,	дерматол
кровохлебки	квасцы
плоды черники, черемухи	

Это лекарственные вещества, которые при контакте с пораженными участками кожи и слизистых оболочек подвергают денатурации на их поверхности белок и образуют защитную пленку, которая защищает чувствительные рецепторы нервных волокон от раздражения. В связи с этим уменьшается воспаление, чувство боли. Кроме того, происходит местное сужение сосудов, понижение их проницаемости.

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

Подразделяются на две группы:

1. органические (растительного происхождения)
2. неорганические (синтетические)

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

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

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

Из *неорганических* вяжущих средств наиболее часто применяются ЛС висмута: Висмута субнитрат, Ксероформ, Дерматол. Применяют их в мазях, присыпках при воспалительных заболеваниях кожи, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (висмута субнитрат и субцитрат – таблетки Де-нол, Вентрисол), обладают также противомикробным действием.

Входят в состав комбинированных таблеток «Викаир», «Викалин».

Квасцы (калия-алюминия сульфат) – в виде присыпок, растворов применяют для полосканий, промываний, примочек, спринцеваний при воспалении слизистых оболочек, кожи, в виде карандашей – для остановки кровотечений при царапинах, мелких порезах.

3.1.3 Обволакивающие средства

Растительные	***Синтетические***
Настой корня алтея	Альмагель
Мукалтин	Крахмал
Слизь семени льна	Гастал

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

Применяют обволакивающие средства при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек, особенно при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Они замедляют всасывание из кишечника, поэтому их применяют при отравлениях. Назначаются также одновременно с лекарствами, обладающими раздражающим действием для защиты слизистой оболочки.

Резорбтивного действия не оказывают.

В качестве обволакивающих средств используют:

*Органическ*ие вещества – полисахариды растительного происхождения: слизистые извлечения из корня алтея, семян льна, крахмала.

Настой корня алтея применяют при гастритах, энтеритах и других заболеваниях ЖКТ, обладает также мягчительным отхаркивающим действием. Выпускается также экстракт алтейного корня, сироп, таблетки Мукалтин.

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

Неорганические вещества – ЛС, содержащие в своем составе алюминия и магния гидроксиды.

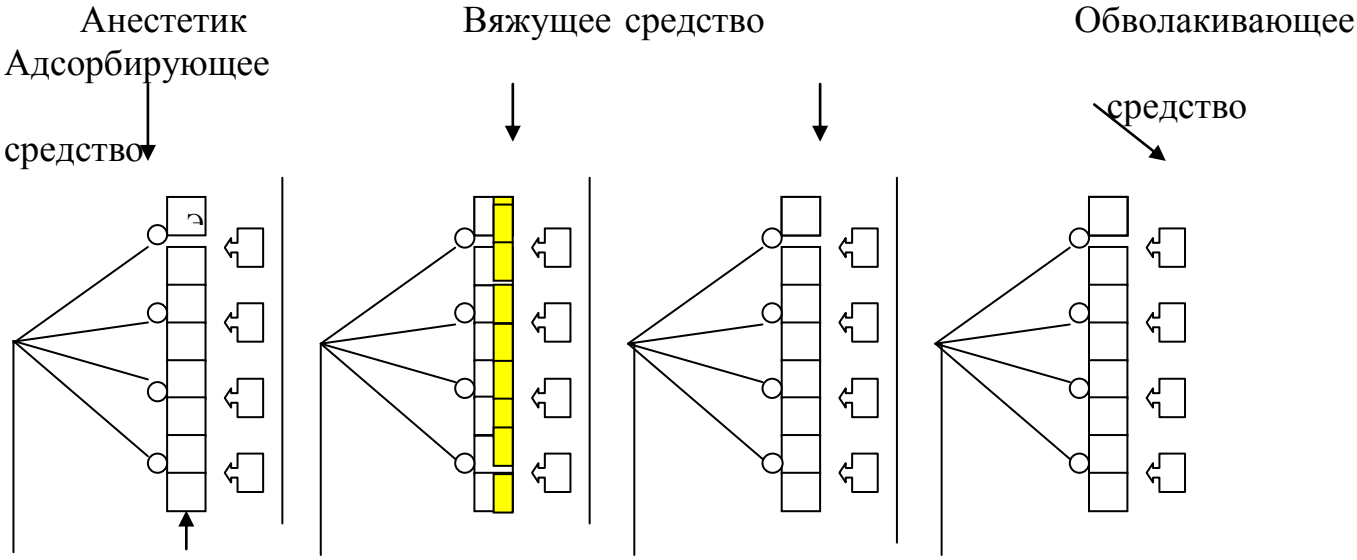
«Альмагель» – коллоидный гель во флаконах по 170 мл («Альмагель А" – с добавлением анестезина). Обладает обволакивающим, адсорбирующим, антацидным действием. Применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидных гастритах, изжоге. Аналогичным действием обладают лекарственные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

3.1.4 Адсорбирующие средства

Уголь активированный	Смекта
Карболен	Полифепан
Карболонг	Тальк
Белосорб	Крахмал

Представляют собой мелко раздробленные инертные вещества с большой адсорбционной способностью, не растворимые в воде. Они адсорбируют на своей поверхности химические соединения и тем самым предохраняют ткани от раздражающего действия (рис.7). При отравлении они адсорбируют токсические вещества, задерживают их всасывание и способствуют удалению из организма.

Адсорбирующие средства применяют при поносах, метеоризме, отравлениях. Противопоказаны при желудочных кровотечениях, язвенных поражениях ЖКТ.



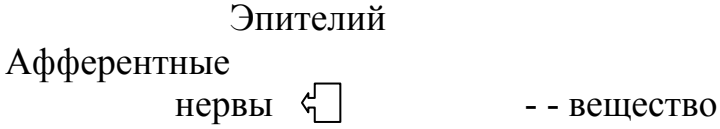


Рис. 7 Направленность действия веществ, препятствующих возбуждению окончаний чувствительных нервов

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

Выпускают порошок, таблетки, Карболен, Белосорб, Карболонг.

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

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

Адсорбирующим действием обладают также тальк, крахмал, оксид цинка.

3.1.5 Раздражающие средства

Горчичники	Камфорный спирт
Перцовый пластырь	Камфорное масло
Настойка перца стручкового	Скипидарная мазь
Капситрин	Випросал
Ментол	Випратокс
Меновазин	Апизартрон
Валидол	Раствор аммиака

Это вещества, способные при местном применении возбуждать чувствительные нервные окончания кожи и слизистых, при этом наблюдается расширение сосудов, улучшение трофики тканей в месте применения ЛС, происходит подавление болевых импульсов и возникновение «отвлекающего» эффекта при болях в суставах, мышцах, внутренних органах. Механизм «отвлекающего» действия связан с подавлением болезненного рефлекса импульсами, возникающими в результате воздействия раздражающего вещества.

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

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

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

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

Ментол – основной компонент эфирного масла мяты перечной. Обладает сильным характерным запахом и холодящим вкусом. Не растворяется в воде. Обладает раздражающим, отвлекающим, анестезирующим, антимикробным действием. Рефлекторно снижает тонус сосудов. Выпускают ментоловое масло 1% и 2%, спиртовой раствор ментола 1% и 2%, ментоловый карандаш, порошок. Входит в состав таблеток Валидол, мази «Бороментол», жидкости «Меновазин», мази «Гэвкамен» и др.

Применяются при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (смазывания, ингаляции); невралгиях, суставных болях (втирания в кожу); мигрени (натирают в области висков); стенокардии (таблетки под язык).

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

К средствам, возбуждающим чувствительные рецепторы и оказывающие рефлекторное действие, относятся также отхаркивающие, рвотные, слабительные, горечи, желчегонные и другие ЛС, о которых будет изложено в соответствующих разделах.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Procainum (Novocainum)	Порошок, флак. 0,25%,0,5% р-р – 200 мл и 400 мл; Амп. 0,25%,0,5%,1%, 2%р-р – 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл	Инъекции в ткань (инфильтрац. анестезия)
		Инъекции по ходу нерва (проводниковая)
	Суппозитории 0,1	В прямую кишку
Benzocainum	Порошок	В мазях, присыпках

(Anaesthesinum)	Табл. 0,3 Суппозитории	По 1-2 табл. 3-4 раза в день В прямую кишку
Lidocainum (Xylocainum)	Амп. 1%, 2%, 10% р-р – 2 мл, 10 мл, 20 мл	Инъекции послойно в ткань по ходу нерва, в вену, мышцу
Trimecainum (Mesocainum)	Амп. 2%р-р – 1мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл	Инъекции послойно в ткань, по ходу нерва, в вену, мышцу
Articainum (Ultracainum)	Амп. 1%, 2% р-р – 5 мл Амп. 5% р-р – 2 мл	Для инфильтрац., проводниковой анестезии Для спинномозговой анестезии
Tanninum	Порошок	Для приготовления растворов и мазей
Xeroformium	Порошок	В виде мазей, присыпок
Infusum radicis Althaeae	Настой 1:30	По 1-2 стол. ложке 3-4 раза в день
Mucilago seminis Lini	Слизь 1:30	В микстурах
«Almagelum»	Флак. 170 мл	По 1 стол. ложке 3 раза в день до еды и перед сном
Carbo activatus (Carbolenum)	Порошок Табл. 0,25; 0,5	Внутрь по 2-3 табл. (измельчая) 3-4 раза в сутки (при метеоризме) По 20-30г на 10-15л воды (для промывания желудка)
Belosorbum	Пакеты 23,0	Внутрь содержимое пакета в виде взвеси в воде
Smecta	Пакеты 3,0	Внутрь содержимое пакета в виде взвеси в воде
Solutio Ammonii caustici	Амп. 10% р-р – 1мл Флак. 10% – 10 мл, 40 мл	На вату для вдыхания
Mentholum	Порошок	Втирать (2% спирт

		р-р или 10% масл. р-р)
Polyphepanum	Пакеты по 10,0	По 1 стол. ложке 3 раза в день на 1 стакан воды

Контрольные вопросы

1.Каков принцип действия анестезирующих веществ? Виды анестезии.

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

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

4.Каков механизм действия вяжущих средств? Их применение.

5.Каков механизм действия угля активированного при отравлениях?

6.Местное и рефлекторное действие раздражающих средств. Их применение.

7.Объясните механизм действия раствора аммиака на дыхание.

Тесты для закрепления

1. Отметить вещества, применяемые для проводниковой анестезии.

а) Дикаин б) Тримекаин в) Анестезин г) Лидокаин д) Новокаин

2. Указать механизм действия вяжущих средств.

а) Блокада рецепторов б) Образование защитного слоя на слизистых оболочках в) Коагуляция белков поверхностных слоев кожи и слизистых оболочек

3. Указать группы ЛС, стимулирующих чувствительные рецепторы.

а) Вяжущие средства б) Раздражающие средства в) Горечи

г) Анестезирующие средства д) Обволакивающие средства

4. Отметить показания к применению вяжущих средств.

а) Воспалительные заболевания полости рта б) Ожоги в) Кровотечения из десен г) Для растираний при артритах

5.Указать раздражающие средства.

а) Раствор аммиака б) Ментол в) Танин г) Новокаин д) Випратокс

6.Отметить показания к применению угля активированного.

а) Трещины кожи б) Кровотечения в) Метеоризм г) Отравления

Правильные ответы:

1 – б,г,д;

2 – б,в;

3 – б,в;

4 – а,б,в;
5 – а,б,д;
6 – в,г.

Глава 3.2 Средства, влияющие на эфферентную иннервацию

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

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

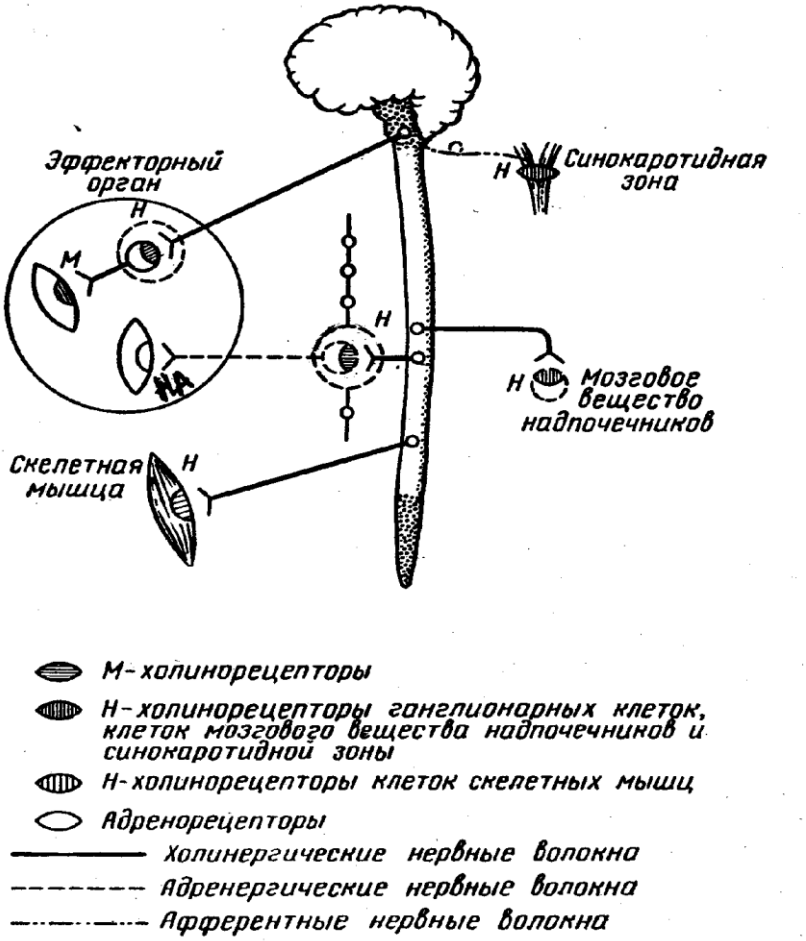


Рис. 8 Схематическое изображение эфферентной иннервации

Вегетативные нервы делятся на симпатические и парасимпатические. Почти все органы обладают двойной иннервацией, между ними существует явление антагонизма, т.е. два вида вегетативной иннервации вызывают в органах и тканях противоположные эффекты. (Рис. 8).

Импульсы из ЦНС проводятся по нервам (нейронам) к исполнительному органу с помощью химических передатчиков – медиаторов. Ими могут быть

ацетилхолин, норадреналин, адреналин, дофамин и другие, вырабатываемые в организме химические вещества. Действие медиаторов происходит в промежуточных звеньях между соседними нейронами или между нейроном и органом. Эти места соединений (контактов) называются синапсами (греч.synapsis – соединение, связь).

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

В зависимости от медиатора различают холинергические синапсы (медиатор ацетилхолин) (Рис.9), адренергические синапсы (медиатор норадреналин), дофаминергические синапсы (медиатор дофамин) и др.

В момент прохождения возбуждения по нервам порция медиатора выбрасывается в синаптическую щель (промежуток между пре- и постсинаптической мембранами), контактирует с рецепторами постсинаптической мембраны и открывает путь для прохождения импульса.

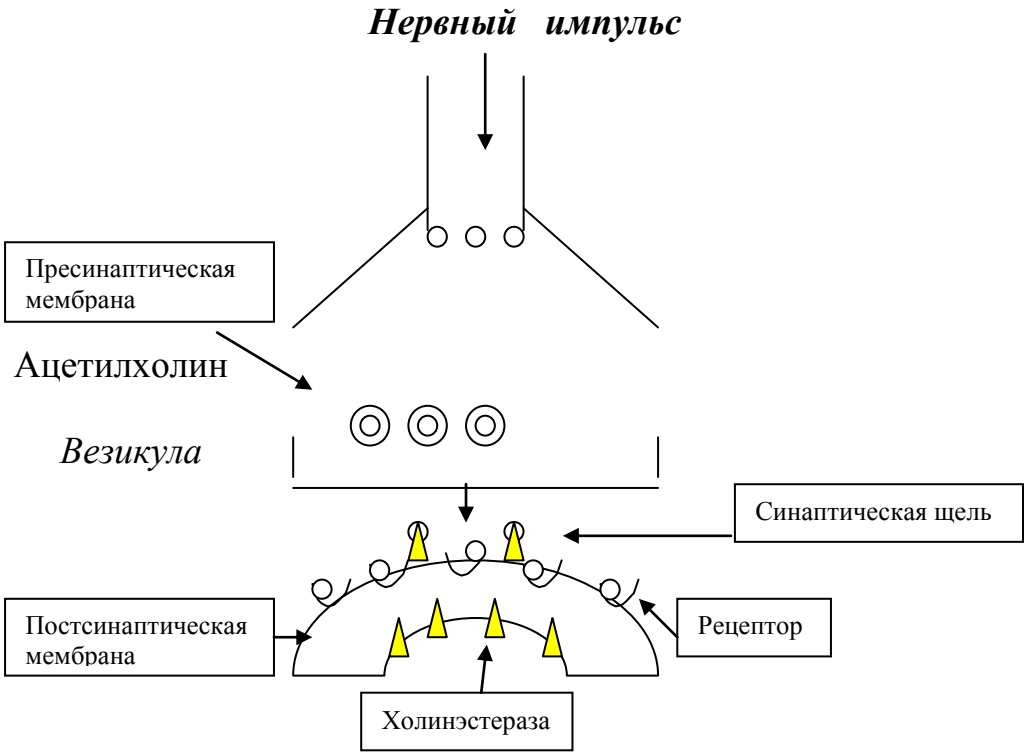


Рис. 9 Холинергический синапс (схема)

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

Действие норадреналина осуществляется в синапсах в окончаниях симпатических нервов, поэтому симпатическую иннервацию называют

адренергической. В остальных синапсах вегетативной нервной системы медиатором является ацетилхолин, и парасимпатическая иннервация называется холинергической.

Таблица 1 Реакция органов на раздражение вегетативных нервов

Симпатическая иннервация	**Действие на орган**	**Парасимпатическая иннервация**
Повышение силы и частоты сердечных сокращений	**СЕРДЦЕ**	Уменьшение силы и частоты сердечных сокращений
Сужение	**СОСУДЫ**	_____
Понижение тонуса	**БРОНХИ**	Повышение тонуса
Понижение моторики	**ЖКТ**	Повышение моторики
Понижение секреции	**ЖЕЛЕЗЫ (желудка, потовые, слюнные)**	Усиление секреции
Расширение зрачка (мидриаз), повышение внутриглазного давления	**ГЛАЗ**	Сужение зрачка (миоз), снижение внутриглазного давления
Понижение тонуса	**МАТКА**	_____

3.2.1 Средства, действующие в области холинергических синапсов (холинергические средства)

В холинергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством медиатора ацетилхолина.

Лекарственные вещества могут воздействовать на разные звенья передачи нервных импульсов в синапсах:

- усиливать или тормозить образование и выделение медиатора;
- действовать на фермент, инактивирующий медиатор;
- взаимодействовать с холинорецепторами (Рис.9).

Холинорецепторы различных тканей и органов неоднородны и отличаются друг от друга чувствительностью к различным веществам. Холинорецепторы клеток исполнительных органов (желудок, кишечник, сердце, бронхи и т.д.), иннервируемых постганглионарными холинергическими нервами, избирательно чувствительны к яду грибов – мускарину. Поэтому их называют *М-холинорецепторами* (мускариночувствительными). Холинорецепторы, расположенные в ганглиях симпатических и парасимпатических нервов, в скелетной мускулатуре, в мозговом слое надпочечников, в синокаротидной зоне, избирательно чувствительны к алкалоиду табака – никотину, поэтому их называют *Н-холинорецепторами* (никотиночувствительными). (Рис.10).

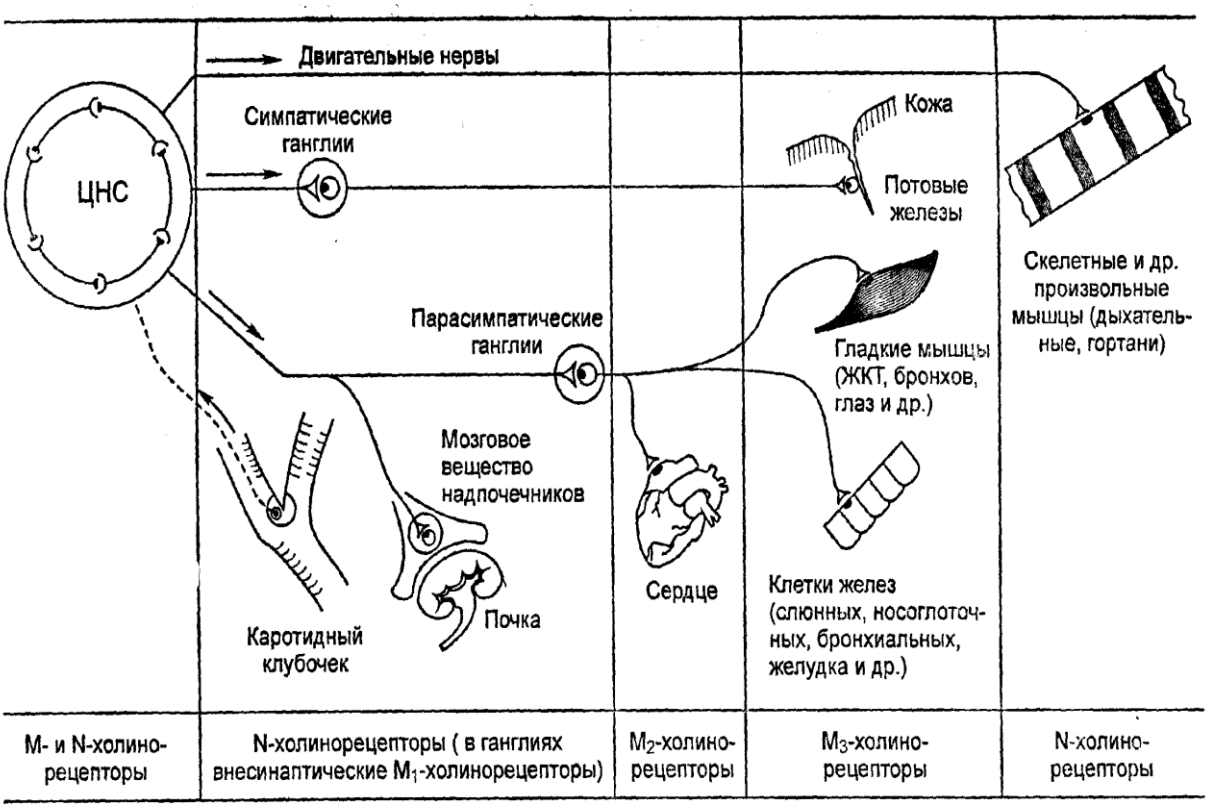


Рис. 10 Схема локализации холинорецепторов в организме

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

1. стимулирующие (возбуждающие) холинорецепторы (агонисты холинорецепторов) – холиномиметики;

2. блокирующие (угнетающие) эти рецепторы (антагонисты холинорецепторов) – холиноблокаторы.

Холиностимулирующие средства

М-холиномиметики	**Н-холиномиметики**	**М-Н-холиномиметики**	**Антихолинэстеразные средства**
Пилокарпина гидрохлорид	Лобелина гидрохлорид Цититон Табекс Никоретте	Ацетилхолин Карбахолин	Неостигмин Галантамин Физостигмин Пиридостигмин Дистигмин

М - холиномиметики

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

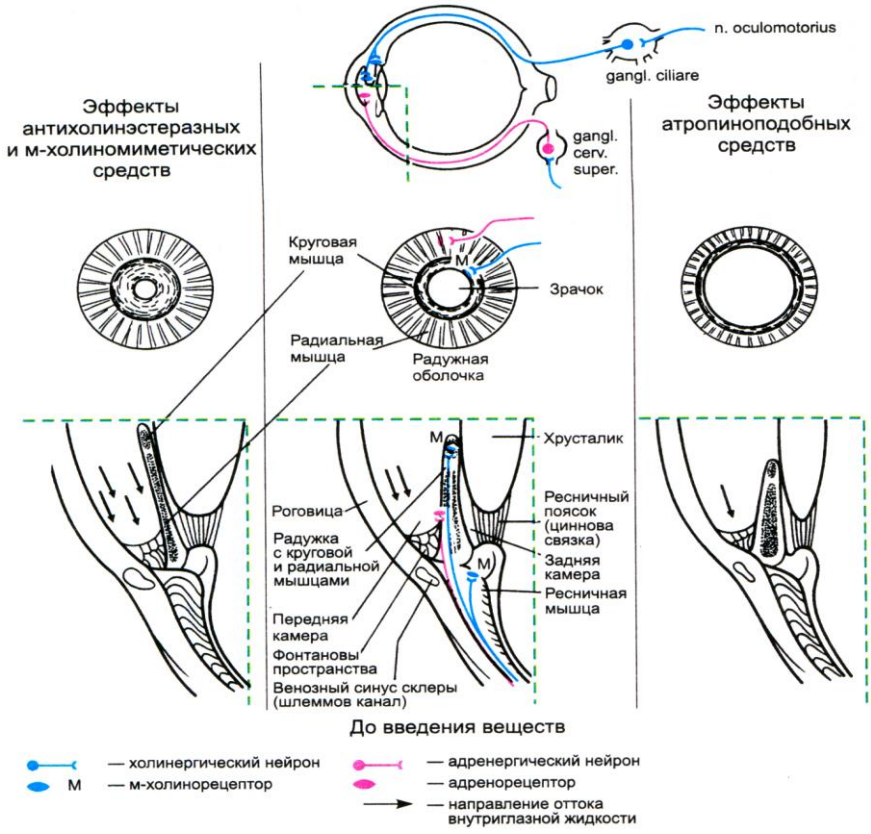


Рис. 11 Действие холиномиметиков на глаз

(Количеством стрелок обозначена интенсивность оттока внутриглазной жидкости)

Пилокарпин – алкалоид растительного происхождения. Получен синтетически, выпускается в виде пилокарпина гидрохлорида. Его эффект – снижение внутриглазного давления, используется для лечения глаукомы (повышенное внутриглазное давление до 50-70мм рт. ст.). Использование пилокарпина вызывает сужение зрачка вследствие сокращения круговой мышцы радужки, облегчает отток жидкости из передней камеры глаза в заднюю за счет сокращения цилиарной мышцы. Одновременно развивается спазм аккомодации (увеличивается кривизна хрусталика). (Рис.11).

Применяется пилокарпин только местно, т.к. является довольно токсичным. Используют при глаукоме, при атрофии зрительного нерва, для улучшения трофики глаза и др. Оказывает незначительное раздражающее действие. Входит в состав комбинированных глазных капель «Фотил», «Пилотим».

Н - холиномиметики

Чувствительность Н-холинорецепторов разной локализации к химическим веществам неодинакова из-за различий их структуры.

Н-холиномиметики (цититон, лобелин) возбуждают Н-холинорецепторы синокаротидных клубочков, что приводит к рефлекторной стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров. Происходит учащение и углубление дыхания. Одновременное возбуждение синаптических узлов и надпочечников приводит к усилению выброса адреналина и повышению артериального давления.

Цититон и Лобелина гидрохлорид являются стимуляторами дыхания рефлекторного действия и могут использоваться при рефлекторной остановке дыхания (отравлениях угарным газом, утоплении, удушении, электротравмах и др.), при асфиксии новорожденных.

Более широко эти вещества используют для лечения табакокурения. В составе таблеток Табекс (цитизин) применяют для облегчения отвыкания от курения. С этой целью используется также малые дозы никотина (жевательные резинки Никоретте, пластырь Никотинелл). Эти лекарственные средства снижают физическую зависимость от никотина.

Алкалоид табака – никотин также является Н-холиномиметиком, но как ЛС не используется. Проникает в организм при курении табака и оказывает разнообразное действие. Никотин влияет как на периферические, так и на центральные Н-холинорецепторы, причем обладает двухфазным действием: первая стадия – возбуждение – сменяется угнетающим эффектом. Постоянным эффектом никотина является его сосудосуживающее действие, связанное с тем, что никотин стимулирует Н-холинорецепторы симпатических ганглиев, хромафинных клеток надпочечников и синокаротидной зоны, стимулирует выделение адреналина и рефлекторно возбуждает сосудодвигательный центр. В связи с этим никотин повышает артериальное давление и способствует развитию гипертонической болезни. Тяжелое заболевание сосудов нижних конечностей – облитерирующий эндартериит – встречается почти исключительно у курильщиков. Никотин суживает сосуды сердца и

способствует развитию стенокардии, инфаркта миокарда, тахикардии. Серьезные изменения наблюдаются со стороны ЦНС. Проявляет никотин и канцерогенное действие.

М, Н - холиномиметики

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

К ЛС прямого действия относятся Ацетилхолин и Карбахолин (карбахол). Они непосредственно стимулируют постсинаптические рецепторы. В качестве лекарственного средства ацетилхолин практически не применяют, т.к. он действует кратковременно (несколько минут). Его используют в экспериментальной фармакологии.

В медицинской практике иногда применяют аналог ацетилхолина – Карбахолин при глаукоме в виде глазных капель. Он отличается от ацетилхолина большей стойкостью и действует более продолжительно (до 1-1,5 часов), т.к. не гидролизуется ацетилхолинэстеразой.

Антихолинэстеразные средства
(М, Н - холиномиметики непрямого действия)

Эти вещества ингибируют активность фермента ацетилхолинэстеразы и усиливают влияние ацетилхолина на М- и Н-холинорецепторы. Эффекты антихолинэстеразных средств в основном подобны эффектам прямых М,Н-холиномиметиков. М-холиномиметическое действие проявляется в повышении тонуса и сократительной активности гладких мышц (бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, круговой мышцы радужки и др.), в усилении секреции желёз (бронхиальных, пищеварительных, потовых и др.), в возникновении брадикардии и падении артериального давления. Н-холиномиметическое действие проявляется в стимуляции нервно-мышечной проводимости. В малых дозах антихолинэстеразные средства стимулируют ЦНС, а в больших – угнетают.

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

Ингибирование ацетилхолинэстеразы осуществляется за счёт взаимодействия веществ с теми же участками фермента, с которыми связывается ацетилхолин. Эта связь может быть обратимой и необратимой.

Неостигмин (прозерин) – синтетическое ЛС, является четвертичным аммониевым соединением, не проникает через ГЭБ и оказывает преимущественное действие в периферических тканях. Применяется при миастении, мышечной дистрофии, параличах, двигательных нарушениях, связанных с невритами, полиневритами, остаточных явлениях после травм головного мозга, полиомиелита, менингита, энцефалита, а также при атонии кишечника и мочевого пузыря, слабой родовой деятельности. Прозерин является антагонистом М-холиноблокаторов и кураreподобных средств с

антидеполяризующим типом действия. Противопоказан при эпилепсии, бронхиальной астме, стенокардии, атеросклерозе, беременности.

Галантамин (нивалин) – алкалоид, содержащийся в клубнях подснежников. Выпускается в виде галантамина гидробромида. Является третичным амином, проникает через ГЭБ и обладает центральной активностью. Аналогичными свойствами обладает Физостигмин (физостигмина салицилат).

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

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

За счёт фосфорилирования ацетилхолинэстеразы осуществляется необратимое угнетение её активности на длительный срок. Таким действием обладают фосфорорганические соединения (ФОС), из которых медицинское применение в лечении глаукомы приобрели Фосфакол и Армин в виде глазных капель.

Но к ФОС относится также большая группа инсектицидов, применяемых для уничтожения насекомых (хлорофос, карбофос, дихлофос и др.), а также используемые в сельском хозяйстве фунгициды, гербициды и др.

При их применении часто возникают *отравления*, имеющие следующие симптомы: миоз (сужение зрачка), слюнотечение, потоотделение, рвота, бронхоспазм, понос. Могут возникнуть судороги, психомоторное возбуждение, кома и остановка дыхания. При острых отравлениях ФОС прежде всего необходимо удалить отравляющее вещество с места введения, кожные покровы промыть 3-5 % раствором натрия гидрокарбоната. При попадании ФОС внутрь – промыть желудок, дать слабительные и адсорбирующие средства. Если ФОС поступили в кровь, то проводят форсированный диурез, гемосорбцию, гемодиализ.

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

Холиноблокирующие средства

М-холино-блокаторы	**Ганглио-блокаторы**	**Миорелак-санты**	**М-Н-холино блокаторы**
Неселективные	Гексаметоний	Суксаметоний	Тригексифенидил
Атропина сульфат	Триметафан	Тубокурарина хлорид	Бипериден
Тропикамид	Трепирия йодид	Диплацин	
Скополамина гидробромид		Пипекуроний	

Беллалгин
Белластезин
Метоциний иодид
Платифиллина гидротартрат
Селективные
Пирензепин
Ипратропий бромид
Тиотропий бромид
Панкурония бромид

Холиноблокирующими или антихолинергическими средствами называют вещества, ослабляющие, предотвращающие или прекращающие взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Блокируя рецепторы, они действуют противоположно ацетилхолину.

М - холиноблокаторы

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

Неселективные М - холиноблокаторы

Они влияют на периферические и центральные М-холинорецепторы. Среди них выделяют растительные и синтетические лекарственные средства.

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

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

В глазной практике атропин применяется для расширения зрачка с диагностической целью и при острых воспалительных заболеваниях и травмах глаз. Максимальное расширение зрачка наступает через 30-40 минут и длится 7-10 дней. Менее продолжительно действуют атропиноподобные лекарственные средства Гоматропин (15-20 часов) и Тропикамид (2-6 часов).

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

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

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

Отравление возникает при передозировке ЛС или при поедании частей растения, содержащего алкалоиды. Помощь при остром отравлении заключается в промывании желудка, использовании солевых слабительных, активированного угля, диуретиков. При выраженном возбуждении используют диазепам и другие средства, угнетающие ЦНС. Вводят также функциональные антагонисты из группы антихолинэстеразных средств – физостигмина салицилат.

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

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

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

Платифиллин – алкалоид крестовника. Используется в виде соли гидротартрата. Оказывает более выраженное периферическое спазмолитическое действие. Применяют главным образом при спазмах желудка, кишечника, желчных путей, мочеточников.

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

Применяют метацин при спазмах гладкомышечных органов. Эффективен при купировании почечных и печеночных колик. Нежелательные побочные эффекты проявляются реже.

Селективные М - холиноблокаторы

Пирензепин (гастрозепин, гастрил) избирательно блокирует M_1-холинорецепторы желудка и подавляет секрецию соляной кислоты. Применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидных гастритах. Нежелательные побочные эффекты проявляются редко: сухость во рту, диспепсические явления, легкое нарушение аккомодации. Противопоказан при глаукоме.

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

Н - холиноблокаторы

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

Ганглиоблокаторы

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

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

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

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

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

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

В настоящее время ганглиоблокаторы применяются редко.

Миорелаксанты (от греч. – mys – мышцы, лат. – relaxio – ослабление**) (кураreподобные средства)**

ЛС этой группы избирательно блокируют Н-холинорецепторы в нервно-мышечных синапсах и вызывают расслабление скелетных мышц. Их называют кураreподобными средствами по названию стрельного яда «кураре», использовавшегося индейцами во время охоты для обездвиживания животных.

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

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

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

Другая группа ЛС – *деполяризующие* миорелаксанты. Они вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны, при этом происходит

реполяризация и последующие импульсы не проходят. ЛС этой группы относительно быстро гидролизуются холинэстеразой и при однократном введении оказывают кратковременное действие. Они не имеют антагонистов. Таким ЛС является Суксаметония хлорид (дитилин, листенон). Его вводят в вену. Он быстро и кратковременно расслабляет скелетную мускулатуру. Для более длительного расслабления мышц необходимо повторное введение ЛС.

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

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

М, Н - холиноблокаторы

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

Аналогичным действием обладают Бипериден (акинетон), Дексетимид (тремблекс).

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Pilocarpini hydrochloridum (A)	Гл. капли 2% р-р – 2 мл м 1%, 2%, 10% р-р – 5 мл, 10 мл Гл. пленки	В полость конъюнктивы 11-2 капли 2-3 раза в сутки Закладывать за веко 1 раз в сутки
Tabex	Табл. 0,0015	Принимать по схеме
Neostigminum (Proserinum) (A)	Табл. 0,015 Амп. 0,05% - 1 мл Гл. капли 0,5% - 5 мл	По 1 табл. 2-3 раза в сутки Под кожу 1мл В полость конъюнктивы по 1-2 капли 2-3 раза в сутки

Galantamini hydrobromidum (Nivalinum) (А)	Табл. 0,02; 0,005 Амп. 0,25%; 0,5%; 1% р-р – 1мл.	По 1 табл. 2-3 раза в сутки после еды Под кожу по 1мл
Distigmini bromidum (Ubretidum) (А)	Табл. 0,005 Амп. 0,05%; 0,1% р-р – 1мл.	По 1 табл. 1 раз в сутки Под кожу по 1 мл
Atropini sulfas (А)	Гл. капли 1% р-р – 5мл Амп. 0,1% р-р – 1мл	В полость конъюнктивы по 1-2 капли Под кожу 0,25-1мл
Т-ra Belladonnae (Б)	Флак. 10 мл	По 5-10 капель на прием
«Becarbonum»	Офиц. табл.	По 1 табл. 2-3 раза в сутки
«Anusolum»	Офиц. свечи	По 1 свече в прямую кишку на ночь
Scopolamini hydrobromidun (А)	Флак. 0,25% р-р – 5мл	В полость конъюнктивы по 1-2 капли 2-3 раза в сутки
	Амп. 0,05% р-р – 1 мл	Под кожу 0,5-1 мл
«Aeronum» (Б)	Офиц. табл.	По 1-2 табл. перед полетом
Metacinium iodidum (Methacinum) (А)	Табл. 0,002 Амп. 0,1% р-р – 1мл	По 1-2 табл. 2-3 раза в сутки Под кожу (в мышцу, в вену) по 1мл
Pirenzepinum (Gastrilum, Gastrozepinum)	Табл. 0,025; 0,05 Амп. 0,5% р-р – 2мл	По 2 табл. 2 раза в сутки до еды В мышцу (в вену) по 2мл
Ipratropium bromidum (Atroventum)	Табл. 0,01 Аэрозоль 300 доз	По 1 табл. 2-3 раза в сутки до еды Вдыхать 2-3 раза в сутки
Hexamethonium (Benzohexonium) (Б)	Табл. 0,1; 0,025 Амп. .2,5% р-р – 1мл	По 1-2 табл. 3-4 раза в сутки Под кожу (в мышцу) 1мл 1-2 раза в сутки
Trepirium iodidum (Hygronium) (Б)	Амп. 0,1 сухого в-ва	В вену капельно на 0,9% р-ре хлорида натрия

Tubocurarini chloridum (A)	Амп. 1% р-р – 1,5мл	В вену по 0,5мл на 1кг массы тела
Diplacinum (A)	Амп. 2% р-р – 5мл	В вену по 0,25мл на 1кг массы тела
Suxamethonium chloridum (Dithylinum) (A)	Амп. 2% р-р – 2 мл и 5мл	В вену по 0,1мл на 1кг массы тела

Контрольные вопросы

1.Понятие о холинорецепторах, их классификация. Локализация М- и Н-холинорецепторов.

2.Что такое холиномиметики и холиноблокаторы? Их классификация.

3.Фармакодинамика М-холиномиметических средств, их действие на глаз, секрецию желез, тонус гладкомышечных органов. Показания к применению.

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

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

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

7.Симптомы отравления ФОС, лекарственная помощь.

8.Какие фармакологические группы применяются при глаукоме?

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

10.Почему ганглиоблокаторы снижают артериальное давление?

11.Что такое миорелаксанты? Их применение в анестезиологии.

12.Особенности действия миорелаксантов, их нежелательные эффекты.

Тесты для закрепления

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

а) Пилокарпин б) Физостигмин в) Прозерин г) Цититон

2. Какие эффекты наблюдаются при применении М-холиноблокаторов?

а) Сужение зрачков снижение внутриглазного давления б) Расширение зрачков и повышение внутриглазного давления в) Брадикардия
г) Тахикардия д) Снижение секреции желез е) Повышение секреции желез

3. *Как изменится действие атропина на фоне применения прозерина?*

а) Усилится б) Снизится в) Не изменится

4. Отметить показания к применению антихолинэстеразных средств.
а) Глаукома б) Язвенная болезнь желудка в) Бронхиальная астма
г) Атония кишечника

5.Отметить селективные М-холиноблокаторы.
а) Скополамин б) Метацин в) Атровент г) Гастрозепин д) Пилокарпин

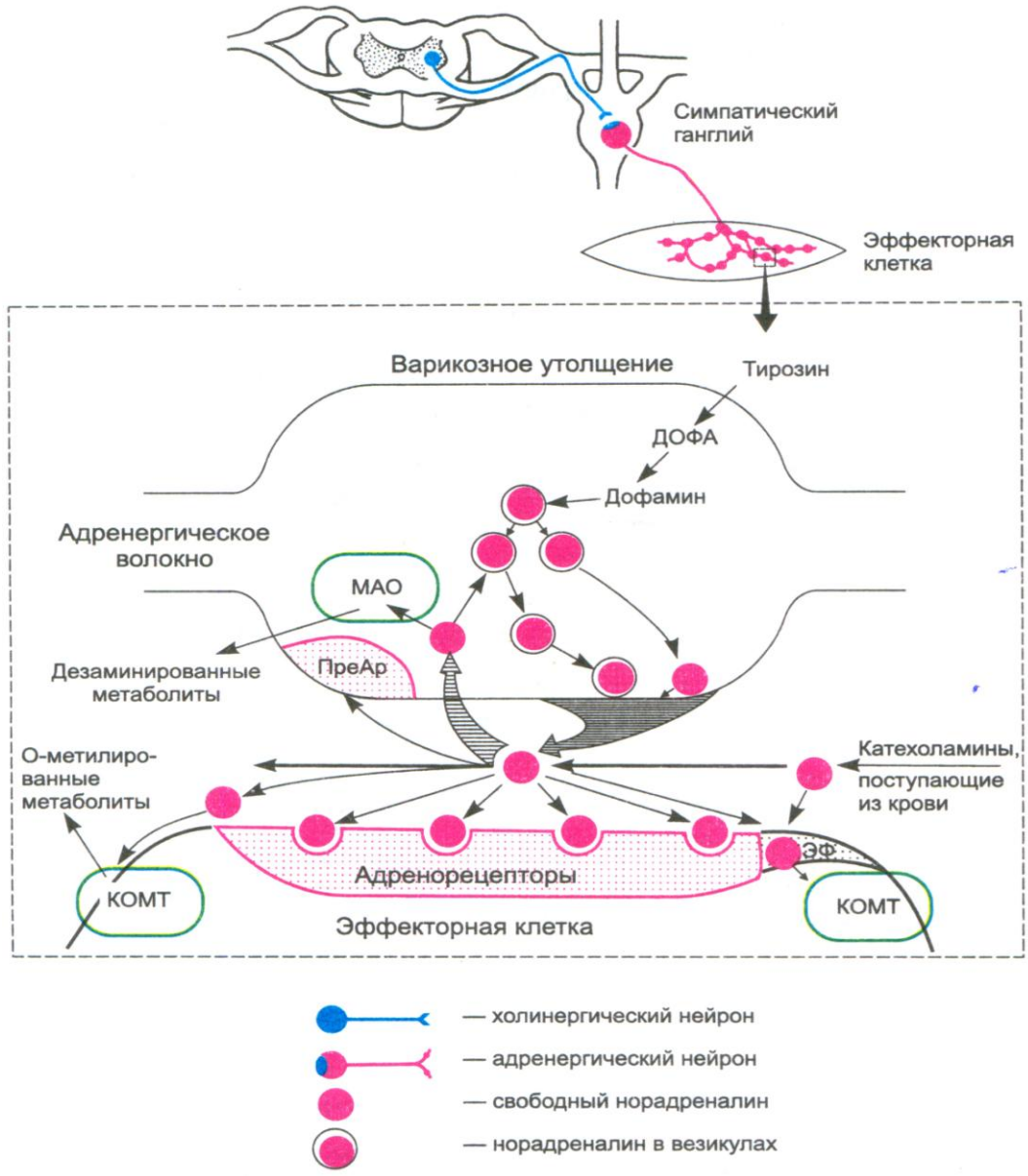
6.Укажите ЛС с противорвотным действием.
а) Атропин б) Убретид в) Аэрон г) Прозерин

7.Отметить ЛС, применяемое при артериальной гипертензии.
а) Атропин б) Бензогексоний в) Прозерин г) Дитилин

Правильные ответы:
1 – б,в;
2 – б,г,д;
3 – в;
4 – а,г;
5 – в,г;
6 – в;
7 – б.

Глава 3.2.2 Средства, действующие в области адренергических синапсов (адренергические средства)

Адренергические синапсы находятся в окончаниях симпатических нервов. Передача нервных импульсов в них осуществляется с помощью медиаторов *катехоламинов*: норадреналина, адреналина. Основным медиатором является норадреналин, который синтезируется в теле нейрона и депонируется в везикулах (гранулах) пресинаптической мембраны. Затем под влиянием пришедшего нервного импульса норадреналин высвобождается из нервного окончания и взаимодействует с адренорецепторами постсинаптической мембраны, что сопровождается развитием специфических фармакологических эффектов. Это действие кратковременно: несколько секунд. Инактивация медиатора осуществляется путем обратного захвата из синаптической щели нервным окончанием и с помощью ферментов моноаминооксидазы (МАО) и катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ). (Рис. 12).



МАО – моноаминоксидаза; КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза;
ПреАР – пресинаптические адренорецепторы; Эф – эффекторная клетка.

Рис. 12 Адренергический синапс (схема)

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

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

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

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

Адреномиметические средства

α - адреномиметики	**β - адреномиметики**	**α - β - адреномиметики**	**Симпато-миметики**
α_1- α_2-адреномиметики	*β_1-β_2-адреномиметики*	Норэпинефрин	Эфедрина гидрохлорид
Нафазолин	Изопреналина сульфат	Эпинефрин	
Ксилометазолин	*β_1- адреномиметики*		
Оксиметазолин	Добутамин		
Тетризолин	*β_2-адреномиметики*		
α_1-адреномиметики	Сальбутамол		
Фенилэфрин	Фенотерол		
Мидодрина хлорид	Гексапреналина сульфат		
α_2-адреномиметики	Формотерол		
Клонидин	Сальметерол		
	Кленбутерол		

α - адреномиметики

Лекарственные средства этой группы оказывают прямое возбуждающее действие на α_1- и α_2-адренорецепторы. Преимущественным действием на α_1-адренорецепторы обладает Фенилэфрин (мезатон), мало влияет на β-адренорецепторы сердца. Вызывает сужение артериол и повышение артериального давления. В отличие от адреналина и норадреналина мезатон не является катехоламином и мало подвержен действию фермента КОМТ, он более стоек, оказывает более длительный эффект. ЛС вызывает расширение зрачка и может понизить внутриглазное давление при открытоугольных формах глаукомы. Применяют мезатон для повышения артериального давления при коллапсе и гипотезии, при ринитах, коньюнктивитах, для расширения зрачка. Противопоказан при гипертонической болезни, атеросклерозе, спазмах сосудов.

Мидодрин (гутрон) – периферический α_1-адреномиметик. Повышает уровень артериального давления путем повышения тонуса артериол. Применяется при гипотензии, нарушениях регуляции кровообращения.

Противопоказан при гипертензии, феохромоцитоме, тяжелой почечной недостаточности, глаукоме.

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

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

В виде капель в нос и спрея выпускается Оксиметазолин (назол), Тетризолин (тизин).

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

β - адреномиметики

Лекарственные средства этой группы оказывают прямое возбуждающее действие на β_1- и β_2-адренорецепторы. Стимуляция β_1-адренорецепторов, расположенных в миокарде, усиливает и учащает сердечные сокращения, повышает возбудимость, облегчает проводимость, увеличивает потребление кислорода миокардом. В связи с возбуждением β_2-адренорецепторов *появляется бронхорасширяющее действие, уменьшение отека в слизистой бронхов, понижается тонус беременной матки (токолитическое действие), расширяются сосуды головного мозга, сердца, скелетных мышц и печени, несколько снижается артериальное давление.*

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

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

β_1 - адреномиметики

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

тахикардия, экстрасистолия, повышение артериального давления, тошнота, головная боль.

β_2 - адреномиметики

К ним относятся ЛС с преимущественным влиянием на β_2-адренорецепторы. Они более избирательно действуют на бронхи, не вызывают выраженной тахикардии и снижения артериального давления. При длительном применении селективность снижается.

Орципреналина сульфат (алупент, астмопент) оказывает более продолжительное бронходилатирующее действие, чем изопреналин. Обладает относительной селективностью. После ингаляции орципреналина эффект продолжается до 4-5 часов. Основные показания к применению: бронхиальная астма, астматические бронхиты, эмфизема легких. Назначают в виде ингаляций, под кожу, в мышцу. Возможные нежелательные эффекты такие же, как и для изопреналина.

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

Фенотерол (беротек) применяют в виде аэрозолей при бронхиальной астме, ингаляции производят с промежутками в 5 часов. Под названием Партусистен применяется при угрозе выкидыша.

Аналогичным действием обладает Гексапреналин (ипрадол), а его ЛС Гинипрал обладает токолитическим действием.

Лекарственные средства Кленбутерол (контраспазмин, спиропент), Формотерол (форадил), Сальметерол (серевент) оказывают более длительное бронхорасширяющее действие – до 10-12 часов. Применяются для поддерживающей терапии и с целью профилактики бронхоспазма.

Нежелательные эффекты проявляются в виде головной боли, возбуждении, тахикардии, треморе.

α, β - адреномиметики

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

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

Применяют норадреналин при многих состояниях, сопровождающихся острым снижением артериального давления. При введении внутрь легко разрушается, а при подкожном и внутримышечном введении вызывает

сильный местный спазм сосудов, что может привести к некрозу ткани. В вену вводят капельно, т.к. в организме быстро инактивируется.

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

Эпинефрин (адреналин) получают синтетическим путем. Выпускается в виде адреналина гидрохлорида и адреналина гидротартрата. Адреналин оказывает прямое стимулирующее влияние на α- и β-адренорецепторы. Стимуляция α_1-адренорецепторов сосудов приводит к их сужению (сосуды внутренних органов, кожи), а активация β_2-адренорецепторов вызывает расширение сосудов скелетных мышц, при этом общее периферическое сопротивление сосудов может значительно снижаться. Тем не менее, среднее артериальное давление вследствие увеличения систолического давления повышается. В больших дозах преобладает влияние адреналина на α_1-адренорецепторы сосудов и повышается общее периферическое сопротивление. Затем прессорное действие адреналина обычно сменяется небольшой гипотензией, что связано с более длительным возбуждением β_2-адренорецепторв сосудов.

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

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

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

Назначают адреналин под кожу, в мышцу и местно, иногда вводят в вену; в случае острой остановки сердца – внутрисердечно. Внутрь адреналин не назначают, т.к. он разрушается в желудочно-кишечном тракте.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Антиадренергические (адреноблокирующие) средства

α - адреноблокаторы	**β -адреноблокаторы**	**α - β - адреноблокаторы**	**Симпатолитики**
α_1- α_2-адреноблокаторы	*β_1 - β_2 - адреноблокаторы*	Лабеталол	Резерпин
Фентоламин	Пропранолол	Карведилол	Раунатин
Дигидроэрготамин	Окспренолол		
Дигидроэрготоксин	Пиндолол		
Пирроксан	Соталол		
α_1-адреноблокаторы	Тимолол		
Празозин	Надолол		
Теразозин	*β_1 - адреноблокаторы*		
Доксазозин	Талинолол		
α_2-адреноблокаторы	Атенолол		
	Метопролол		
	Бисопролол		
	Небиволол		

Ницерголин

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

α - адреноблокаторы

Эти ЛС блокируют α_1- и α_2-адренорецепторы и тормозят передачу возбуждения в адренергических синапсах. Блокада α_1-адренорецепторов приводит к снижению тонуса артериальных и венозных сосудов, вызывая снижение периферического сопротивления сосудов и артериального давления, улучшение кровоснабжения периферических тканей. Они «извращают» (уменьшают) прессорный эффект адреналина, поскольку на фоне блокады α - адренорецепторов проявляется сосудорасширяющее действие адреналина за счет активации β_2-адренорецепторов.

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

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

ЛС противопоказано при органических изменениях сердца и сосудов.

Аналогичным действием обладает Пирроксан.

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

Применяют дигидрированные алкалоиды спорыньи при гипертензии, спазмах кровеносных сосудов.

Дигидроэргокристин входит в состав комбинированных ЛС «Кристепин», «Бринердин», «Норматенс», «Неокристепин», применяемых для снижения артериального давления.

Празозин (минипресс) обладают избирательным действием на постсинаптические α_1-адренорецепторы. Он оказывает одновременно артерио- и венорасширяющее действие, ограничивает в связи с этим венозный возврат крови к сердцу и облегчает его работу за счет уменьшения периферического сопротивления – другими словами, сокращает пре- и постнагрузку на миокард. Основной эффект празозина – снижение артериального давления, связанный главным образом с периферической

вазодилатацией. В отличие от обычных α-адреноблокаторов при приеме празозина тахикардия, как правило, не возникат.

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

Возможны нежелательные явления: головокружение, бессонница, слабость, тошнота. Противопоказан при беременности, детям до 12 лет.

Аналогичным селективным действием обладают Доксазозин (кардура), Теразозин (сетегис).

Ницерголин (сермион) является производным спорыньи и никотиновой кислоты. Обладает α_2-адреноблокирующей и спазмолитической активностью, расширяет мозговые и периферические сосуды. Применяется при нарушениях мозгового и периферического кровообращения, при мигрени, ишемии зрительного нерва. Возможны нежелательные эффекты: гипотензия, головокружение, зуд, диспепсические явления.

β - адреноблокаторы

ЛС этой группы нарушают проведение нервных импульсов в адренергических синапсах за счет угнетения β-адренорецепторов. Блокада β_1-адренорецепторов, расположенных в миокарде, вызывает ослабление силы и частоты сердечных сокращений, снижение сократительной способности миокарда и потребности сердца в кислороде, уменьшение сердечного выброса (ударного объема) и падение артериального давления. (Рис. 12) Угнетение β_2-адренорецепторов может привести к спазму бронхов, повышению тонуса мускулатуры матки, уменьшению процессов гликогенолиза (снижается уровень сахара в крови).

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

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

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

β_1 - β_2 - адреноблокаторы

Пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал) являются широко применяемым лекарственным средствам. Он блокирует β_1- и β_2-адренорецепторы сердца, бронхов, желудочно-кишечного тракта, матки и др. Основным является его влияние на миокард: снижение сократительной

способности, величины сердечного выброса, потребности миокарда в кислороде. Применяют пропранолол для лечения стенокардии, нарушений сердечного ритма (тахикардиях), артериальной гипертензии, тиреотоксикозе, глаукоме (снижают секрецию внутриглазной жидкости).

Рис. 12 Фармакологические эффекты β-адреноблокаторов

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

При применении пропранолола возможны побочные явления: брадикардия, общая слабость, головокружение, бронхоспазм, диспепсические расстройства.

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

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

К неселективным β-адреноблокаторам относятся также Пиндолол (вискен), Надолол (коргард), Соталол (соталекс), Тимолол (тимоптик) и другие ЛС.

β_1 - адреноблокаторы (кардиоселективные)

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

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

Возможны нежелательные побочные эффекты: чувство жара, головокружение, диспепсия.

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

Кардиоселективными β_1-адреноблокаторами являются также Метопролол (беталок, эгилок, метокард, сеодол), Небиволол (небилет, небикард), Бисопролол (конкор) и др. Небиволол обладает также сосудорасширяющим действием.

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

α-β-адреноблокаторы

Лекарственным средством, блокирующим оба типа адренорецепторов, является Лабеталол (коретон, трандат). Снижает общее периферическое сопротивление сосудов, обладает достаточно быстрым и выраженным гипотензивным эффектом. Применяют лабеталол в качестве антигипертензивного средства, в основном для купирования гипертензивных кризов.

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

Симпатолитики

Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне пресинаптической мембраны либо истощая запасы норадреналина в нервных окончаниях, либо предотвращая его высвобождение. Это приводит к уменьшению влияния симпатической нервной системы на кровеносные

сосуды и сердце – сосуды расширяются, снижается сила сердечных сокращений и возникает брадикардия. Результатом этого является снижение артериального давления.

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

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

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

При применении резерпина отмечаются нежелательные эффекты: сонливость, депрессия, заложенность носа, спазмы желудка и кишечника, понос, усиление секреции пищеварительных желез, боли в желудке.

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

НазваниеЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Phenylephrinum (Mesatonum) (Б)	Амп. 1% р-р - 1мл	В вену (медленно) с 20-40 мл 40% р-ра глюкозы Под кожу (в мышцу) по 0,3-1мл
Xylometazolinum (Xymelinum, Halazolinum) (Б)	Флак. 0,05% и 0,1% р-р -10 мл Мазь (гель) 0,05%-0,1%	В нос по 1-3 капли 2-3 раза в сутки Смазывать слизистую носа 3 раза в сутки
Isoprenalini sulfas (Isadrinum; Novodrinum) (Б)	Табл. 0,005 Флак. 0,5% и 1% р-р – 25 мл и 100 мл	Под язык по 1 табл. 2-4 раза в сутки Ингаляционно 2-4 раза в сутки
Fenoterolum	Табл. 0,005	По 1табл. 3-4 раза в сутки

(Berotecum) (Б)	Амп. 0,05% р-р – 10 мл Аэрозоль 10 мл	В вену капельно на 40% р-ре глюкозы Ингаляционно 2-3 раза в сутки
Salbutamolum (Ventolinum) (Б)	Табл. 0,002, 0,004 Амп. 0,1% р-р - 5мл Аэрозоль 10 мл	По 1 табл. 2 раза в сутки В вену капельно на 40% р-ре глюкозы Ингаляционно 3-4 раза в сутки
Dobutaminum (Dobujectum) (Б)	Флак. 1,25% р-р - 20мл Амп. 5% р-р - 5мл	В вену капельно на изотоническом р-ре натрия хлорида
Epinephrini hydrochloridum (Adrenalini hydrochloridum) (Б)	Амп. 0,1% р-р – 1мл Флак. 0,1% р-р – 10 мл	Под кожу, в мышцу по 0,3-1 мл Местно
Norepinephrini hydrotartras (Noradrenalini hydrotartras) (Б)	Амп. 0,2% р-р – 1мл	В вену капельно на изотоническом р-ре натрия хлорида
Ephedrini hydrochloridum (Б)	Табл. 0,025 Амп. 1%, 3% и 5% р-р – 1мл	По 1-2 табл. 2-3 раза в сутки Под кожу, в мышцу по 0,4-1 мл В вену капельно на изотоническом р-ре натрия хлорида

Phentolaminum (Regetinum) (Б)	Табл. 0,025 Амп. 1% р-р - 1 мл и 5 мл	По 2-4 табл. 3 раза в сутки В мышцу 1-2 мл В вену струйно или капельно на р-ре глюкозы
Prazosinum (Minipressum) (Б)	Табл. 0,001, 0,005	По 1-3 табл. 2-3 раза в сутки
Nicergolinum (Sermionum) (Б)	Табл. 0,005, 0,01 Флак. 0,004 сухого в-ва	По 1табл. 2-3 раза в сутки В мышцу, в вену капельно в на 0,9% р-ре

		натрия хлорида
Propranololum (Anaprilinum, Obsidanum) (Б)	Табл. 0,01, 0,04, 0,08 Амп. 0,1% р-р – 1мл и 5 мл	По 1- 4 табл. 3-4 раза в сутки В вену 5-10 мл
Oxprenololum (Trasicorum) (Б)	Табл. 0,02, 0,08	По 1-2 табл. 3 раза в сутки
Talinololum (Cordanum) (Б)	Драже 0,05; 0,1 Амп. 0,2% р-р – 5 мл	По 1-2 драже 1-3 раза в сутки В вену медленно
Atenololum (Tenorminum) (Б)	Табл.0,05, 0,1	По 1табл. 1-2 раза в сутки
Labetalolum (Coretonum) (Б)	Табл. 0,1, 0,2 Амп. 1% р-р – 5мл	По 1табл. 2-3 раза в сутки В вену медленно
Rhaunatinum(Б)	Табл. 0,002	По 1табл. 1-3 раза в сутки (после еды)
«Adelphanum»	Офиц. табл.	По 1табл. 1-3 раза в сутки (после еды)

Контрольные вопросы

1. Классификация адренорецепторов и их локализация.
2. Какое действие характерно для α-адреномиметических средств? Показания к применению.
3. Какой принцип действия ксилометазолина при рините?
4. Селективные и неселективные β-адреномиметики, их фармакодинамика и применение.
5. Фармакодинамика и применение эпинефрина гидрохлорида и эфедрина гидрохлорида. Их сравнительная характеристика и особенности действия.
6. Какие ЛС применяют при бронхиальной астме?
7. Какая группа ЛС обладает токолитическим действием?
8. Как β-адреноблокаторы влияют на деятельность сердца? Каковы их показания к применению и побочные эффекты?
9. В чем заключается отличие в действии пропранолола и атенолола?
10. Назовите фармакологические группы ЛС, применяемые при артериальной гипертензии? В чем заключается механизм их гипотензивного действия.

Тесты для закрепления

1. Какие эффекты связаны с возбуждением β - адренорецепторов?

а) Тахакардия б) Брадикардия в) Спазм бронхов г) Расслабление мышц бронхов д) Сужение сосудов е) Расширение сосудов

2. Указать средства, повышающие артериальное давление.

а) Анаприлин б) Мезатон в) Адреналин г) Раунатин

3. В каких случаях показано применение адреналина?

а) При остановке сердца б) При бронхиальной астме в) При гипертензии г) При гипогликемии д) При стенокардии

4. Какие ЛС применяют при бронхиальной астме?

а) Эфедрин б) Адреналин в) Нафтизин г) Сальбутамол д) Анаприлин

5. Отметить α - адреноблокаторы.

а) Атенолол б) Фентоламин в) Ницерголин г) Мезатон д) Адреналин

6. Применение β - адреноблокаторов, кроме:

а) Стенокардия б) Бронхиальная астма в) Артериальная гипертензия г) Тахикардия

7. Отметить кардиоселективные β - адреноблокаторы.

а) Надолол б) Атенолол в) Пропранолол г) Метопролол

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

а) Симпатолитики б) Симпатомиметики в) β - адреноблокаторы г) α - адреномиметики

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

а) Повысит б) Снизит в) Не изменит

Правильные ответы:

1 – а,г,е;
2 – б,в;
3 – а,б,г;
4 – а,б,г;
5 – б,в;
6 – б;
7 – б,г;
8 – в;
9 – б.

Глава 3.3 Лекарственные средства, влияющие на ЦНС

Центральная нервная система имеет первостепенное значение для жизнедеятельности организма. Нарушение ее нормального функционирования может привести к тяжелым заболеваниям.

Все лекарственные вещества, действующие на ЦНС, условно можно разделить на две группы:

1. угнетающие функции ЦНС (средства для наркоза, снотворные, противосудорожные средства, наркотические анальгетики, некоторые психотропные средства (нейролептики, транквилизаторы, седативные);

2. возбуждающие функции ЦНС (аналептики, психостимуляторы, общетонизирующие, ноотропные средства).

3.3.1 Лекарственные средства, угнетающие ЦНС

Средства для наркоза

Ингаляционные	*Неингаляционные*
Эфир для наркоза	Тиопентал-натрий
Галотан	Гексенал
Энфлуран	Натрия оксибутират
Пропофол	Кетамина гидрохлорид
Азота закись	Пропанидид

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

Официальной датой открытия наркоза считается 1846 год, когда американский стоматолог Уильям Мортон применил для обезболивания операции удаления зуба эфир. Применение его было публично подтверждено во время операции с помощью маски.

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

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

I стадия – оглушения (анальгезии) (анальгезия – утрата болевой чувствительности (от греч. – an – отрицание, algos – боль).

При поступлении наркотического вещества в организм в первую очередь развивается угнетение центров коры головного мозга, что сопровождается снижением болевой чувствительности и постепенным угнетением сознания. К концу стадии анальгезии болевая чувствительность полностью

утрачивается, и в этой стадии можно проводить некоторые хирургические манипуляции (вскрытие абсцессов, перевязки и др.) – рауш-наркоз.

II стадия – возбуждения

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

III стадия – хирургического наркоза

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

IV стадия – пробуждения (восстановления)

Наступает после прекращения введения наркотического средства. Функции ЦНС восстанавливаются.

V стадия – паралича (агональная)

В случае передозировки средства для наркоза дыхание становится поверхностным, деятельность межреберных мышц постепенно угасает, нарушается дыхание. Развивается кислородная недостаточность. Смерть может наступить от паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

Средства для ингаляционного наркоза

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

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

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

Для действия фторотана характерна брадикардия (для премедикации вводят атропин), снижение артериального давления (вводят мезатон), аритмии в связи с повышением чувствительности миокарда к адреналину.

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

Пропофол (пропован, дипривaн) обладает кратковременным действием и вызывает наступление медикаментозного сна в течение 30 сек. Пропофол уменьшает церебральный кровоток, внутричерепное давление и мозговой метаболизм. Побочное действие проявляется редко. Применяют с 3-х летнего возраста.

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

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

Средства для неингаляционного наркоза

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

Применяются для кратковременных операций и для вводного или базисного наркоза, после которого переходят к основному наркозу вдыханием ингаляционных средств (комбинированный наркоз).

Тиопентал-натрий – производное барбитуровой кислоты. Отличается высокой наркотической активностью и быстрым развитием наркотического эффекта. Через минуту после внутривенного введения развивается максимальное действие, которое продолжается 20-30 мин. Нежелательные побочные эффекты проявляются в угнетении дыхания и сердечной деятельности, слюнотечении, бронхоспазмах.

Аналогичным действием обладает Гексенал.

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

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

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

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

Спирт этиловый

Является наркотическим веществом, оказывающим угнетающее действие на ЦНС. Однако в качестве средства для наркоза использоваться не может, т.к. обладает малой *наркотической широтой* (максимально возможный диапазон между концентрациями вещества в крови, вызывающим хирургический наркоз и паралич жизненно важных функций) и вызывает длительную стадию возбуждения (опьянения). Для этой стадии характерны эмоциональное возбуждение, повышение настроения, снижение критического отношения к собственным поступкам, расстройство мышления и памяти, снижается работоспособность и т.д.

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

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

Спирт оказывает влияние на пищеварительную систему. Желудочная секреция повышается при воздействии алкоголя в концентрации не свыше 20%. Дальнейшее увеличение концентрации спирта приводит к временному снижению секреции.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лечение необходимо сочетать с психотерапией.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Форма выпуска	Способы применения
Aether pro narcosi (Б)	Флак. 100 мл, 150 мл	Ингаляционно
Halothanum (Phthorotanum, Narcotanum) (Б)	Флак. 50 мл	Ингаляционно
Isofluranum	Флак. 100 мл	Ингаляционно
Nitrogenium oxydulatum	Металлические баллоны	Ингаляционно
Thiopentalum – natrium (Б)	Флак. 0,5 и 1,0 сухого вещества	2-2,5% р-р в вену
Natrii oxybutyras (Б)	Амп. 20% р-р- 10 мл	В мышцу, в вену медленно
Propanididum (Sombrevinum) (Б)	Амп. 5% р-р – 10 мл	В вену медленно
Ketamini hydrochloridum (Calypsolum, Ketalar) (А)	Амп. 1%,5% р-р – 2 мл,10 мл и 20 мл	В мышцу В вену медленно

Контрольные вопросы

1.Понятие о наркозе и его стадиях. Классификация средств для наркоза.

2.Дайте сравнительную характеристику средств для ингаляционного наркоза.

3.Особенности действия и применения неингаляционных наркотических средств. Сравнительная характеристика.

4.Какие осложнения характерны при использовании средств для наркоза и какие меропроиятия проводятся по их устранению?

5.Острое отравление спиртом этиловым и меры оказания помощи. Социальные меры борьбы с алкоголизмом.

6.Применение спирта этилового в медицине.

Тесты для закрепления

1. Указать средства, применяемые для неингаляционного наркоза.

а) Тиопентал-натрий б) Закись азота в) Натрия оксибутират

г) Изофлуран д) Кетамин

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

а) Сознание сохранено б) Сознание выключено в) Болевая чувствительность отсутствует г) Тонус скелетной мускулатуры сохранен
д) Спинномозговые рефлексы подавлены

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

а) Эфир для наркоза б) Фторотан в) Закись азота г) Изофлуран
д) Сомбревин

4. Какие эффекты спирта этилового используют в практической медицине?

а) Раздражающий б) Наркотический в) Вяжущий г) Антисептический
д) Противошоковый

Правильные ответы:
1 – а,в,д;
2 – б,в,д;
3 – б,г;
4 – а,в,г,д;

Снотворные средства

Барбитураты	*Бензодиазепины*	*Другие*
Фенобарбитал	Нитразепам	Зопиклон
Циклобарбитал (Реладорм)	Флунитразепам	Золпидем
	Триазолам	Бромизовал
		Доксиламин

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

Сон является жизненно важной потребностью организма. Механизм сна очень сложен. В изучение его большой вклад внес И.П.Павлов.

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

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

Расстройства сна вызываются разными причинами:

- переутомление;
- нарушение биологического ритма жизни;
- боль, заболевание;
- возбуждающее действие напитков, ЛС и др.

Различают два вида бессонницы:

- транзиторную, которая возникает при смене привычного образа жизни, эмоциональные стрессы, нагрузка и др.
- хроническую, являющуюся самостоятельным заболеванием ЦНС.

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

Выделяют три группы снотворных средств:

1 – производные барбитуровой кислоты;

2 – бензодиазепины;

3 – средства разного химического строения.

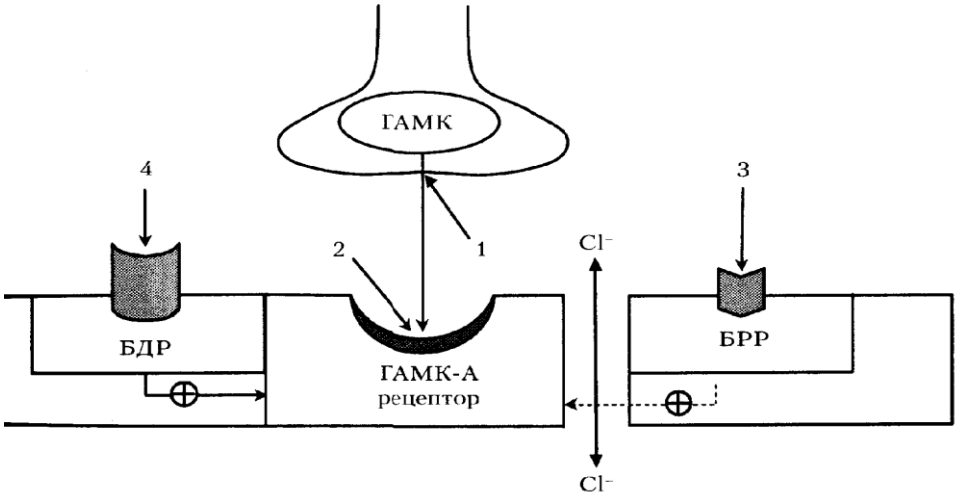
Механизм действия снотворных заключается в их способности угнетать передачу импульсов в различных отделах ЦНС. Они стимулируют тормозные ГАМК-ергические процессы в головном мозге через барбитуровые (барбитураты) или через бензодиазепиновые (бензодиазепины) рецепторы (Рис.13). Важное значение имеет ослабление возбуждающего действия ретикулярной формации на кору головного мозга.

Производные барбитуровой кислоты

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

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

Циклобарбитал входит в состав комбинированного лекарственного средства «Реладорм».



БДР – бензодиазепиновый рецептор БРР – барбитуровый рецептор

Рис.13 Схема ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного комплекса с ионофором хлора

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

Нежелательные побочные эффекты проявляются в возникновении лекарственной зависимости при длительном применении, угнетении дыхания, нарушении функции почек и печени, аллергических реакциях (сыпь), понижении давления.

В настоящее время в качестве снотворных средств применяются редко.

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

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

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

Производные бензодиазепина

Являются более безопасными средствами, имеют некоторые преимущества по сравнению с барбитуратами: они меньше влияют на структуру сна, однако при их длительном применении, особенно в больших

дозах, возможна дневная сонливость, вялость, разбитость, головокружение, возможно развитие лекарственной зависимости.

Эти ЛС обладают транквилизирующим эффектом (см. «Психотропные средства»). Механизм снотворного действия (и других эффектов) бензодиазепинов связан с усилением тормозного влияния ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в ЦНС. ГАМК – основной тормозной медиатор ЦНС, выполняющий эту функцию во всех отделах мозга, включая таламус, кору, спинной мозг и др. От 30 до 50% нейронов мозга является тормозными ГАМК-ергическими. Производные бензодиазепина, взаимодействуя со *специфическими бензодиазепиновыми* рецепторами, входящими в состав одной из субъединиц ГАМК-рецептора, повышает чувствительность последнего к своему медиатору. При активации ГАМК-рецептора открывается хлорный канал; усиленный вход в клетку ионов хлора вызывает повышение потенциала мембраны, при этом активность нейронов во многих отделах мозга падает. (Рис.10)

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

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

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

Флунитразепам (рогипнол) оказывает седативное, снотворное, противосудорожное, миорелаксирующее действие. Применяется при расстройствах сна, для премедикации перед наркозом.

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

Перечисленные бензодиазепиновые снотворные средства различаются по длительности действия, имеют разный период полувыведения. $T_{0,5}$ нитразепама (и его активных метаболитов) составляет 24ч., флунитразепама – 20ч., триазолама – до 6 часов.

Специфическим антагонистом бензодиазепинов является *флумазенил.* Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность большинства центральных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков. Обычно флумазенил используют для устранения остаточных эффектов бензодиазепинов (например, при их

применении в хирургической практике или при диагностических процедурах), а также при их передозировке или остром отравлении.

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

Снотворные средства разного химического строения

Зопиклон (имован, сомнол, соннат), Золпидем (ивадал, нитрест) являются представителями нового класса соединений, производных циклопирролона, структурно отличающихся от бензодиазепинов и барбитуратов. Седативно-снотворное действие этих ЛС обусловлено активацией ГАМК-ергических процессов в ЦНС. Они быстро вызывают сон, не меняя его структуру, не вызывают разбитости и сонливости утром, не обладают кумуляцией и не вызывают лекарственной зависимости. Применяются для лечения разных видов бессонницы. Имеют $T_{0,5}$ около 3-5 часов.

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

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

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

Противосудорожные средства

Противоэпилептические средства	***Противопаркинсонические средства***	
	Активаторы дофаминергических процессов	*Блокаторы холинергических процессов*
Фенобарбитал		
Примидон	Леводопа+карбидопа	Тригексифенидил
Карбамазепин	Леводопа+бенсеразид	Бипериден
Клоназепам	Селегилин	
Вальпроевая	Бромокриптин	
кислота и ее соли	Амантадин	
Ламотриджин		
Этосуксимид		
Триметадион		
Диазепам		

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

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

Противоэпилептические средства

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

Различают следующие типы эпилептических припадков:

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

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

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

2 - **парциальные (локальные, очаговые) припадки:**

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

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

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

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

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

Лечение эпилепсии проводится длительно и регулярно на протяжении многих лет. ЛС и дозы подбираются индивидуально. Прекращение или замена одного ЛС другим должны производиться постепенно, так как в противном

случае возможно резкое обострение заболевания. Часто используют комбинированную терапию

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

Более избирательным противоэпилептическим действием обладают следующие лекарственные средства:

Фенитоин (дифенин) – близок по структуре к барбитуровой кислоте. Оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта. Эффективен также при некоторых формах сердечных аритмий. Назначают внутрь во время или после еды, т.к. он раздражает слизистую оболочку желудка. Нежелательные эффекты: головокружение, вожбуждение повышение температуры тела, тремор, сыпь, тошнота, рвота, гиперплазия десен.

Примидон (гексамидин) близок по строению к фенобарбиталу, но снотворным действием не обладает. Эффективен главным образом при больших припадках. Нежелательные эффекты: головокружение, тошнота, нарушение кроветворения, нервно-психические расстройства.

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

Клоназепам (антелепсин) является производным бензодиазепина. Оказывает транквилизирующее, миорелаксирующее, противосудорожное действие. Последнее выражено сильнее, чем у других ЛС этой группы. Нежелательные эффекты: нарушение координации движений, раздражительность, депрессивные явления.

Применение противоэпилептических средств

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

Производные вальпроевой кислоты – Натрия вальпроат (депакин, конвулекс, вальнат), Магния вальпроат (дипромал), Кальция вальпроат (конвульсофин) – оказывают специфическое действие на метаболизм ГАМК, повышают ее содержание в ЦНС и понижают тем самым возбудимость эпилептического очага (ГАМК – тормозной медиатор ЦНС). Применяют при разных формах эпилепсии. Нежелательные эффекты: тяжесть в области желудка, тошнота, рвота, нарушение свертывания крови.

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

Триметадион (триметин) применяют преимущественно при малых припадках, может кумулировать. Нежелательные эффекты: светобоязнь, кожная сыпь, изменения со стороны крови. При лечении необходимо проводить повторные анализы крови.

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

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

Противопаркинсонические средства

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) и сходные с ней состояния, обозначаемые термином «паркинсонизм», проявляются нарушением двигательных функций. Характеризуются такими симптомами, как дрожание (тремор) конечностей, головы, повышение тонуса (ригидность) скелетных мышц и затруднение движений, семенящая походка, маскообразное лицо и др.

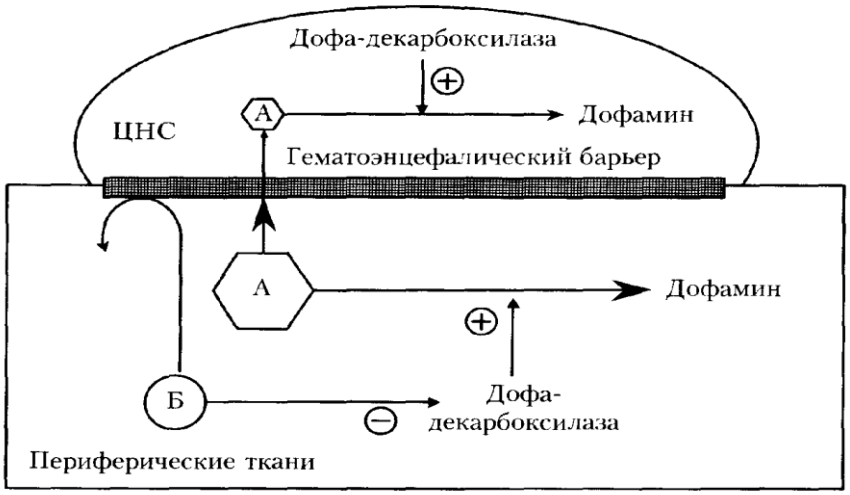
Патогенез заболевания заключается в повреждении подкоркового образования – черной субстанции, где снижается содержание дофамина и нарушается тормозная дофаминергическая передача импульсов. На этом фоне становятся преобладающими активирующие холинергические процессы в этих подкорковых структурах.

Лечение заболевания направлено либо на усиление дофаминергических процессов, либо на блокирование холинергической ипульсации.

Активаторы дофаминергических процессов

Леводопа является предшественником дофамина. Проникает через гематоэнцефалический барьер и под действием декарбоксилазы превращается в дофамин, восполняя его недостаток в ЦНС. Однако значительная часть ЛС превращается в дофамин в периферических тканях (печень, почки, кишечник). Это снижает специфическое действие ЛС и является причиной возникновения нежелательных побочных эффектов: нарушение аппетита, тошнота, рвота, аритмии, психические расстройства и др.

Для предупреждения этих явлений леводопу комбинируют с ингибиторами периферической декарбоксилазы – *карбидопой и бенсеразидом*. Комбинации «леводопа + карбидопа» выпускаются в виде таблеток «Наком», «Синемет», «Синдопа», «Мадопар» и др. (Рис.14).



А - леводопа Б – карбидопа

Рис. 14 Действие леводопы и карбидопы

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

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

Амантадин (мидантан) ускоряет высвобождение дофамина из нейрональных депо и тормозит его обратный захват. (Рис. 15).

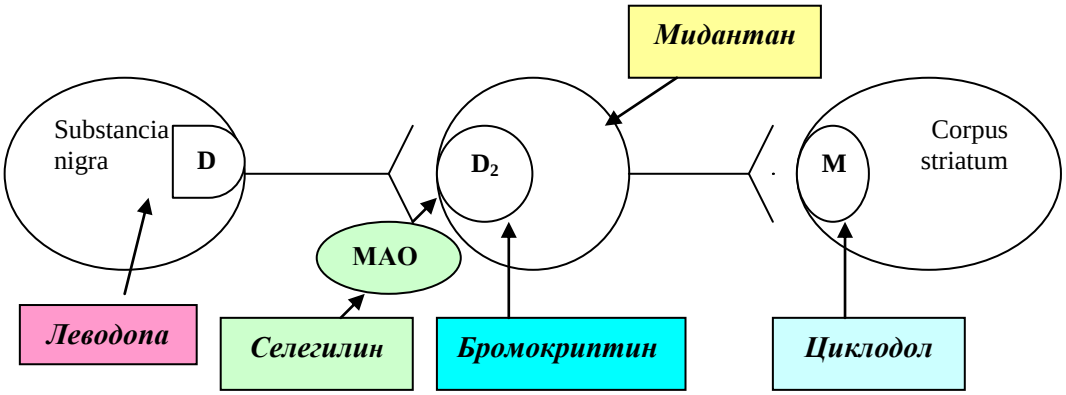


Рис. 15 Основная направленность действия противопаркинсонических средств

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

Блокаторы холинергических процессов

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

Нежелательные эффекты: сухость во рту, нарушение зрения, тахикардия, возбуждение ЦНС.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Phenobarbitalum (Б)	Табл. 0,05 и 0,1	По 1-2 табл. за 1 час до сна
Nitrazepamum (Б) (Radedorm)	Табл. 0,005; 0,1	По 1 табл. за 30 мин. до сна
Flunitrazepamum (Б) (Rohypnolum)	Табл. 0,001; 0,002	По 1 табл. за 30 мин. до сна
Triazolam (Halcionum)	Табл. 0,000125; 0,00025	По 1 табл. перед сном
«Reladormum»	Офиц. табл.	По 1 табл. перед сном
Zopiclonum (Imovanum)	Табл. 0,0075	По 1 табл. перед сном
Bromisovalum (Б)	Табл. 0,3	По 2 табл. перед сном
Phenitoium (Dipheninum) (Б)	Табл. 0,117	По 1-3 табл. 1-3 раза в сутки
Carbamazepinum (Finlepsinum, Tegretolum) (Б)	Табл. 0,1; 0,2; 0,4	По 1-2 табл. 1-3 раза в сутки (во время или после еды)
Clonazepamum (Antelepsium) (Б)	Табл. 0,001; 0,0025	По 1-2 табл. 3-4 раза в сутки
Magnesii valproas (Dipromalum)	Табл. 0,2	По 1-2 табл. 1-3 раза в сутки
Ethosuximidum (Suxilepum) (Б)	Капс. 0,25	По 1-2 капс. 3-4 раза в сутки во время еды
Levodopa (Caldopa, Dopaflexum) (Б)	Капс. (табл.) 0,25; 0,5	По 1-4 табл. (капс.) 3-4 раза в сутки (во время или после еды)
Trihexyphenidylum	Табл. 0,002; 0,005	По 1-3 табл. 3 раза

(Cyclodolum, Parcopanum)		в сутки
«Nacom», «Sinemet», «Syndopa»	Офиц. табл.	По 1-2 табл. 1- 4 раза в сутки
Amantadinum (Midantanum) (Б)	Табл. 0,1	По 1 табл. 3 раза в сутки

Контрольные вопросы

1.Общая характеристика снотворных средств. Классификация, особенности действия барбитуратов и производных бензодиазепина.

2.Симптомы острого отравления снотворными средствами, помощь при отравлении.

3.Характеристика и применение противоэпилептических средств, особенности назначения.

4.Основные противопаркинсонические средства, их классификация, фармакодинамика, применение.

Тесты для закрепления

1.Что характерно для последействия при применении снотворных средств?

а) Вялость б) Сонливость в) Возбуждение

2.Какие явления могут развиваться при длительном применении барбитуратов?

а) Привыкание б) Лекарственная зависимость в) Экстрапирамидные расстройства

3. Отметить противоэпилептические средства.

а) Циклодол б) Этосуксимид в) Дифенин г) Карбамазепин д) Леводопа е) Мидантан

4. Указать средства для купирования эпилептического статуса.

а) Дифенин б) Карбамазепин в) Диазепам г) Тиопентал-натрий

д) Депакин

5. С чем связывают противопаркинсонический эффект леводопы при паркинсонизме?

а) Стимуляция холинергических процессов в ЦНС б) Угнетение холинергических процессов в ЦНС в) Стимуляция дофаминергических процессов в ЦНС

6. Отметить противопаркинсонические средства.

а) Дифенин б) Мидантан в) Наком г) Карбамазепин д) Циклодол

Правильные ответы:
1 – а,б;
2 – а,б;
3 – б,в,г;
4 – а,в;
5 – б;
6 – б,в,д.

Анальгетики

Анальгетиками (от греч. – an – отрицание, algesis – ощущение боли) называют лекарственные вещества, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют чувство боли. Боль является симптомом многих заболеваний и различных повреждений.

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

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

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

Анальгетики

Опиоидные	*Неопиоидные*
Морфина гидрохлорид	*Салицилаты*
Морфилонг	Кислота ацетилсалициловая
Омнопон	*Производные пиразолона*
Тримеперидин	Метамизол-натрий
Фентанил	(анальгин)
Бупренорфин	*Производные анилина*
Пентазоцин	Ацетаминофен
Трамадол	(парацетамол, тайленол, калпол,
Буторфанол	солпадеин)

Наркотические (опиоидные анальгетики)

В эту группу входят вещества центрального действия, способные избирательно подавлять чувство боли за счет влияния на ЦНС. Другие виды чувствительности страдают мало.

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

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

Показаниями к применению опиоидных анальгетиков являются:

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

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

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

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

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

Растительные наркотические анальгетики

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

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

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

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

Морфин возбуждает центр блуждающих нервов, возникает брадикардия.

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

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

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

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

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

Синтетические наркотические анальгетики

Помимо морфина и его производных, в медицинской практике широко применяются и полусинтетические ЛС.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Острое отравление опиоидными анальгетиками

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

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

Лечение наркомании проводится в условиях стационара по специальным методикам.

Ненаркотические (неопиоидные) анальгетики

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

Основные эффекты неопиоидных анальгетиков связаны с их способностью тормозить синтез *простагландинов* – веществ, обладающих высокой биологической активностью. Простагландины образуются из арахидоновой кислоты под влиянием фермента *циклооксигеназы* (ЦОГ). (Рис. 16). Известны два типа этого фермента: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 обеспечивает синтез простагландинов, которые выполняют регуляторную функцию во многих тканях организма (участвуют в регуляции кровообращения, функций желудочно-кишечного тракта, почек, матки и других органов). Под влиянием ЦОГ-2 при повреждении и воспалении образуются простагландины, которые стимулируют воспалительный процесс, повышают проницаемость сосудов, усиливают чувствительность болевых рецепторов. (Рис. 17).

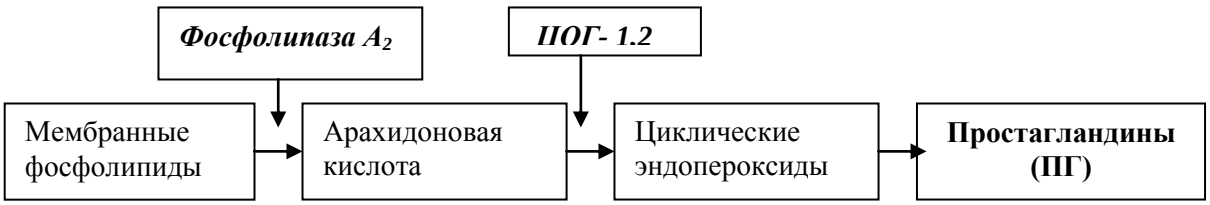


Рис. 16 Схема образования простагландинов

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

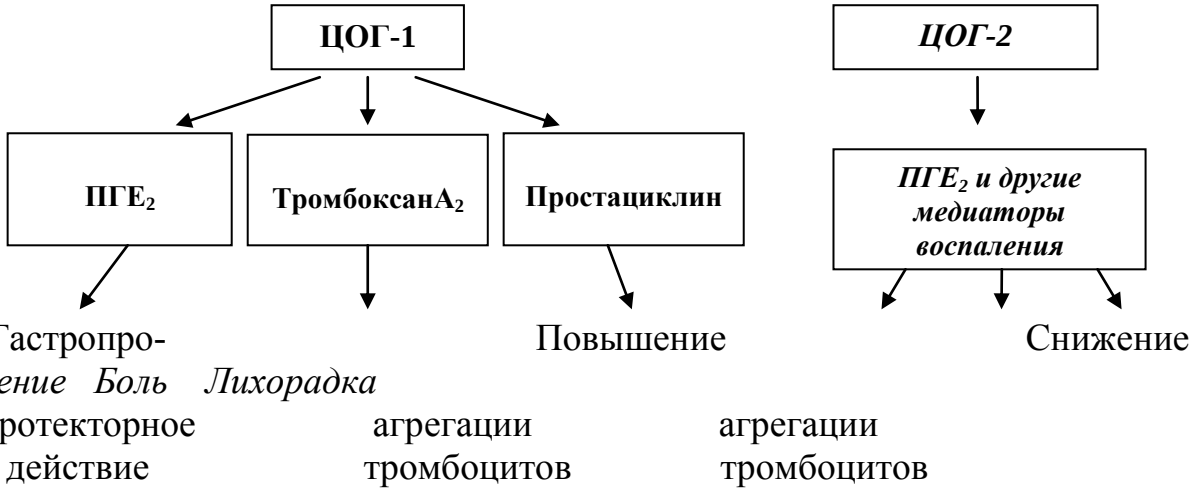


Рис. 17 Классификация циклооксигеназы

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

Жаропонижающий эффект неопиоидных анальгетиков проявляется в снижении повышенной температуры тела за счет усиления теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). При лихорадке повышается уровень простагландинов в головном мозге, которые влияют на центр терморегуляции. Неопиоидные анальгетики подавляют синтез и снижают уровень простагландинов в ЦНС. Они эффективны только при повышенной температуре (свыше $38{,}5^0$С) и не влияют на нормальную температуру тела.

Производные салициловой кислоты

Кислота ацетилсалициловая (аспирин) – синтетическое ЛС, оказывающее болеутоляющее, противовоспалительное, жаропонижающее действие, а в малых дозах (75–325 мг в сутки) тормозящее агрегацию тромбоцитов и применяемое для профилактики тромбообразований при сердечно-сосудистых заболеваниях. Является селективным ингибитором ЦОГ-1. Аспирин хорошо всасывается при приеме внутрь. Назначается самостоятельно или в сочетании с другими лекарственными средствами в виде комбинированных ЛС: «Цитрамон», «Кофицил», «Аскофен», «Томапирин», «Цитрапар», «Аскафф» и др., а также в виде растворимых таблеток, содержащих аскорбиновую кислоту – «Аспирин УПСА», «Аспирин-С», «Форталгин-С» и др. Выпускается инъекционная форма аспирина – Аспизол. Из салицилатов используются также Натрия салицилат и Салициламид.

Нежелательные побочные эффекты проявляются диспептическими расстройствами, шумом в ушах, ослаблением слуха, аллергическими реакциями, кровотечениями, бронхоспазмом («аспириновая» астма»). Вследствие нарушения синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и раздражающего действия салицилаты вызывают ее повреждение: изъязвления, геморрагии. У детей при вирусных инфекциях возможно развитие сндрома Рэйе с поражением головного мозга, печени. В этом случае их не рекомендуется назначать детям до 12 лет.

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

Производные пиразолона

Метамизол–натрий (анальгин) обладает противовоспалительным, жаропонижающим действием, но в большей степени проявляется

болеутоляющий эффект. Хорошо растворяется в воде, поэтому часто используется и для парентерального введения. Входит в состав комбинированных ЛС «Темпалгин», «Пенталгин», «Бенальгин», а также в сочетании со спазмолитиками в состав ЛС «Баралгин», «Спазган», «Максиган», эффективных при спазматических болях.

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

Производные анилина

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

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

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Morphini hydrochloridum (A)	Табл.(капс.) 0,01;0,03; 0,06; 0,1. Амп. 1% р-р – 1 мл	По 1 табл. (капс.) 2–3 раза в сутки Под кожу по 1 мл
Morphilongum (A)	Амп. 0,5% р-р – 2 мл	В мышцу по 1 мл
Omnoponum (A)	Амп. 1% и 2% р-р – 1 мл	Под кожу по 1 мл
Trimeperidinum (Promedolum) (A)	Табл. 0,025 Амп. 1% и 2% р-р – 1 мл	По 1–2 табл. при болях Под кожу (в вену) по 1–2 мл
Phentanylum (A)	Амп. 0,005% р-р – 2,5 мл и 10 мл	В мышцу (в вену) по 1-2 мл

Tramadolum (Tramalum) (А)	Капс. (табл.) 0,05 Свечи 0,1 Амп. 5% р-р – 1мл, 2 мл	По 1 капс. при болях 3-4 раза в сутки По одной свече в прямую кишку 1- 4 раза в сутки В мышцу (в вену) по 1-2 мл 2–3 раза в сутки
Naloxonum (А)	Амп. 0,04% р-р – 1 мл	Под кожу, в мышцу, в вену по 1-2 мл
Acidum acetylcalicylicum (Aspirinum)	Табл. 0,25; 0,3; 0,325; 0,5	По 1–3 табл. 3-4 раза в сутки после еды, тщательно измельчив Запить большим количеством воды
Aspisolum (Б)	Флак. 0,5 и 1,0	В мышцу (в вену) по 5 мл (предварительно р-рить в 5 мл воды для инъекций)
Metamizolum – natrium (Analginum) (Б)	Табл. 0,25; 0,5 Амп. 25% и 50% р-р –1мл; 2 мл; 5 мл	По 1/2 табл. 2-3 раза в сутки после еды В мышцу (в вену) по 1- 2 мл 2-3 раза в сутки
«Baralginum» (Б)	Офиц. табл. Амп. 2 мл и 5 мл	По 1 табл. 2-4 раза в сутки В мышцу (в вену) по 2- 5 мл 2-3 раза в сутки
«Rheopyrinum» (Pyrabutolum) (Б)	Офиц. драже Амп. 5 мл	По 1-2 драже 3-4 раза в сутки после еды По 3-5 мл в мышцу (глубоко) 2- 4 раза в сутки
	Табл. (капс.) 0,2;	По 1-2 табл. (капс.) 2-4

Acetaminophenum (Paracetamolum) (Б)	0,25; 0,5 Свечи 0,125; 0,25; 0,3; 0,5 Суспензия 70, 100 и 250 мл	раза в сутки после еды По 1 свече в прямую кишку до 4 раз в сутки Внутрь в зависимости от возраста до 4 раз в сутки

Контрольные вопросы

1. Объясните фармакодинамику наркотических анальгетиков.
2. Объясните действие морфина на ЦНС, дыхание, ЖКТ.
3. Дать сравнительную характеристику ЛС опиоидных анальгетиков, особенности их действия.
4. Показания к применению анальгетиков, нежелательные эффекты.
5. Назовите меры помощи при отравлении опиоидными анальгетиками.
6. В чем особенность действия трамадола?
7. Какие лекарственные средства используются в лечении наркомании?

Тесты для закрепления

1. Указать характерные черты наркотических анальгетиков.

а) Устраняют боли, обусловленные воспалительным процессом б) Устраняют боли любого происхождения в) Способны вызывать эйфорию г) Увеличивают объем легочной вентиляции д) Оказывают противовоспалительное действие е) Вызывают лекарственную зависимость

2. Какова средняя продолжительность анальгетического действия морфина?

а) 20-30 мин. б) 4-5 час. в) 8-10 час.

3. Какие признаки характерны для острого отравления морфином?

а) Коматозное состояние б) Угнетение дыхания в) Сужение зрачков г) Потоотделение

4. Отметить основные показания к применению наркотических анальгетиков.

а) Травматические боли б) Головная боль в) Боль при инфаркте миокарда г) Мышечные и суставные боли д) Послеоперационные боли

5. Болеутоляющее действие опиоидных анальгетиков обусловлено:

а) Возбуждением опиоидных рецепторов б) Угнетением опиоидных рецепторов

Правильные ответы:
1 – б,в,е;
2 – б;
3 – а,б,в;
4 – а,б,д;
5 – а.

Психотропные средства

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

Открытие и внедрение в практику активных психотропных средств (50-е годы) является одним из наиболее крупных достижений медицины. ЛС этого профиля применяют не только в психиатрии, неврологии, а также в других отраслях медицины – терапии, анестезиологии, онкологии и др.

Психотропные средства с угнетающим действием на ЦНС

Нейролептики

Производные фенотиазина	***Производные бутирофенона***	***Производные тиоксантена***	***«Атипичные» нейролептики***
Хлорпромазин	Дроперидол	Хлорпротиксен	Клозапин
Трифлуоперазин	Галоперидол	Зуклопентиксол	Тиоридазин
Перфеназин		Флупентиксол	Сульпирид
Тиопроперазин			

Нейролептики (от греч. neuron – нерв, leptos – нежный, тонкий) – это ЛС разного химического строения, характерной особенностью которых является *антипсихотическое* действие. Оно проявляется в устранении бреда, галлюцинаций, психомоторного возбуждения, эмоциональной напряженности, двигательного беспокойства и т.д., которые являются основными

симптомами шизофрении, психозов. Одновременно нейролептики способны устранять чувство страха, тревоги (*транквилизирующее действие*); повышенную возбудимость, раздражительность (*седативное действие*).

Нейролептики являются антагонистами дофаминовых рецепторов и угнетают их активность в головном мозге (мезолимбической системе), с чем и связан антипсихотический эффект. Особенностью является сочетание антипсихотического действия со способностью влиять на эмоциональную сферу. Кроме того, они способны блокировать адренорецепторы, серотониновые рецепторы, М-холинорецепторы ЦНС.

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

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

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

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

Производные фенотиазина

Хлорпромазин (аминазин) – первый представитель фенотиазинов, внедренный в клиническую практику. Синтезирован в 1950 году. Первый опыт его успешного использования в лечении психиатрических больных приобретен в 1951-1952годах во Франции.

Оказывает сильный седативный эффект, а также и все другие эффекты, характерные для нейролептиков. Обладает сильным противорвотным действием. Инъекции его болезненны из-за раздражающего действия. Применяют в настоящее время редко при шизофрении, психомоторном возбуждении, в сочетании с анальгетиками при упорных болях, для премедикации и усиления наркоза и др.

Вызывает много нежелательных эффектов: анемии, агранулоцитоз, желтуха, паркинсонизм, падение АД, диспепсические явления.

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

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

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

Производные бутирофенона

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

Дроперидол оказывает быстрое, сильное, но непродолжительное действие. Основное применение ЛС имеет в анестезиологической практике для нейролептоанальгезии в сочетании с анальгетиком фентанилом.

Производные тиоксантена

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

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

Атипичные нейролептики – Клозапин (лепонекс), Сульпирид (эглонил, бетамакс), Тиоридазин (сонапакс) и др. Эти лекарственные средства называют «атипичными», т.к. они редко вызывают экстрапирамидные нарушения.

Нормотимические средства
(соли лития)

Лития карбонат (микалит)
Лития оксибутират

ЛС лития обладают способностью купировать острое маниакальное возбуждение у психически больных. Мания (от греч. mania – безумие) – болезненно повышенное возбужденное состояние, одна из фаз маниакально-депрессивного психоза.

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

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

Транквилизаторы (анксиолитики)

Классические		***Дневные***
Диазепам	Оксазепам	Медазепам
Феназепам	Алпразолам	Тофизопам
Хлордиазепоксид	Хлоразепат	Мебикар

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

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

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

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

Диазепам (реланиум, седуксен, сибазон, валиум, релиум) обладает всеми вышеперечисленными эффектами транквилизаторов. Уменьшает чувство

страха, тревоги, напряженности, способствует нормализации сна. Применяется при нервном возбуждении, беспокойстве, бессоннице, психоневрозах, для лечения синдрома абстиненции при алкоголизме и др. Ослабленным и пожилым людям ЛС назначают в уменьшенных дозах.

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

Хлордиазепоксид (хлозепид, элениум) – первый транквилизатор из группы бензодиазепинов. Фармакологические эффекты и показания к применению характерны для этой группы.

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

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

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

Сравнительная характеристика транквилизаторов

Основные эффекты	Лекарственные средства					
	Феназепам	**Диазепам**	**Хлозепид**	**Оксазепам**	**Алпразолам**	**Медазепам**
Транквилизирующий	+++	+++	+++	++	+++	++
Седативный	+++	++	+++	+	+	-+
Снотворный	+++	++	++	+	+	-
Противосудорожный	+++	+++	++	+	+	-
Потенцирующий	+++	++	++	+	+	+
«Расторможи вающий»	-	-+	-	+	+	++

Среди транквилизаторов имеются вещества, не обладающие снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами, не притупляющие внимания и не нарушающие работоспособности. Эти ЛС получили название

«*дневные*» или «*малые*» транквилизаторы (*анксиолитики* – от лат. anxius – тревожный, охваченный страхом, греч. lysis – растворение). Их называют также психоседативными средствами. При приеме малых доз этих ЛС анксиолитическое действие сопровождается некоторой активацией поведения. Это результат «растормаживания» мозга в стрессовых ситуациях.

К ним относятся Тофизопам (грандаксин), Медазепам (мезапам, рудотель), Мебикар (адаптол). Они оказывают умеренное транквилизирующее действие. Назначают больным с неврозами и неврозоподобными состояниями. Применение ЛС способствует уменьшению беспокойства, раздражительности, улучшению сна при бессоннице невротического происхождения.

Седативные средства

Растительные	***Бромиды***	***Комбинированные***
Н-ка валерианы	Калия бромид	Корвалол
Н-ка пустырника	Натрия бромид	Валокордин
Н-ка пиона	Бромкамфора	Валосердин
Седавит		Валоседан
Ново-Пассит		Кардолол
Фитосед		Барбовал
Персен		Адонис-бром

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

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

Представителями седативных средств являются бромиды – Натрия бромид и Калия бромид. Они могут восстанавливать равновесие между процессами торможения и возбуждения, особенно при повышенной возбудимости ЦНС.

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

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

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

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

«Корвалол», «Валокордин», «Валосердин», «Корвалдин», «Валоседан», «Кардолол» - комплексные ЛС, содержащие фенобарбитал, а «Ново-пассит», «Фитосед», «Седавит», «Персен», «Санасон» – комбинированные ЛС растительного происхождения, обладающие седативным, спазмолитическим эффектами.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Chlorpomazinum (Aminazinum) (Б)	Драже 0,025; 0,05 Амп.2,5%р-р – 1мл, 2 мл и 10 мл	По 1-2 драже 1-3 раза в сутки после еды В мышцу по 1-5 мл на р-ре новокаина
Perphenazinum (Aethaperazinum) (Б)	Табл. 0,004; 0,006; 0,008 Амп. 0,5% р-р – 1мл	По 1 драже 3-4 раза в сутки В мышцу по 1-2 мл
Trifluoperazinum (Triftazinum, Trazinum) (Б)	Табл. 0,005; 0,01 Амп. 0,2% и 0,5% р-р – 1 мл	По 1 табл. 2-3 раза в сутки В мышцу по 1 мл
Haloperidolum (Senorm) (Б)	Табл. 0,0015; 0,005; 0,01; 0,02 Амп. 5% р-р -1мл	По 1 табл. 2-5 раз в сутки до еды В мышцу по 1 мл
Droperidolum (Б)	Амп. 0,25% р-р – 2 мл,5мл и 10 мл	В мышцу (в вену) медленно 1-2 мл
Diazepamum (Relanium, Seduxenum, Sibazonum) (Б)	Табл. (драже) 0,005; 0,01 Амп. 0,5% р-р – 2 мл	По 1-3 драже 1-3 раза в сутки В мышцу 2-4 мл В вену медленно на растворе глюкозы
Chlordiazepoxidum (Chlozepidum, Elenium) (Б)	Табл. (драже) 0,005; 0,01; 0,025	По 1 табл. (драже) 1-5 раз в сутки

Phenazepamum (Б)	Табл. 0,0005; 0,001; 0,0025	По ½ -1табл. 2-3 раза в сутки
Oxazepamum (Nozepamum, Tazepamum) (Б)	Табл. 0,01; 0,015; 0,03	По ½ -1табл. 2-3 раза в сутки
Mebicarum (Adaptolum) (Б)	Табл. 0,3; 0,5	По 1-2 табл. 2-3 раза в сутки (после еды)
Tofizopamum (Grandaxinum) (Б)	Табл. 0,05	По 1-2 табл. 1-3 раза в сутки
Medazepamum (Mezapamum, Rudotelum) (Б)	Табл. (капс) 0,005; 0,01	По 1-2 табл. 1-3 раза в сутки
T-ra Valerianae	Флак. 15 мл; 30 мл	По 20-30 капель 3-4 раза в сутки
«Corvalolum» (Valocordinum) (Б)	Флак. 15 мл; 20 мл; 25 мл	По 15-20 капель 2-3 раза в сутки
«Novo-passitum»	Флак. 100 мл	По 1 чайн. ложки 3 раза в сутки
Lithii carbonas (Б)	Табл. 0,25; 0,3; 0,4; 0,5	По 1-2 табл. 2-3 раза в сутки (после еды)
Lithii oxybutyras (Б)	Табл. 0,5 Амп. 20% р-р – 2 мл	По 1-2 табл. 2-3 раза в сутки (после еды) В мышцу по 2-4 мл

Контрольные вопросы

1. Классификация психотропных средств на ЛС угнетающего и возбуждающего типа действия.
2. Нейролептики, их фармакодинамика, разнообразие эффектов. Показания к применению, основные нежелательные эффекты. Классификация ЛС нейролептиков.
3. Транквилизаторы, их отличие от нейролептиков, фармакодинамика.
4. В каких случаях применяют транквилизаторы?
5. Деление транквилизаторов на «классические» и «дневные», их отличие, особенности назначения. Нежелательные эффекты.
6. Особенности действия и применения солей лития (нормотимических средств).
7. Общая характеристика седативных средств, особенности их действия, применение.

Тесты для закрепления

1. Отметить эффекты, характерные для аминазина.

а) Транквилизирующий б) Противорвотный в) Гипотензивный
г) Потенцирование действия анальгетиков

2. Какие ЛС относятся к нейролептикам?
а) Диазепам б) Галоперидол в) Трифтазин в) Элениум г) Мебикар

3. Отметить действие, характерное для транквилизаторов.
а) Успокаивающее б) Возбуждающее в) Антипсихотическое
г) Повышающее тонус скелетных мышц
д) Расслабляющие скелетные мышцы

4. Отметить «дневные» транквилизаторы.
а) Реланиум б) Грандаксин в) Транксен г) Мебикар д) Оксазепам

5. Отметить показания к применению седативных средств.
а) Психозы б) Неврозы в) Эмоциональное напряжение г) Неврастения

6. Отметить основной побочный эффект транквилизаторов.
а) Бессонница б) Сонливость в) Лекарственная зависимость
г) Нарушение функции почек и печени

Правильные ответы:
1 – а,б,в,г;
2 – б,в;
3 – а,д;
4 – б,г;
5 – б,в,г;
6 – в.

3.3.2 Средства с возбуждающим типом действия на ЦНС

Антидепрессанты

Ингибиторы обратного захвата моноаминов	*Ингибиторы МАО*
Амитирптилин	Ниаламид
Имипрамин	Моклобемид
Кломипрамин	Гелариум
Мапротилин	Психотонин
Флуоксетин	Негрустин

Антидепрессанты (тимолептики) (от греч. thymos – душа) – вещества, применяемые для лечения депрессий, «исправляют» патологические изменения настроения, возвращать интерес к жизни.

Колебания настроения бывают в жизни каждого человека, но с исчезновением причины или вследствие самоконтроля они сглаживаются.

Если же внешние причины слишком значительны и действуют длительно, подавленность настроения становится прочной и переходит в депрессию. Это – большая группа т.н. «*экзогенных депрессий*», в основе которых могут лежать тяжелые психические травмы, тяжелые соматические заболевания, глубокое умственное и психическое утомление и т.д. Другую группу составляют «*эндогенные депрессии*»: депрессивные компоненты психических болезней (шизофрении, маниакально-депрессивного психоза и др.), посттравматические, старческие и т.п.

Различают также *ажитированные* депрессии – с преобладанием тревожного возбуждения, *ипохондрическ*ие – с преобладанием глубокой угнетенности, подавленности, апатии, тоски, неуверенности и безнадежности.

Развитие депрессии связано со снижением активности норадреналина и серотонина в головном мозге.

ЛС с антидепрессивным действием отличаются друг от друга химическим строением, механизмом действия и побочными эффектами. Наиболее общим свойством антидепрессантов является вмешательство в обмен и функцию основных медиаторов мозга, «причастных» к формированию настроения, - *серотонина и норадреналина*.

Большинство антидепрессантов *угнетают обратный захват норадреналина и/или серотонина пресинаптическими нервными окончаниями*. Таким действием обладают **трициклические** антидепрессанты, имеют в своей основе циклическую структуру. Их основной эффект – *тимолептический* – улучшение настроения.

Амитриптилин (триптизол) оказывает сильное тимолептическое действие, сочетающееся с вырaжененым седативным эффектом. Обладает значительной холинолитической активностью. Применяют главным образом при ажитированных депрессиях, является активным антидепрессивным средством. Лечебный эффект его проявляется спустя 10-14 дней от начала приема. Нежелательные эффекты связаны с его холинолитическим действием: сухость во рту, нарушение зрения, запор, задержка мочеиспускания, тахикардия.

Противопоказано ЛС при острых заболеваниях почек, печени, органов кроветворения, при диабете, нарушениях проводимости сердца, глаукоме и др.

Имипрамин (имизин) в отличие от амитриптилина оказывает антидепрессивное действие с сопутствующим психостимулирующим эффектом. Обладает также холинолитическим действием. Применяют имизин при депрессивных состояниях различной этиологии. При применении ЛС уменьшается тоска, улучшается настроение, появляется бодрость, повышается психический и общий тонус организма.

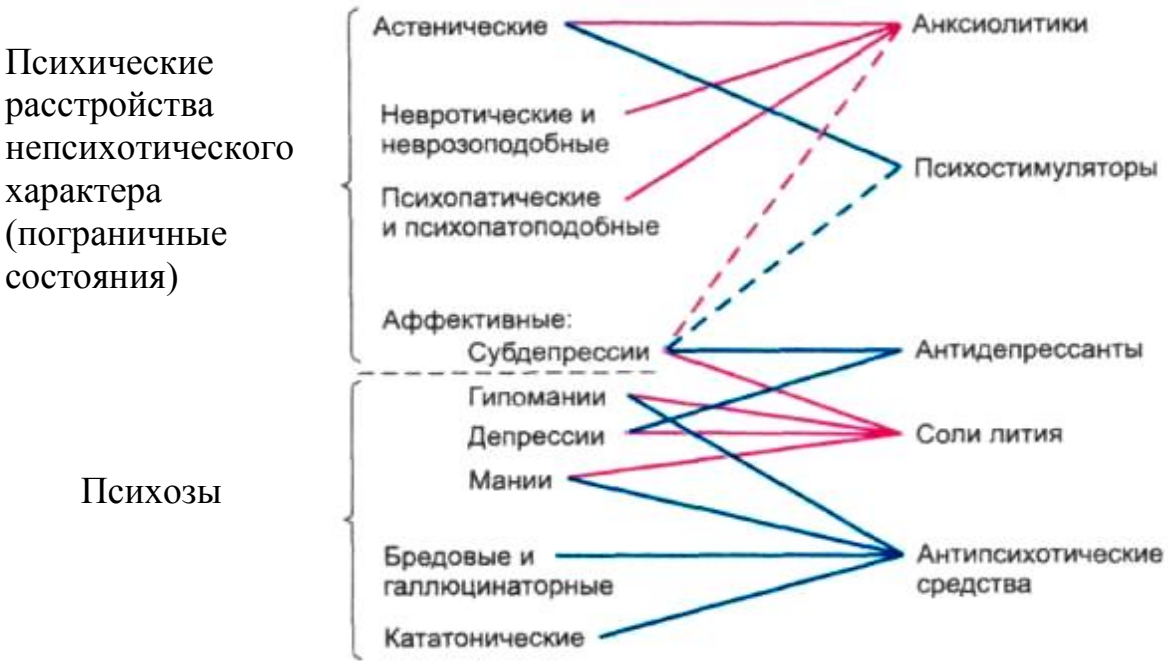


Рис. 15 Основная направленность действия психотропных средств

Кломипрамин (кломинал, анафранил) оказывает выраженное тимолептическое действие, обладает адренолитическим и антигистаминным эффектом. Проявляет нормализующее действие на ЦНС.

Флуоксетин (флуоксикар) способствует улучшению настроения, не вызывает седативного эффекта.

Мапротилин (ладисан) уменьшает чувство страха и возбуждения, повышает настроение.

Антидепрессанты применяются также в комплексном лечении энуреза, панических расстройств, нервной анорексии, булимии (постоянное ощущение голода).

Ингибиторы моноаминооксидазы (МАО) угнетают ее активность и способствуют накоплению серотонина и норадреналина в мозговой ткани в значительных количествах. Большинство ЛС этой группы блокируют МАО необратимо.

При использовании этих лекарственных средств часто отмечаются нежелательные эффекты: головокружение, поражение печени (гепатит), судороги. При комбинированном применении с адреналином или с продуктами, содержащими тирамин (сыр, мясо, вино, пиво), ингибиторы МАО могут вызывать развитие стойкой артериальной гипертензии («тираминовый» или «сырный» синдром). Обычно принятый с пищей тирамин метаболизируется МАО в стенках кишечника и в печени, но при угнетении этого фермента, тирамин всасывается в кровь и стимулирует высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний. Ингибиторы МАО угнетают также метаболизм барбитуратов, анальгетиков, алкоголя за счет угнетения микросомальных ферментов печени.

Эти ЛС противопоказаны при заболеваниях печени, почек, при нарушении мозгового кровообращения, психическом возбуждении.

Чаще других ЛС этой группы используется Ниаламид (нуредал). Обладает небольшой антидепрессивной активностью, но токсическое влияние на печень и другие побочные эффекты выражены в меньшей степени. Он проявляет психостимулирующее действие.

Моклобемид (аурорикс) наряду с антидепрессивным оказывает активирующее действие, повышает психическую и двигательную активность. Применяются при депрессиях с вялостью, апатией и заторможенностью.

К этой группе относятся ЛС зверобоя – Гиперикум, Гелариум, Психотонин, Негрустин, обладающие седативным эффектом.

Психостимуляторы

Мезокарб Меридил
Сиднокарб Кофеин-натрия бензоат

Психостимуляторы возбуждают ЦНС, повышают умственную и физическую работоспособность, уменьшают чувство усталости, временно снижают потребность во сне, подавляют чувство голода, жажды. Возбуждающий эффект психостимуляторов объясняют их способностью высвобождать из пресинаптических окончаний норадреналин и дофамин, которые стимулируют соответствующие рецепторы в ЦНС.

Их применяют при астенических состояниях, повышенной утомляемости, депрессиях, после перенесенных травм, тяжелых инфекций. Эффект наступает быстро и при однократном приеме. Подъем физической и умственной работоспособности обеспечивается за счет использования резервных возможностей организма, поэтому длительное применение этих ЛС приводит к истощению нервно-психического и физического потенциала человека.

Длительный прием психостимуляторов может вызывать лекарственную зависимость (в основном психическую). ЛС повышают АД, вызывают бессонницу, аритмии. Они должны назначаться с осторожностью, кратковременно и по строгим медицинским показаниям.

ЛС этой группы противопоказаны при выраженной гипертензии, атеросклерозе, тахикардии, в старческом возрасте.

Наиболее используемыми лекарственными средствами являются Мезокарб (сиднокарб), Меридил (центедрин), Кофеин. Обладают они также в определенной степени аналептическими свойствами (см. «Аналептики»).

Ноотропные средства

Аминалон	Пирацетам
Пикамилон	Прамирацетам
Пиритинол	Кислота аминоуксусная
Пантогам	Холина альфосцерат
Фенибут	Мексидол

Название «ноотропы» происходит от греческих слов «ноос» – мышление, «тропос» – направление.

Эти лекарственные средства стимулируют обменные и энергетические процессы в головном мозге, облегчают передачу нервных импульсов, улучшают кровоснабжение мозга, повышают его устойчивость к гипоксии, облегчают передачу информации между полушариями головного мозга, оказывают благоприятное влияние на обучение и память при их нарушении.

По химической структуре ЛС этой группы являются аналогами или производными гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК – тормозной медиатор ЦНС и стимулятор процессов метаболизма), усиливают ГАМК-ергические процессы в мозге и восстанавливают пораженные нервные клетки.

На высшую нервную деятельность, психику и эмоции здоровых людей практически влияния не оказывают. Они считаются средствами метаболической терапии.

Ноотропы широко применяют в неврологии, психиатрии, гериатрии, педиатрии при различных поражениях головного мозга с расстройством памяти, энцефалопатиях, нарушениях мозгового кровообращения, травмах головного мозга, инсульте, детском церебральном параличе, умственной отсталости детей, болезни Альцгеймера, гипоксии мозга и др. Оказывают лечебный эффект при длительном применении.

Лекарственные средства малотоксичны, хорошо переносятся. Из нежелательных эффектов иногда отмечаются диспепсические расстройства, нарушение сна.

Пирацетам (ноотропил, ноотропидил, луцетам, мемотропил) является циклическим производным ГАМК. Применяют при различных заболеваниях нервной системы, особенно связанных с сосудистыми заболеваниями и нарушениями обменных процессов мозга, нарушениях памяти, внимания, речи и др. Применяют от одного до нескольких месяцев. Входит в состав комбинированных ЛС «Фезам», «Пирацезин», «Циннотропил». Аналогичным действием обладает Прамирацетам (прамистар).

Аминалон (гаммалон) является производным ГАМК, способствует улучшению динамики нервных процессов в головном мозге, повышает мозговой кровоток. Обладает небольшой противосудорожной активностью. Применяется аналогично пирацетаму.

Пикамилон представляет собой сочетание ГАМК и никотиновой кислоты. Обладает ноотропным и сосудорасширяющим действием. Назначается при вегетососудистой дистонии, нарушениях мозгового кровообращения.

Пантогам имеет в структуре остаток ГАМК, соединенный с пантотеновой кислотой. Применяют у детей при умственной недостаточности, олигофрении, при задержке развития речи, при эпилепсии. Возможны аллергические реакции (ринит, кожная сыпь).

Пиритинол (пиридитол, энцефабол, энербол) в структуре содержит две молекулы витамина B_6 (пиридоксина). Обладает ноотропным,

антидепрессивным, седативным действием. При применении ЛС возможна головная боль, бессонница, раздражительность.

Фенибут является производным ГАМК. Обладает ноотропной, транквилизирующей, снотворной активностью.

Кислота аминоуксусная (глицин, громецин) является заменимой аминокислотой, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное действие.

Мексидол улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови. Применяется при инсульте, инфаркте мозга, энцефалопатиях. При применении возможны тошнота, сухость во рту.

Общетонизирующие средства

Н-ка женьшеня	Жидкий эк-т родиолы
Биоженьшень	Н-ка аралии
Жидкий эк-т элеутерококка	Пантокрин

ЛС оказывают возбуждающее действие на ЦНС, повышают умственную и физическую работоспособность, общий тонус организма, стимулируют дыхание и сердечно-сосудистую деятельность, работу эндокринных желез, повышают общую неспецифическую реактивность организма (адаптогенное действие). Избирательностью действия не обладают, используются в качестве средств поддерживающей терапии.

Применяют адаптогены при повышенной утомляемости, перенапряжении, сонливости, гипотензии, после перенесенных операций, инфекционных заболеваний, астенических состояниях, повышенных психических и физических нагрузках, сахарном диабете, ослаблении половой функции.

С этой целью используются ЛС растительного происхождения: Жидкий экстракт элеутерококка, Настойка женьшеня, Жидкий экстракт родиолы, Настойка аралии, ЛС из рогов оленя Пантокрин и др. Переносятся хорошо, иногда возможны бессонница, аллергические реакции.

Аналептики («оживляющие» средства)

Кофеин-натрия бензоат	Этимизол
Масляный раствор камфоры	Никетамид
Сульфокамфокаин	Бемегрид

Эти ЛС в терапевтических дозах возбуждают дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. В более высоких дозах они стимулируют и другие отделы ЦНС. Возбуждение дыхания и улучшение кровообращения особенно выражены, если эти центры находятся в угнетенном состоянии.

В больших дозах аналептики вызывают судороги.

Их назначают при отравлениях снотворными, наркотиками, спиртом, угнетении дыхания после наркоза, асфиксии новорожденных, остановке дыхания во время операции и др.

Кофеин – алкалоид, содержащийся в листьях чая, семенах кофе. Чаще применяются в виде кофеина-бензоата натрия. ЛС обладает аналептическими и психостимулирующими свойствами. Оказывает прямое действие на кору головного мозга, повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает сонливость и усталость. Стимулирует дыхание и кровообращение, возбуждает дыхательный центр. Оказывает прямое стимулирующее влияние на сердце и увеличивает частоту и силу сердечных сокращений. Расширяет сосуды скелетных мышц, мозга, сердца, почек, суживает сосуды органов брюшной полости, усиливает диурез, понижает агрегацию тромбоцитов, стимулирует секрецию желез желудка.

Применяется при переутомлении, для стимуляции психической деятельности, при гипотензии, угнетении дыхания и нарушении кровообращения, при шоке, коллапсе, отравлениях, мигрени, энурезе у детей. Входит в состав таблеток «Аскофен», «Параскофен», «Цитрамон», «Кофицил» и др.

Нежелательные побочные эффекты проявляются в виде бессонницы, возбуждения, гипертензии, судорог. Противопоказано ЛС при повышенной возбудимости, бессоннице, глаукоме, органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в старческом возрасте.

Камфора – кристаллический порошок с характерным запахом и горьким охлаждающим вкусом. Получают из камфорного дерева, пихтового масла и синтетическим путем. Оказывает местное раздражающее и антисептическое действие в виде камфорного масла, камфорного спирта, камфорной мази при воспалительных процессах, ревматизме, радикулитах и т.д. При введении под кожу масляного раствора камфоры проявляются аналептические свойства, стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры, расширяет сосуды головного мозга, оказывает кардиотоническое действие, обладает противовоспалительным, потогонным, отхаркивающим эффектами (выделяется через дыхательные пути). Применяется при сердечной недостаточности, коллапсе, угнетении дыхания. После введения ЛС под кожу возможно образование инфильтрата, аллергические реакции. Противопоказано ЛС при эпилепсии и склонности к судорогам.

Сульфокамфокаин – комплексное соединение сульфокамфорной кислоты и новокаина, растворимое в воде. По действию близок к камфоре, но в связи с растворимостью быстро всасывается при подкожном и внутримышечном введении, не вызывает инфильтратов и может вводиться внутривенно.

Этимизол – синтетическое вещество, мало растворимое в воде. Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный и в меньшей степени на сосудодвигательный центры. Обладает ноотропными свойствами, снижает потребность мозга в кислороде, улучшает краткосрочную память и умственную работоспособность, проявляет противовоспалительное и противоаллергическое действие. Применяют при отравлениях наркотиками, анальгетиками (особенно морфином), при асфиксии новорожденных, после

наркоза, а также при заболеваниях воспалительного характера (артрит, полиартрит и др.), бронхиальной астме. ЛС не следует назначать больным с двигательным и психическим возбуждением.

Никетамид (кордиамин) – 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты. Стимулирует ЦНС, но отличается меньшей аналептической активностью. Применяют при расстройствах кровообращения, коллапсе, асфиксии новорожденных, шоковых состояниях. Применяют внутрь и парентерально.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Nialamidum (Nuredalum) (Б)	Табл. 0,025	По 1-3 табл. 2-3 раза в сутки (после еды)
Amitriptylinum (Triptizolum) (Б)	Табл. (драже) 0,01; 0,025; 0,05 Амп. 2,5% р-р – 2 мл	По 1-2 табл. (драже) 3-4 раза в сутки В мышцу 2-4 мл
Imipraminum (Imizinum) (Б)	Табл. 0,025 Драже 0,01; 0,02 Амп. 1,25% р-р – 2мл	По 1-2 табл. (драже) 1-4 раза в сутки В мышцу по 2 мл
Mesocarbum (Sydnocarbum) (А)	Табл. 0,005; 0,01	По 1 табл. 1-2 раза в сутки
Pyracetamum (Nootropilum) (Б)	Табл. (капс.) 0,2; 0,4; 0,8; 0,12	По 1 табл. (капс.) 3-4 раза в сутки после еды
Pantogamum	Табл. 0,25; 0,5	По 1-2 табл. 4-6 раз в сутки
Aminalonum (Gammalonum)	Табл. (драже) 0,25	По 2-4 табл. (драже) 3 раза в сутки
Phenibutum	Табл. 0,25	По 1-3 табл. 3 раза в сутки
«Phezamum»	Офиц. капс.	По 1-2 капс. 3 раза в сутки
T-ra Ginsengi	Флак. 50 мл	По 15-25 капель 3 раза в сутки

Extr. Eleutherococci fluidum	Флак. 50 мл	По 15-25 капель 3 раза в сутки
Mexidolum	Амп. 5% р-р – 2 мл Табл. 0,125	В\венно капельно По 1 табл. 3 раза в день
Coffeinum natrii benzoas (Б)	Табл. 0,1; 0,2 Амп. 10% и 20% р-р – 1мл и 2 мл	По 1 табл. 2-3 раза в сутки Под кожу 1-2 мл
Sol. Camphorae oleosa	Амп. 20% масл. р-р – 1 мл и 2 мл	Под кожу 1-5 мл
Sulfocamphocainum	Амп. 10% р-р – 2мл	Под кожу (в мышцу) по 2 мл
Aethimizolum (Б)	Табл. 0,1 Амп. 1,5% р-р –3 мл	По 1 табл. 3-4 раза в сутки Под кожу (в мышцу) 4-5 мл, в вену медленно 2-3 мл

Контрольные вопросы

1. Каким действием обладают антидепрессанты? Их фармакодинамика, классификация ЛС антидепрессантов, нежелательные побочные эффекты.
2. Особенности применения антидепрессантов при разных видах депрессии.
3. Общая характеристика психостимуляторов, их влияние на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, аппетит.
4. Особенности применения психостимуляторов, нежелательные побочные эффекты.
5. Какое действие оказывают аналептики на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, дыхание и артериальное давление?
6. Особенности применения ЛС аналептиков, показания к применению.
7. Механизм действия и показания к применению ноотропов.

Тесты для закрепления

1. Отметить ЛС из группы антидепрессантов.

а) Пирацетам б) Имизин в) Аминазин г) Ниаламид д) Валокордин

2. Указать нежелательные побочные эффекты психостимуляторов.

а) Сонливость б) Бессонница в) Лекарственная зависимость

г) Гипотензия д) Гипертензия

3. Отметить показания к применению ноотропов.

а) Инсульт б) Психозы в) Неврозы г) Деменция д) Шизофрения

4. Отметить основное действие аналептиков.

а) Угнетение дыхания б) Возбуждение дыхания в) Снижение АД
г) Повышение АД

5. В каких случаях показано применение масляного раствора камфоры?

а) Профилактика пролежней б) Коллапс в) Угнетение дыхания
г) Суставные и мышечные боли

Правильные ответы:

1 – б,г;
2 – б,в,д;
3 – а,г;
4 – б,г;
5 – б,в.

Глава 3.4 Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем

3.4.1 Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания

К группе средств, используемых для регуляции внешнего дыхания, относятся ЛС, которые оказывают влияние на тонус дыхательного центра, просвет верхних дыхательных путей, обмен газов в альвеолах, что способствует поддержанию постоянства внутренней среды организма (гомеостаза).

Заболевания органов дыхания могут быть связаны с нарушением функции дыхательного центра, железистого аппарата бронхов, изменением (сужением) просвета бронхов и с другими причинами. (Рис. 16).

Стимуляторы дыхания

Прямого действия	***Рефлекторного действия***	***Смешанного действия***
Аналептики	Н-холиномиметики	Карбоген
	Р-р аммиака	

Дыхание регулируется дыхательным центром, расположенным в продолговатом мозге. Активность дыхательного центра зависит от содержания в крови углекислого газа, который стимулирует дыхательный центр прямо и рефлекторно, возбуждая рецепторы синокаротидной зоны. Остановка дыхания может произойти в результате механической закупорки дыхательных путей (попадание инородных тел, спазм голосовой щели и др.),

расслабления дыхательных мышц под действием миорелаксантов, резкого угнетения дыхательного центра при различных отравлениях и др.

Лекарственные средства-стимуляторы возбуждают дыхательный центр прямо или рефлекторно.

К веществам, оказывающим на дыхательный центр *прямое* действие, относятся аналептики – кофеин, кордиамин, бемегрид, этимизол, сульфокамфокаин и др. (см. тему «Аналептики»). Стимулирующее влияние на дыхательный центр проявляется в увеличении минутного объема и частоты дыхания.

Они применяются при угнетении дыхательного центра, связанным с острым отравлением снотворными средствами, наркотическими анальгетиками, средствами для наркоза, спиртом этиловым и др.

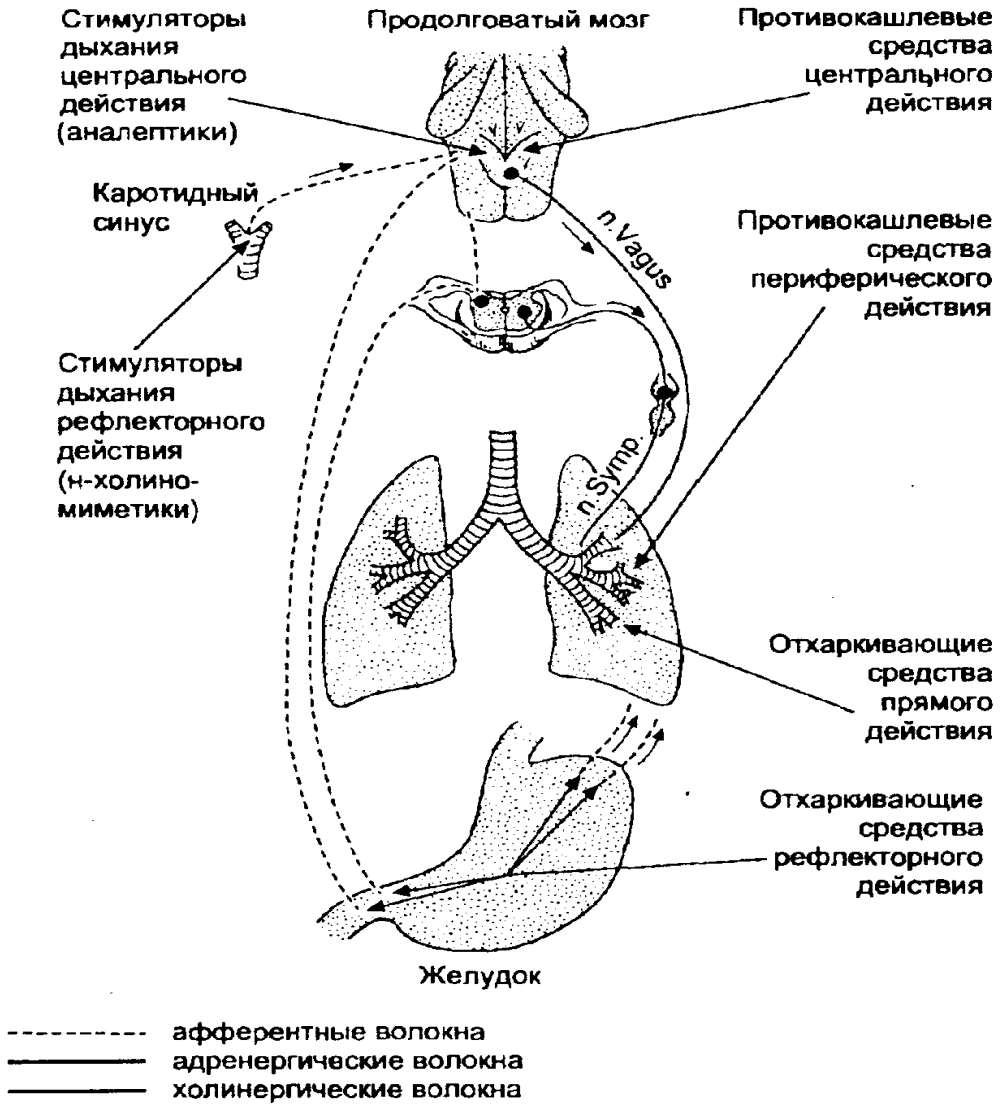


Рис. 16 Направленность действия ЛС, влияющих на органы дыхания

К веществам, которые стимулируют дыхательный центр рефлекторно, относятся Н-холиномиметики – Цититон, Лобелин (см. «Холиномиметические

средства»). Эти ЛС возбуждают дыхательный центр только в том случае, когда не нарушена его рефлекторная возбудимость (при асфиксии новорожденных, отравлении угарным газом, электротравмах и др.). Они неэффективны в том случае, когда дыхательный центр заблокирован (угнетен).

Противокашлевые средства

Центральные		***Периферические***
Наркотические	*Ненаркотические*	Преноксдиазин
Кодеин	Глауцин	Ацетиламинонитропропоксибензен
Этилморфин	Окселадин	
Фолькодин	Декстраметорфан	
	Бутамират	

Кашель – защитная реакция организма, цель которой – освободить дыхательные пути от раздражающих веществ, попавших туда извне или в результате болезни, улучшить проходимость дыхательных путей.

Кашлевой рефлекс возникает в ответ на раздражение дыхательных путей при участии кашлевого центра в продолговатом мозге.

Кашель часто возникает при воспалении дыхательных путей и легких, аллергических реакциях, обструкции дыхательных путей и др., при этом он нарушает сон и изнуряет больных.

Различают продуктивный (сопровождающийся отделением мокроты) и непродуктивный (сухой) кашель. Противокашлевая терапия необходима при непродуктивном кашле, а также при густой мокроте, при интенсивном изнуряющем кашле, кашле курильщиков и др. Сухой кашель нужно подавлять, если его нельзя перевести во влажный. В то же время полное подавление кашля нежелательно, т.к. при этом страдает дренаж бронхов.

Противокашлевые средства делятся на вещества центрального и периферического действия.

Противокашлевые средства центрального действия

Эти ЛС прямо угнетают кашлевой центр.

Кодеин (метилморфин) является алкалоидом опия. Обладает выраженной противокашлевой активностью, оказывает также слабое болеутоляющее действие. Выпускается также в виде *кодеина фосфата*.

Применяют главным образом для успокоения кашля. Входит в состав таблеток «Кодтерпин», «Кодтермопс». В сочетании с ненаркотическими анальгетиками, кофеином, фенобарбиталом («Пенталгин», «Седалгин» и др.) применяется при головных болях, невралгиях и т.п. Вызывает лекарственную зависимость, угнетает дыхательный центр и уменьшает дыхательный объем, повышает тонус бронхов, сфинктеров, вызывает обстипацию (запор).

Противопоказан при дыхательной недостаточности и детям грудного возраста.

Декстраметорфан (туссал, ефидекс) является производным морфина без анальгетического действия. Обладает выраженным противокашлевым действием.

Глауцина гидрохлорид (глаувент) является алкалоидом мачка желтого. В отличие от кодеина не угнетает дыхания, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости. Относится к ненаркотическим противокашлевым средствам. Применяют при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей.

Побочные эффекты: в отдельных случаях могут наблюдаться умеренное гипотензивное действие, головокружение, тошнота. Противопоказан при пониженном АД.

Бутамират (синекод, панатус) оказывает противокашлевое, бронхорасширяющее, отхаркивающее и противовоспалительное действие. Назначают при остром и хроническом кашле.

Окселадин (пакселадин, тусупрекс) оказывает центральное противокашлевое действие. В терапевтических дозах не угнетает дыхательный центр, не вызывает лекарственной зависимости. Применяется при кашле различного генеза.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, сонливость.

Противопоказания: бронхиальная астма, кашель с трудно отделяемой мокротой. Детям назначают в исключительных случаях и только при сухом кашле.

Противокашлевые средства периферического действия

Преноксдиазин (либексин) – синтетическое противокашлевое ЛС. Он понижает чувствительность рецепторов дыхательных путей. По противокашлевой активности примерно равен кодеину, не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости. Либексин обладает местноанестезирующей активностью. Применяют при катарах верхних дыхательных путей, острых и хронических бронхитах, бронхиальной астме и др. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая во избежание анестезии.

Ацетиламинонитропропоксибензен (фалиминт) – таблетки для рассасывания в полости рта. Оказывает противовоспалительное, болеутоляющее, местноанестезирующее, противокашлевое действие. Применяется при сухом кашле при ларингитах, фарингитах.

Отхаркивающие и муколитические средства

Отхаркивающие		***Муколитические***
Резорбтивные	*Рефлекторные*	Ацетилцистеин
Трава чабреца	Корень солодки	Карбоцистеин
Трава душицы	Трава термопсиса	Флуимуцил
Почки сосны	Трава плюща	Бромгексин
Побеги багульника	Трава фиалки	Амброксол
Листья подорожника	Гвайфенизин	
Корень и трава алтея	Терпингидрат	
Листья мать-мачехи		

Калия и натрия йодид

Отхаркивающие средства широко применяют для удаления мокроты из легочных путей при различных патологических процессах.

Механизм их действия основан на удалении секрета из дыхательных путей за счет снижения его вязкости при увеличении объема, а также усиливается секреция слизи за счет рефлекторного раздражения желез слизистой бронхов.

Муколитические средства

Муколитические средства (от лат. mucus – слизь) оказывают влияние непосредственно на слизистую оболочку бронхов и секрет, способствуют разжижению мокроты и более легкому ее отделению (они снижают вязкость мокроты и улучшают ее скольжение по дыхательным путям). Применяются эти ЛС в комплексном лечении бронхолегочных заболеваний и синдрома бронхиальной обструкции.

Ацетилцистеин (АЦЦ, мукосольвин, ваден, ацецекс) является производным цистеина. Способствует деполимеризации белковых компонентов мокроты, разжижают и увеличивают ее объем, обладает противовоспалительным действием. ЛС разжижает также гной. Применяют ацетилцистеин при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты с присоединением гнойной инфекции, часто в детской практике, а также при бронхиальной астме. Вводят ЛС в виде ингаляций и внутритрахеально, в детской практике – в мышцу, а также в форме сиропов, гранул для приема внутрь. Ацетилцистеин обычно хорошо переносится. Осторожность следует соблюдать у лиц, склонных к бронхоспазму (одновременно целесообразно назначать бронхолитические ЛС).

Из производных цистеина широко применяется Карбоцистеин (мукосол, флюдитек), N-ацетилцистеин (флуимуцил). Они оказывают действие, аналогичное ацетилцистеину.

Бромгексин (флегамин, бисольвон, солвин, бронхогекс) – синтетическое ЛС. Оказывает муколитическое (разрушает мукополисахаридные волокна слизи) и отхаркивающее (активирует мерцательный эпителий) действие. Способствует секреции легочного сурфактанта. Применяют внутрь, парентерально и в ингаляциях взрослым и детям при острых и хронических бронхитах разной этиологии, бронхиальной астме, пневмонии и др. Действие ЛС проявляется обычно через 24-48 часов после начала лечения. ЛС хорошо переносится. В отдельных случаях возможны аллергические реакции, диспепсические расстройства. Входит в состав комбинированных ЛС «Мукодекс», «Бронхосан» и др.

Амброксол (лазолван, халиксол, анавикс, флавамед, амбросан) является метаболитом бромгексина, по структуре и механизму действия близок к бромгексину. Назначается взрослым и детям в сиропах, таблетках, ингаляциях, парентерально.

Противопоказания: беременность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, судороги, повышенная чувствительность.

При дефиците сурфактанта у новорожденных используются лекарственные средства *сурфактантов* – Экзосурф, Куросурф. Их получают из легких свиней. Назначаются при дистресс-синдроме новорожденных интратрахеально.

Отхаркивающие средства прямого действия

Отхаркивающие средства прямого действия, всасываясь в кишечнике, активно выводятся через дыхательные пути, увеличивает секрецию бронхиальных желез и тем самым разжижают мокроту. Это растения, содержащие *эфирные масла* и ЛС из них: девясил высокий, сосна лесная, чабрец обыкновенный, анис обыкновенный, душица обыкновенная и др. Назначают их внутрь в виде настоев, экстрактов, микстур и в виде ингаляций. Оказывают отхаркивающее и антисептическое действие.

Растительные слизеобразующие *полисахариды* всасываются в кровь, частично выделяются бронхиальными железами и оказывают на слизистые обволакивающее, мягчительное и противовоспалительное действие. Их содержат такие растения, как алтей лекарственный, подорожник, мать-мачеха, таблетки Мукалтин из травы алтея.

При затянувшихся хронических бронхитах с вязкой, трудно отхаркиваемой мокротой можно использовать Калия йодид. Он действует более длительно, чем другие отхаркивающие средства. Однако он требует применения больших доз, поэтому в детской практике применяется ограниченно. Длительное назначение йодидов может привести к раздражению слизистых оболочек в местах их выделения (потовые железы, слизистая оболочка носа).

Отхаркивающие средства рефлекторного действия

ЛС этой группы раздражают рецепторы слизистой желудка и рефлекторно (через блуждающий нерв) возникает усиление отделения секрета в дыхательных путях, усиление перистальтики бронхов и мерцания ресничек, что обеспечивает отхождение мокроты. В больших дозах эти ЛС могут вызвать рвоту.

Такими лекарственными средствами являются *алкалоиды, сапонины, флавоноиды* растений, обладающих отхаркивающим действием: солодка голая, фиалка, синюха голубая, термопсис ланцетный, бузина черная, плющ и др. Синтетическими лекарственными средствами этой группы являются Терпингидрат, Гуафенизин (туссин).

Для усиления отхаркивающего действия при приеме этих ЛС рекомендуется обильное питье до 1,5 л в сутки.

Отхаркивающие средства противопоказаны при открытых формах туберкулеза, легочных кровотечениях, органических заболеваниях ЦНС и сердечно-сосудистой системы, язвенной болезни желудка.

Широко используются комбинированные ЛС с противокашлевым и отхаркивающим действием: «Бронхолитин», «Бронхоцин», «Стоптуссин», «Солутан», «Гексапневмин», «Доктор МОМ», «Гликодин», «Бронхосан», «Линкас», «Гвайтуссин-плюс) и др. В основном их назначают взрослым и детям с 3-х лет.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Codeinum (Methylmorphinum) (Б)	Порошок	По 0,01-0,02 на прием
Glaucini hydrochloridum (Glauvent) (Б)	Табл. 0,05	По 1 табл. 2-3 раза в сутки (после еды)
Oxeladinum (Paxeladinum, Tusuprex)	Табл. 0,01; 0,02	По 1-2 табл. 3-4 раза в сутки
Prenoxdiazinum (Libexinum) (Б)	Табл. 0,1	По 1 табл. 2-4 раза в сутки (не разжевывая)
Acetylcysteinum (ACC, Mucosolvinum) (Б)	Амп.20% р-р – 2 мл, 5 мл,10 мл Табл. (капс.) 0.1; 0.15 Пакеты по 0.1; 0.2 гранулята	Для ингаляций В трахею по 1мл По 1-2 табл. (капс.) 2-3 раза в сутки По 1 пакету в 1/2 стакана воды 2-3 раза в сутки
Carbocysteinum (Mucosolum)	Капс. 0,375 Табл. 0,75 Флак. 5% р-р (сироп) 125мл, 200 мл	По 1-2 капс. (табл.) 2-3 раза в сутки По 1 стол. ложке 3 раза в сутки
Bromhexinum (Flegaminum, Bisolvonum) (Б)	Табл. (драже) 0,004; 0,008; 0,016 Сироп 0,2% – 100 мл,120 мл,150 мл Амп.0, 2% р-р – 2 мл	По 1-2 табл.(драже) 2-3 раза в сутки По 1-2 чайн.ложке 2-3 раза в сутки В мышцу (в вену) по 2-4мл
Ambroxolum (Lasolvanum)	Табл.0.03 Сироп 0,75%-– 40,50,100 мл Амп. 0,75%р-р – 2 мл	По 1 табл. 2-3 раза в сутки По 1 чайн. ложке 2-3 раза в сутки Ингаляционно Под кожу (в мышцу, в вену) по 2-4 мл
Pertussinum	Флак.100,125 мл	По 1 стол. ложке 3 раза в сутки

Mucaltinum	Табл. 0,05	По 1 табл. 3 раза в сутки
Herba Thermopsidis	Настой 1 : 300	По 1 стол. ложке 3 раза в сутки
“Broncholytinum” (Б)	Флак. 125мл	По 1 стол. ложке 3-4 раза в сутки
Kalii iodidum	Порошок	В микстурах, растворах по 1 стол. ложке 3-4 раза в сутки
Herba Thermopsidis	Настой 1:300	По 1 стол. ложке 3 раза в сутки
Terpinhydratum	Порошок Табл. 0,25	По 1-2 табл. 2-3 раза в сутки

Контрольные вопросы

1. В каких случаях показано применение стимуляторов дыхания? Их классификация и особенности назначения.
2. Классификация противокашлевых средств, их влияние на кашлевой и дыхательный центры. Показания и противопоказания к назначению.
3. Чем отхаркивающие средства отличаются от муколитических?
4. Особенности применения отхаркивающих средств при заболеваниях дыхательных путей.

Тесты для закрепления

1. ЛС является алкалоидом. Оказывает выраженное противокашлевое и слабое болеутоляющее действие. Отметить ЛС.

а) Либексин б) Бромгексин в) Кодеин г) Эуфиллин

2. *Указать стимуляторы дыхания, оказывающие прямое действие на дыхательный центр.*

а) Кофеин б) Цититон в) Этимизол г) Бромгексин

3. Отметить противокашлевые средства.

а) Либексин б) Кодеин в) Лазолван г) Мукосол

4. *К муколитикам относятся ЛС, кроме:*

а) Бромгексин б) Лазолван в) Кодеин г) Ацетилцистеин д) Мукосол

5. Отметить отхаркивающие средства рефлекторного действия.

а) Мукалтин б) Туссин в) Терпингидрат г) Пертуссин д) Калия йодид

Правильные ответы:

1 – в;

2 – а,в;

3 – а,б;
4 – в;
5 – б.

Средства, применяемые при бронхообструктивном синдроме

Бронхообструктивный синдром сопровождается нарушением проходимости бронхов, воспалением, наличием большого количества густой слизи в дыхательных путях.

Бронхиальная астма (БА) – аллергическое и воспалительное заболевание бронхов. По современным данным основой БА является хронический воспалительный процесс в бронхах, приводящий к бронхиальной обструкции и повышению чувствительности бронхов (гиперреактивности). Повышается количество тучных клеток, высвобождается гистамин, повышается проницаемость сосудов. В ответ на раздражение возникает спазм бронхов и приступ удушья.

Используются ЛС для купирования приступа БА и для базисной терапии (профилактики приступов удушья).

Средства для купирования приступа БА

1. *β_2-адреномиметики*
Сальбутамол
Беротек
Ипрадол
2. *М-холиноблокаторы*
Атровент
Спирива
3. *Комбинированные*
Беродуал
Комбивент
4. *Миолитики*
Эуфиллин
5. *α-β-адреномиметики*
Адреналин
Эфедрин

Средства базисной терапии БА

1. *Глюкокортикоиды*
Беклометазон
Флунизолид
Будесонид
Флутиказон
Преднизолон
2. *Антигистаминные средства*
Кромогликат-натрий
Недокромил-натрий
3. *Миолитики*
Теопэк,Теодур
Теотард, Вентакс
Эуфилонг
4. *Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов*
Зафирлукаст
Монтелукаст

Лекарственные средства для купирования приступов бронхиальной астмы (бронхолитические средства)

Бронхолитическими называют вещества, которые расслабляют гладкие мышцы и устраняют спазм бронхов. Их применяют ингаляционно, парентерально, сублингвально.

1 - Главное место в устранении бронхоспазма занимают адреномиметики, среди них – селективные β_2-адреномиметики (сальбутамол, фенотерол).

Лучшими являются лекарственные формы для ингаляций: дозированные аэрозоли (считаются средствами неотложной помощи). Они действуют быстро, через несколько минут. Ингаляции проводят 2-4 раза в сутки по 2 вдоха.

2 - М-холиноблокаторы при БА менее эффективны, чем адреномиметики. Их назначают в случае непереносимости адреномиметиков. Чаще используют селективные блокаторы периферических М-холинорецепторов бронхов (Ипратропия бромид (атровент, иправент), Тиотропия бромид (спирива), «Беродуал», «Комбивент»), в меньшей степени вызывающие побочные эффекты, чем атропина сульфат.

3 - Спазмолитики миотропного действия, производные метилксантина действуют непосредственно на гладкую мускулатуру бронхов (ингибируя фосфодиэстеразу), вызывая их расширение. Кроме этого они расширяют сосуды, оказывают кардиостимулирующее действие, понижают АД, улучшают кровоснабжение внутренних органов, увеличивают диурез, уменьшают отек мозга, возбуждают дыхательный центр.

Аминофиллин (эуфиллин) состоит на 80% из теофиллина и 20% из этилендиамина. В острых случаях вводят парентерально (в вену медленно, в мышцу). Для профилактики приступов бронхоспазма используют внутрь в таблетках и ректально в суппозиториях. Теофиллин применяется в порошках и суппозиториях. Выпускаются также капсулы с пролонгированным действием, применяемые 1 раз в сутки – Теотард, Вентакс, Эуфилонг, Теопэк, Теодур и др.

Нежелательные побочные эффекты: диспепсические явления (особенно при приеме натощак), связанные с раздражающим действием ЛС. При быстром внутривенном введении возможны головокружение, головная боль, аритмии, судороги, падение АД.

Применение эуфиллина, особенно внутривенное, противопоказано при резко пониженном АД, стенокардии, эпилепсии, тахикардиях, беременности.

4 - Для купирования приступа БА могут использоваться неселективные α,β-адреномиметики прямого и непрямого действия (адреналин или эфедрин), парентерально. (См. «Адреномиметические средства»).

Лекарственные средства для базисной терапии бронхиальной астмы (для профилактики приступов бронхоспазма)

Для предупреждения приступов бронхиальной астмы используются ЛС, обладающие противовоспалительным и противоаллергическим действием:

1) Антигистаминные средства из группы стабилизаторов мембраны тучных клеток, которые препятствуют их разрушению и высвобождению из них гистамина, тем самым предотвращают приступ удушья. Это производные *кромонов* 1 и 2 поколений. *1 поколение* – Кромогликат натрия (интал, кромолин, кропоз). Вводят их ингаляционно. Интал снижает степень бронхиальной реактивности, уменьшает потребность в адреномиметиках и

глюкокортикоидах, не снижает эффективности при длительном применении. Применяются при легкой и средней степени тяжести бронхиальной астмы.

2 поколение – Недокромил-натрий (тайлед), в 6-8 раз активнее интала. Является лекарственным средством выбора для базисного лечения при всех формах бронхиальной астмы. Малотоксичны, могут применяться годами, их не следует назначать женщинам в первые 3 месяца беременности.

2) Глюкокортикоиды подавляют острое и хроническое воспаление, уменьшают отек слизистой бронхов, урежают приступы удушья. Их применяют для базисной терапии при неэффективности адреномиметиков, М-холиноблокаторов и метилксантинов. Применяют ингаляционно – Беклометазон (беклокорт, беклоджет, бекломет), Будесонид (пульмикорт), Флунисолид (ингакорт), Флутиказон (фликсотид, флохал) 2-3 раза в сутки. Их эффективно сочетать с адреномиметиками: «Серетид», «Комбивент». Используют также Преднизолон в таблетках по схеме, при астматическом статусе – в вену. Для профилактики кандидоза полости рта ингаляторы рекомендуется применять со специальными насадками или регулярно полоскать рот.

Противопоказания: острые нарушения кровообращения, почечная недостаточность, атеросклероз, гипертензия, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В лечении бронхиальной астмы важные позиции заняли средства, влияющие на *лейкотриеновую систему*. Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты при участии ряда ферментов, основным из которых является *5-липооксигеназа.* При взаимодействии лейкотриенов со специфическими рецепторами бронхов развивается воспаление, отек слизистой, бронхоспазм.

Для профилактики приступов бронхиальной астмы предложены ингибиторы лейкотриеновых рецепторов – Зафирлукаст (аколат), Монтелукаст (сингуляр) в таблетках и капсулах для перорального приема. Они проявляют выраженное противовоспалительное действие, которое проявляется в уменьшении проницаемости сосудов, снижении отека слизистой оболочки бронхов, подавлении секреции густой, вязкой мокроты. Одновременно отмечается расширение бронхиол. Из нежелательных эффектов возможны головная боль, диспепсические явления, фарингит, кожная сыпь.

Для профилактики приступов применяются метилксантины длительного действия: Теодур, Теопэк, Теотард, Эуфилонг и др. Назначаются 1-2 раза в сутки.

В комплексном лечении бронхиальной астмы применяются также отхаркивающие, мочегонные средства, специфическая иммунотерапия.

Средства, применяемые при отеке легких

Отек легких может развиться при острой сердечной недостаточности, при поражениях легких химическими веществами, сильной интоксикации, при ряде инфекционных заболеваний, при заболеваниях почек и др. В результате застоя крови в легких происходит переход плазмы крови через стенки

альвеол в просвет альвеол, где может скапливаться до 100-200 мл жидкости, которая при дыхании вспенивается (образуется до 3-4 л пены) и возникает гипоксия.

При отеке легких используются ЛС различных фармакологических групп.

1) *Противовспенивающи*е средства (пеногасители). При ингаляционном введении они понижают поверхностное натяжение пузырьков пены и переводят ее в жидкость, при этом освобождают дыхательную поверхность альвеол.

Спирт этиловый, жидкость Антифомсилан вводят ингаляционно в смеси с кислородом. Антифомсилан оказывает более быстрый эффект, чем спирт и не обладает раздражающим действием.

2) для уменьшения отека легких при высоком артериальном давлении используются *ганглиоблокирующи*е (бензогексоний и др.) и *альфа-адреноблокирующие* (фентоламин и др.) средства. Снижая давление, они способствуют уменьшению кровенаполнения легкого. При низком АД противопоказаны.

3) При отеке легких эффективны *дегидратирующие средства*. К ним относятся осмотические диуретики – Мочевина и Маннит. Эти ЛС при внутривенном введении повышают осмотическое давление в крови, что обуславливает активное поступление в кровоток жидкости из тканей и органов.

Способствуют выведению жидкости из организма, дегидратации тканей и уменьшению отека легких *мочегонные средства*. Используют быстродействующие диуретики – Фуросемид, Кислота этакриновая.

4) при сердечной недостаточности с отеком легких вводят Строфантин-К и Коргликон.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Theophyllinum (Б)	Порошок Свечи 0,1; 0,2	По 0,1-0,2 2-4 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 2-3 раза в сутки
Aminophyllinum (Euphyllinum) (Б)	Табл. 0,15 Амп. 24% р-р – 1мл и 2 мл Амп. 2,4% р-р – 10	По 1 табл. 2-4 раза в сутки В мышцу 1-2 мл В вену медленно

	мл, 4,8% р-р – 5 мл	или капельно на 0,9% р-ре натрия хлорида
Theopecum(Б)	Табл.- ретард 0,3	По 1 табл. 1-2 раза в сутки
Natrii cromoglycatum (Cromolynum, Intalum)	Капс. 0,02 Аэрозоль 100; 200; 400 доз	Для ингаляций 3-4 раза в сутки
Nedocromilum-natrium (Tiladum)	Аэрозоль 56 доз и 112 доз	Ингаляционно 2 раза в сутки

Контрольные вопросы

1. Какие фармакологические группы ЛС обладают бронхолитическим действием?
2 Какие ЛС используют для купирования приступа бронхоспазма? Особености их применения.
3. Какими свойствами обладают ЛС для профилактики приступов БА?
4. Какие группы ЛС применяются для лечения БА?
5. Как действуют маннит, фуросемид при отеке легких?

Тесты для закрепления

1. Отметить группы, обладающие бронхолитическим действием.
а) М - холиноблокаторы б) М - холиномиметики в) β - адреномиметики
г) β - адреноблокаторы

2. Указать ЛС для купирования приступов бронхоспазма.
а) Адреналина г/хл б) Кодеин в) Эуфиллин г) Либексин д) Атровент

3. Отметить спазмолитики миотропного действия.
а) Беротек б) Аминофиллин в) Эуфилонг г) Изадрин д) Теодур

4. *Отметить дегидратирующие средства.*
а) Маннит б) Бензогексоний в) Строфантин г) Мочевина

5. Указать группы ЛС, применяемые при отеке легких.
а) Симпатомиметики б) Отхаркивающие средства в) Дегидратирующие средства г) Пеногасители

Правильные ответы:
1 – а,в;
2 – а,в,д;

3 – б,в,д;
4 – а,г;
5 – в,г.

3.4.2 Мочегонные средства (диуретики)

Мочегонные средства (диуретики и салуретики) влияют на водно-солевой обмен, усиливая выделение почками воды и солей.

Почка имеет сложное строение и состоит из микроскопических образований – нефронов. Нефрон состоит из сосудистого клубочка, расположенного в капсуле Шумлянского-Боумена, где происходит фильтрация плазмы крови и образование первичной мочи. Она поступает в канальцы, где подвергается реабсорбции (обратному всасыванию) в кровь. Этот процесс идет с участием ряда ферментов (карбоангидраза), гормонов (альдостерон, вазопрессин). В канальцах происходят секреторные процессы, в результате которых образуются некоторые метаболиты и вторичная моча, которая выделяется из организма в количестве 1,5-1,8 л в сутки.

Мочегонные (диуретики) средства действуют на разные отделы нефрона и процессы, происходящие в них, чаще всего они уменьшают реабсорбцию. Одним из главных факторов в действии мочегонных средств является выделение из организма солей (в основном натрия), поэтому их называют *салуретиками.*

Таблица 2 Классификация мочегонных средств

Подгруппа	**Лекарственные средства**
Преимущественная локализация действия в нефроне: ***1. Клубочек***	
Производные ксантина	Аминофиллин (эуфиллин) Теофиллин
2. Проксимальный каналец	
Осмотические диуретики Ингибиторы карбоангидразы	Сормантол(маннитол) Карбамид (мочевина) Ацетазоламид (диакарб)
3. Восходящая часть петли Генле (петлевые диуретики)	
Фуросемид (лазикс) Этакриновая кислота (урегит) Торасемид (диувер)	
4. Начальная часть дистального канальца	
Тиазидные Нетиазидные	Гидрохлортиазид (гипотиазид) Индапамид (арифон) Клопамид (бринальдикс)

	Хлорталидон (гигротон)
5. Конечная часть дистального канальца и собирательные трубки	
Антагонисты альдостерона Блокаторы натриевых каналов	Спиронолактон (верошпирон) Триамтерен

Наибольшее значение имеет преимущественное влияние ЛС диуретиков на тот или иной отдел нефрона.

Мочегонные средства значительно различаются по силе блокирующего действия на транспорт натрия, и, следовательно, по выраженности диуретического эффекта. Эти различия определяются локализацией и механизмом их действия. Выделяют три группы мочегонных средств:

1. «мощные» или сильные диуретики: *маннит, мочевина, фуросемид, урегит*;
2. умеренные или средней силы: *гидрохлортиазид, клопамид, индапамид*;
3. слабые мочегонные средства: *диакарб, спиронолактон, триамтерен*.

Диуретики с преимущественным действием на клубочек

Аминофиллин (эуфиллин) – комбинация алкалоида теофиллина с этилендиамином, придающим алкалоиду растворимость в воде. Диуретический эффект эуфиллина связывают преимущественно с улучшением почечного кровотока и повышением объема клубочковой фильтрации. Действие лучше выражено в том случае, когда задержка жидкости в организме обусловлена недостаточностью сердца, нарушениями общего и почечного кровообращения. Мочегонный эффект оказывается полезным, поскольку разгружает сосудистое русло от избытка жидкости, чем облегчает работу сердца.

Диуретики с преимущественным действием на проксимальные канальцы

Осмотические диуретики

Эти вещества в канальцах плохо реабсорбируются. В связи с этим их концентрация в канальцах оказывается высокой, что создает в их просвете высокое осмотическое давление. При этом уменьшается обратное всасывание жидкости в канальцах, возникает сильный водный диурез и одновременный дегидратирующий ткани эффект. При введении гипертонических растворов в вену повышается осмотическое давление плазмы крови и жидкость из отечных тканей переходит в кровь. Применяются 10-20% растворы Маннитола (сормантола, маннита) и 30% растворы Мочевины (карбамида). Вводят их в вену капельно.

Показания к применению: отек мозга, легких, гортани, отравление ядами, острый приступ глауком, для интенсивной терапии судорожного статуса. Противопоказаны при повышенной почечной, печеночной и сердечной недостаточности.

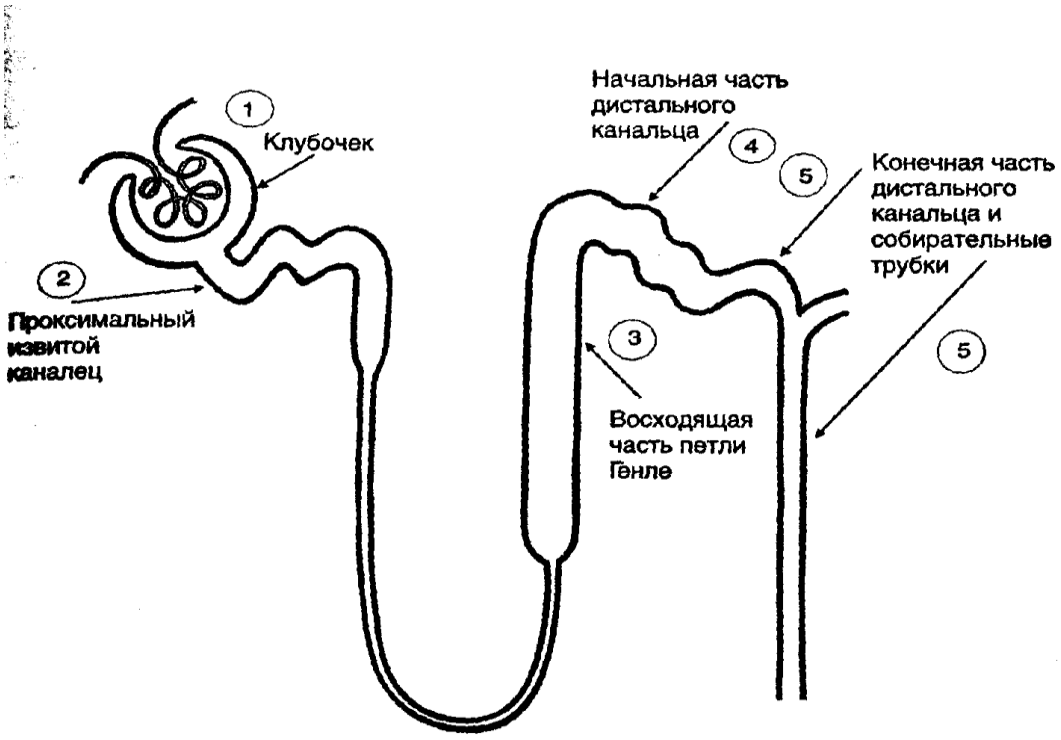
Ингибиторы карбоангидразы

Ацетазоламид (диакарб), ингибируя фермент карбоангидразу, уменьшает образование угольной кислоты в эпителии почечных канальцев, что сопровождается уменьшением секреции протонов водорода и реабсорбции гидрокарбонатов и натрия. Возрастает выведение натрия, воды, калия и бикарбонатов с мочой, увеличивается pH мочи. Выделение хлора меняется мало и возможно развитие гиперхлоремического ацидоза (сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону увеличения анионов кислот). В целом мочегонное действие слабое, как самостоятельный диуретик назначается мало. В основном применяется для борьбы с алкалозом (сдвиг кислотно-щелочного равновесия в щелочную сторону), а также в лечении глаукомы.

Диуретики с преимущественным действием в восходящей части петли Генле (петлевые диуретики)

Являются мощными (сильными) мочегонными средствами, эффективными при пероральном и парентеральном применении. ЛС тормозят активную реабсорбцию хлоридов и натрия, а вместе с ними – пассивную реабсорбцию воды. Значительно возрастает выведение с мочой кальция и магния, в меньшей степени – выведение калия и гидрокарбонатов. Показаны при отеках различного происхождения, гипертензивных кризах, отравлениях.

Фуросемид (лазикс, тасимид) проявляет быстрый и сильный мочегонный эффект. При приеме внутрь действие наступает через 30 минут и длится 4-6 часов. При введении в вену диурез увеличивается через 2 мин. Для него характерны быстрое начало и быстрое окончание действия, что следует учитывать при его назначении. Диуретическая активность фуросемида возрастает прямо пропорционально применяемой дозе. Назначают в первой половине дня.



1 - эуфиллин 2 – маннит 3 - фуросемид 4 – гипотиазид 5 - спиронолактон

Рис. 17 Локализация действия диуретиков

Применяется при отеках легких, мозга, для форсированного диуреза при отравлениях, гипертонических кризах.

При длительном использовании фуросемида могут развиться гипокалиемия и гипохлоремический алкалоз, нарушение слуха. Лечение фуросемидом рекомендуется проводить на фоне диеты, богатой солями калия (изюм, курага, картофель, морковь, свекла, фасоль, горох, овсяная крупа и др.) или принимать ЛС калия: «Панангин», «Аспаркам», калия оротат и др. Можно назначить вместе с калийсберегающими диуретиками.

Противопоказания к назначению: тяжелая почечная недостаточность (если скорость клубочковой фильтрации ниже 8-10 мл/мин.), поражение печени, первая половина беременности, гипокалиемия. Нельзя сочетать с сердечными гликозидами, глюкокортикоидами, лекарственными средствами, оказывающими нефротоксическое действие (аминогликозиды, цефалоспорины и др.)

Кислота этакриновая (урегит) по механизму действия, диуретической эффективности, быстроте и кратковременности действия сходна с фуросемидом. Продолжительность действия до 6 часов.

Диуретики, действующие на начальную часть дистального канальца

Являются высокоактивными диуретиками, действующими при назначении через рот. Снижают активную реабсорбцию хлора и пассивную реабсорбцию натрия и воды в восходящем отделе петли Генле. Мочегонный эффект при длительном применении, как правило, не снижается.

Показания к применению: отеки, возникающие при сердечной, почечной и печеночной недостаточности, артериальная гипертензия, токсикозы беременных, предменструальные состояния, сопровождающиеся застойными явлениями.

Гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлотиазид, дисалунил) относится к *тиазидным* диуретикам средней эффективности. ЛС назначают внутрь. Он быстро всасывается. Диуретический эффект развивается в течение 1-2 часов и длится 10-12 часов. Под влиянием дихлотиазида усиливается выделение из организма ионов натрия, калия и хлора. ЛС снижает выделение с мочой кальция и мочевой кислоты. Снижает артериальное давление, его широко используют, как антигипертензивное средство.

Недостатком дихлотиазида является способность вызывать гипокалиемию, гипохлоремию, гипергликемию, гиперкальциемию. Противопоказан при подагре и сахарном диабете.

Клопамид (бринальдикс). По своим свойствам и применению близок к дихлотиазиду. Назначается внутрь и отличается более продолжительным действием – до 18-24 часов.

Индапамид (арифон, идап, памид, индопресс) относится к группе *нетиазидных* сульфаниламидов. Обладает диуретическим, гипотензивным эффектами. Применяют при артериальной гипертензии. Побочные эффекты: слабость, аллергические реакции.

Диуретики с преимущественным действием в области конечной части дистальных канальцев и собирательных трубок

Калийсберегающие диуретики

ЛС усиливают выделение натрия и хлора и уменьшают выделение ионов калия.

Спиронолактон (верошпирон, верошпилактон) является конкурентным антагонистом гормона альдостерона и конкурирует с последним за связывание с рецептором в цитоплазме клеток эпителия дистальных отделов нефрона. Вследствие этого нарушается альдостеронзависимая реабсорбция натрия из канальцев, одновременно уменьшается секреция и потеря калия с мочой. Мочегонное действие спиронолактона проявляется только на фоне избыточной продукции альдостерона (гиперальдостеронизм).

Диуретический эффект спиронолактона выражен умеренно и проявляется на 2-5 сутки лечения. Для ускорения и усиления диуретического эффекта одновременно назначают другие диуретики, при этом значительно усиливается выделение натрия, а выделение калия задерживается.

Показания к применению: отеки при сердечной недостаточности, цирроз печени, артериальная надпочечниковая гипертензия, гиперальдостеронизм.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, головокружение, сонливость, сыпь, импотенция. Противопоказан при острой почечной недостаточности, в первый триместр беременности.

Триамтерен (птерофен) также обладает калийсберегающим эффектом, блокирует натриевые каналы, по которым осуществляется реабсорбция натрия

в собирательных трубках. Диуретический эффект развивается через 2-3 часа после приема и удерживается в течение 12 часов.

Растительные диуретики

Мочегонное действие оказывают также ЛС ряда растений*: почечный чай, василек синий, можжевельник обыкновенный, толокнянка, брусника, хвощ полевой, береза, спорыш* и др. Эти растения содержат гликозиды, сапонины, эфирные масла, присутствием которых и объясняется мочегонное действие. Обладают они также противовоспалительными, спазмолитическими, антисептическими свойствами. Практически не влияют на ионный обмен.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Форма выпуска	Способы применения
Furosemidum (Lazix) (Б)	Табл. 0,02; 0,04 Амп. 1% р-р –2 мл	По 1 табл. утром В мышцу по 2-3 мл В вену медленно
Acidum etacrynicm (Uregitum) (Б)	Табл. 0,05	По 1-4 табл. утром (после еды)
Hydrochlothiazidum (Dichlothiazidum, Hypothiazidum) (Б)	Табл. 0,025; 0,1	По 1 табл. утром до еды
Clopamidum (Brinaldixum) (Б)	Табл. 0,01; 0,02	По 1 табл. утром после еды
Indapamidum (Arifonum) (Б)	Драже (капс.) 0,0025	По 1 драже утром до еды
Spironolactonum (Verospironum) (Б)	Табл. 0,025; 0,1	По 1-2 табл. 2-4 раза в сутки
Triamterenum(Б)	Табл.(капс) 0,05	По 1-2 табл. 2 раза в сутки
Urea pura (Carbamidum)	Флак. 30,0; 60,0; 90,0 сухого вещества	Растворить в р-ре глюкозы до получения 30%-го р-ра. В вену капельно
Sormantolum (Mannitum, Mannitolum)	Флак. 30,0 Флак. 15% р-р – 200 мл; 400 мл; 500 мл	В вену капельно (на р-ре глюкозы)

Контрольные вопросы

1Что такое салуретики?

2.Назовите показания к применению мочегонных средств.

3.Какие рекомендации вы дадите больному при назначении им диуретиков?

4.Назовите диуретики, требующие приема ЛС калия.

5.Какие требования необходимо соблюдать при комбинированном применении гипотензивных средств и диуретиков?

6.Назовите показания к применению осмотических диуретиков.

7.Назовите нежелательные эффекты диуретиков различных групп.

8.Какой диуретик будет эффективен при сниженном уровне альдостерона?

Тесты для закрепления

1. Фуросемиду свойственны.

а) Быстрое развитие эффекта б) Медленное развитее эффекта

в) Длительное действие г) Высокая эффективность

2. Побочные эффекты фуросемида.

а) Гипокалиемия б) Гипомагниемия в) Отеки г) Нарушение слуха

3 .При отеке легких следует применять.

а) Дихлотиазид б) Индапамид в) Фуросемид г) Маннит

д) Спиронолактон

4. Продолжительность действия дихлотиазида.

а) 1-2 часа б) 8-12 часов в) Около 24 часов г) 2-5 дней

5. Мочегонное средство – антагонист альдостерона.

а) Триамтерен б) Дихлотиазид в) Фуросемид г) Споронолактон

6. Маннит:

а) Является антагонистом альдостерона б) Является осмотическим диуретиком в) Относится к «петлевым» диуретикам г) Применяется при отеке мозга

7. Какие диуретики применяют в качестве гипотензивных средств?

а) Фуросемид б) Дихлотиазид в) Маннит г) Индапамид

Правильные ответы:

1 – а,г;

2 – а,б,г;

3 – в,г;

4 – б;

5 – г;

6 – б,г;
7 – б,г.

3.4.3 Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему

Антигипертензивные средства

Артериальная гипертензия – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Частота артериальной гипертензии среди населения составляет 10-20%. Эта болезнь рассматривается как один из основных факторов риска развития инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти.

Всемирная организация здравоохранения предложила считать гипертензией состояние, когда величина артериального давления составляет 140/90 мм рт.ст. и выше. Различают первичную артериальную (эссенциальную) гипертензию, или гипертоническую болезнь, а также вторичные (симптоматические) гипертензии, которые возникают при заболеваниях почек, нервной системы, инфекциях, патологии эндокринных желез и др.).

В регуляции уровня артериального давления принимают участие ЦНС и в первую очередь ее симпатический отдел, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сердечно-сосудистая система и почки, обеспечивающие сохранение на определенном уровне объема внутрисосудистой жидкости. Нарушения в указанных звеньях регуляции могут вызвать изменения уровня артериального давления.

Основными *факторами риска* возникновения артериальной гипертензии являются: психо-эмоциональные нагрузки, наследственность, увеличение массы тела, атеросклероз, курение, избыточное употребление соли, белков, алкоголя, гиподинамия, гуморальные нарушения. Цель специфической гипотензивной терапии артериальной гипертензии – снизить артериальное давление до нормального или близкого к нему уровня и длительно его поддерживать. Антигипертензивные средства оказывают влияние на различные этапы развития артериальной гипертензии и представлены следующими основными группами:

1) средства, уменьшающие объем циркулирующей крови (диуретики);
2) средства, угнетающие симпатическую нервную систему;
3) средства, влияющие на активность ренин-ангиотензиновой системы;
4) средства, расслабляющие гладкую мускулатуру сосудов (вазодилататоры, спазмолитики миотропного действия).

Диуретики	***Угнетающие симпатическую НС***	***Влияющие на РААС***	***Расслабляющие мускулатуру сосудов***
Гидрохлор-тиазид	*Центральные* Клонидин	*ИАПФ* Каптоприл	*Миолитики* Папаверин

Индапамид
Хлорталидон
Клопамид
Спиронолактон

Метилдофа
Гуафацин
Моксонидин

Периферические

Атенолол
Небиволол
Карведилол
Лабеталол
Доксазозин
Адельфан
Гексаметоний

Эналаприл
Периндоприл
Лизиноприл
Квинаприл
Фозиноприл

ИАР

Лозартан
Валсартан
Эпросартан
Ирбесартан

Дротаверин
Бендазол
Магния сульфат

Вазодилататоры

Гидралазин
Натрия нитропруссид

Антагонисты Са

Нифедипин
Амлодипин
Дилтиазем

1) Средства, уменьшающие объем циркулирующей крови.

При гипертонической болезни нарушается водно-солевой обмен в организме, в частности повышается концентрация натрия в сосудистых стенках, что приводит к повышению тонуса гладких мышц сосудов. Кроме того, задержка натрия увеличивает содержание воды в организме и объем циркулирующей крови, что способствует повышению артериального давления. Поэтому в лечении артериальной гипертензии широко используются мочегонные средства (диуретики), способствующие выделению из организма воды, ионов натрия и хлора. Чаще всего при высоком артериальном давлении используют Гидрохлортиазид (дихлотиазид), Индапамид (арифон), Клопамид (бринальдикс), Спиронолактон (верошпирон) и др. (см. «Мочегонные средства»).

Диуретики оказывают гипотензивное действие, т.к. выводят ионы натрия, усиливают эффект других гипотензивных средств. Их применяют утром натощак 1 раз день или через день.

2) Средства, угнетающие симпатическую иннервацию сосудов

Снижение артериального давления можно вызвать путем угнетения центров симпатической нервной системы или блокады периферической симпатической иннервации, поэтому нейротропные гипотензивные средства делят на средства *центрального* и *периферического* действия. (Рис.18).

Средства, угнетающие периферическую симпатическую иннервацию сосудов

β - Адреноблокаторы

Механизм антигипертензивного действия β-адреноблокаторов остается неясным. Предполагаются следующие механизмы: 1) уменьшение сердечного выброса; 2) торможение секреции ренина; 3) влияние на сосудодвигательные центры в головном мозге и др.

В последние годы предпочитают ЛС, избирательно блокирующие β_1-адренорецепторы (метопролол, атенолол, талинолол, небиволол). Они обладают относительно более сильным действием на сердце и секрецию ренина, но кардиоселективность уменьшается с повышением дозы этих ЛС.

Гипотензивный эффект усиливается при комбинации с диуретиками. β-адреноблокаторам свойственен «синдром отмены», и они могут усиливать «синдром отмены» клонидина (см. также «Адреноблокирующие средства»). β-Адреноблокаторы являются лекарственными средствами выбора при сочетании гипертонической болезни со стенокардией, тахикардией.

α - Адреноблокаторы

Для лечения гипертензии в основном используется селективные α_1-адреноблокаторы: Празозин (минипресс), Доксазозин (кардура), Теразозин (сетегис). Кроме того, эти препараты оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышечные волокна сосудов.

Иногда может наблюдаться «эффект первой дозы» – резкая гипотензия, головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение. Для предупреждения этого ЛС вначале следует назначать в небольшой дозе и после еды. α-Адреноблокаторы являются средствами выбора при АГ в сочетании с гипертрофией предстательной железы.

Ганглиоблокаторы

Это активные гипотензивные вещества (бензогексоний и др.), однако в настоящее время они утратили свою значимость в качестве ЛС для лечения артериальной гипертензии. Они не обладают избирательным влиянием на симпатические ганглии, а блокируют одновременно и парасимпатические, что проявляется рядом неблагоприятных побочных эффектов (см. «Холиноблокирующие средства»). В основном применяются при гипертонических кризах.

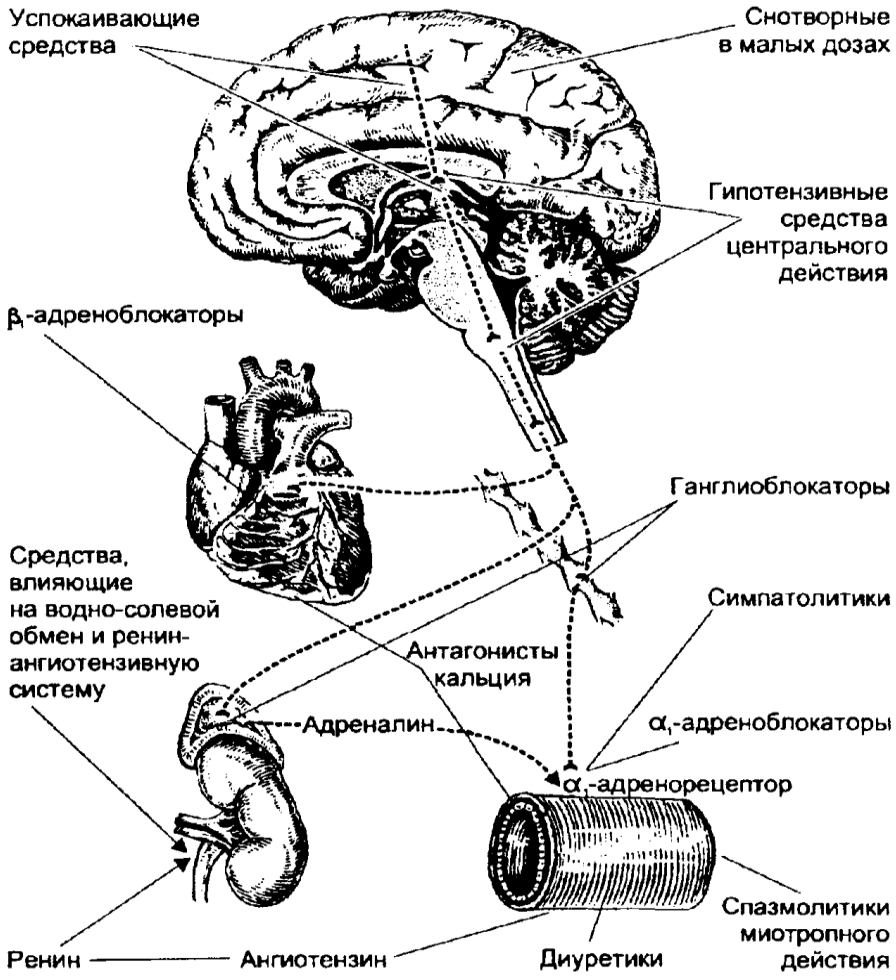


Рис.18 Механизм действия гипотензивных ЛС

Симпатолитики

Резерпин приводит к снижению функции симпатического отдела нервной системы и относительному преобладанию функции парасимпатического отдела (см «Адреноблокирующие средства»). Снижает артериальное давление и периферическое сопротивление сосудов, вызывает брадикардию. Чаще для лечения артериальной гипертензии используется в качестве комбинированных ЛС: «Адельфан», «Трирезид-К», «Бринердин», «Кристепин» и др., входит в состав таблеток Раунатин, получаемых их корней раувольфии змеиной. В настоящее время считаются малоэффективными средствами.

Средства, ослабляющие преимущественно центральную симпатическую иннервацию сосудов

Клонидин (клофелин, гемитон) является стимулятором α_2-рецепторов в ЦНС, и его гипотензивный эффект обусловлен торможением симпатических импульсов из сосудодвигательного центра. При этом снижается артериальное давление, урежается частота сердечных сокращений, снижается сердечный выброс и понижается общее периферическое сопротивление. При внутривенном введении может проявляться периферическое α-адреномиметическое действие клонидина в виде кратковременного

повышения артериального давления. Отмечается седативный эффект в связи с его влиянием на ретикулярную формацию головного мозга. ЛС уменьшает активность ренина плазмы, задерживает экскрецию натрия и воды. Продолжительность гипотензивного эффекта от 4 до 24 часов.

Применяют при гипертонической болезни, симптоматической артериальной гипертензии, для купирования гипертонических кризов в таблетках под язык или в растворе в вену, в виде глазных капель для лечения глаукомы. В настоящее время рекомендуется в основном для купирования кризов.

Нежелательные побочные эффекты: сонливость, сухость во рту, вялость, депрессия, запор, головокружение, эйфория, сыпь, ортостатический коллапс (не рекомендуется после внутривенного введения вставать с постели). Угнетающее действие клонидина на ЦНС резко усиливается при приеме алкогольных напитков. При резкой отмене ЛС может быть опасное для жизни резкое повышение артериального давления («синдром отмены»). При длительном применении возникает толерантность.

Противопоказаниями к назначению клонидина являются: выраженная сердечная недостаточность, алкоголизм, депрессия, гипотензия, атриовентрикулярные блокады, беременность. Нежелательно назначать ЛС водителям, летчикам, а также вместе с другими средствами, угнетающими ЦНС.

Метилдофа (допегит, альдомет) оказывает как периферическое, так и центральное действие. Обладает стимулирующим влиянием на α_2-рецепторы головного мозга и его это действие сходно с клонидином. Вызывает седативный эффект. Задерживает экскрецию натрия и воды, поэтому периодически рекомендуется прием диуретиков (так же, как и при длительном приеме клонидина). Метилдофа не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, поэтому может назначаться больным со сниженной функцией почек. Гипотензивный эффект сохраняется до 24 часов. Применяют при различных формах артериальной гипертензии с высоким симпатическим тонусом, поражении почек.

Нежелательные побочные эффекты: сонливость, слабость, понижение аппетита, сухость во рту, рвота, понос, отеки.

Гуанфацин (эстулик) по химической структуре близок к клофелину. Влияет на центральные α_2-адренорецепторы более избирательно, чем клонидин, и, оказывая выраженное антигипертензивное действие, обладает несколько меньшими седативными свойствами.

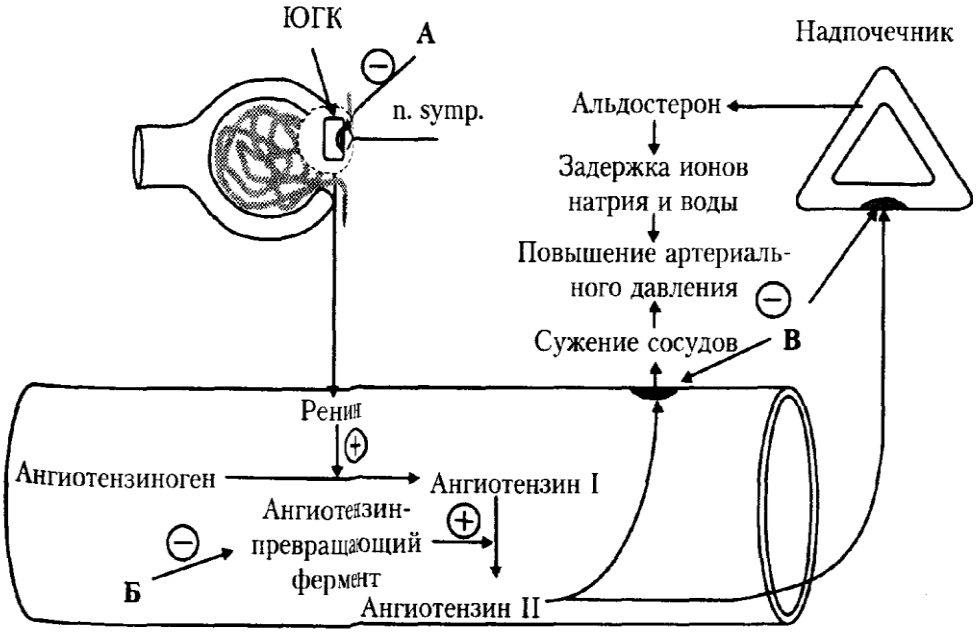
Моксонидин (цинт, физиотенз) – стимулятор центральных имидазолиновых рецепторов, модулирующих тормозные влияния на симпатическую нервную систему. Гипотензивный эффект подобен клонидину, но менее выражены нежелательные эффекты. Применяется при разных видах АГ.

При лечении гипертонической болезни, особенно ее начальных форм, используют вещества с успокаивающим действием: транквилизаторы, седативные или снотворные в небольших дозах. Обычно их назначают больным с лабильной психикой.

3) Средства, влияющие на активность ренин-ангиотензиновой системы

Ренин – ангиотензиновая система представляет собой ферментный каскад, активация которого приводит к образованию прессорного вещества ангиотензина II: специальные юкстагломерулярные клетки почечных клубочков выделяют *ренин,* способствующий образованию ангиотензина I, который затем превращается в активный ангиотензин II. При взаимодействии ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами сосудов происходит сужение кровеносных сосудов, повышение артериального давления и нарушение работы сердца. Кроме этого, ангиотензин II активирует секрецию альдостерона. Переход ангиотензина I в ангиотензин II осуществляется при участии конвертирующего (ангиотензинпревращающего) фермента. (Рис.19).

С помощью ЛС систему «ренин-ангиотензин» можно блокировать на разных уровнях.



А –бета-адреноблокаторы Б – Ингибиторы АПФ В – Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов

Рис. 19 Значение ренин-ангиотензиновой системы в регуляции артериального давления и локализация действия ряда гипотензивных средств

1) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II и устраняют его сосудосуживающее действие на артериальные и венозные сосуды.

Каптоприл (капотен) – синтетическое соединение, которое является конкурентным ингибитором АПФ. Снижает артериальное давление, общее

периферическое сопротивление сосудов, уменьшает пре- и постнагрузку, понижает образование альдостерона в надпочечниках, уменьшает гипертрофию левого желудочка. Применяют каптоприл при артериальной гипертензии, при гипертонических кризах (в вену или таблетки под язык), хронической сердечной недостаточности.

Нежелательные побочные эффекты: головокружение, тошнота, снижение аппетита, гипотензия, сухой кашель, кожная сыпь. ЛС способно задерживать ионы калия, его нельзя сочетать с калийсберегающими диуретиками во избежание гиперкалиемии. «Капозид» – комбинированное лекарственное средство с дихлотиазидом.

Эналаприл (энам, энап, ренитек, берлиприл, энаренал) отличается от каптоприла пролонгированным действием. Представляет собой пролекарство, которое при гидролизе в печени превращается в собственно лекарство эналаприлат. ЛС назначают 1-2 раза в сутки. По сравнению с каптоприлом реже вызывает нежелательные побочные эффекты.

Широко применяются Периндоприл (престариум), Лизиноприл (диротон), Фозиноприл (моноприл), Квинаприл (аккупро), Рамиприл (хартил) и др., а также их комбинации с диуретиками: «Энафрил», «Ко-ренитек», «Энап-HL», «Аккузид», «Нолипрел», «Фозид».

Ингибиторы АПФ противопоказаны: при повышенной индивидуальной чувствительности, стенозе почечных артерий, беременности, лактации, в детском возрасте.

2) Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов препятствуют взаимодействию ангиотензина I с ангиотензиновыми рецепторами и предотвращают сужение сосудов. Лекарственные средства Лозартан (козаар), Ирбесартан (апровель), Эпросартан (теветен), Валсартан (диован) являются эффективными гипотензивными средствами, вызывают выраженный и длительный гипотензивный эффект. Не вызывают сухого кашля. Назначаются 1 раз в сутки.

4) Средства, расслабляющие гладкую мускулатуру сосудов

Спазмолитики миотропного действия

ЛС понижают тонус и уменьшают сократительную деятельность гладкой мускулатуры и оказывают в связи с этим сосудорасширяющее и спазмолитическое действие.

Бендазол (дибазол) понижает тонус сосудов и вызывает их расширение, снимает спазм гладкой мускулатуры сосудов и внутренних органов. ЛС обычно хорошо переносится. Можно комбинировать с другими гипотензивными средствами. Чаще всего при гипертензивных кризах его вводят вместе с папаверином, обладающим также миотропным спазмолитическим действием. Для перорального приема используются таблетки с такой же комбинацией «Папазол».

Магния сульфат, кроме миотропного спазмолитического действия, обладает слабыми ганглиоблокирующими свойствами и способен угнетать

сосудодвигательный центр, что связано с его наркотической активностью. Магния сульфат снижает артериальное давление лишь при парентеральном (внутримышечном, внутривенном) введении. Его используют чаще всего при гипертензивных кризах и нефропатии беременных для быстрого снижения артериального давления. Внутривенное введение следует проводить крайне осторожно, так как в этом случае особенно отчетливо проявляются наркотические свойства магния сульфата, а так как наркотическая широта ЛС невелика, легко наступает угнетение дыхания. При передозировке вводят антагонист сульфата магния – кальция хлорид.

Периферические вазодилататоры

Все ЛС этой группы вызывают преимущественное расслабление гладкомышечных волокон артериол и вен, значительно уменьшают общее периферическое сосудистое сопротивление. Их используют для комбинации с другими гипотензивными лекарственными средствами. Задержка натрия и воды при лечении вазодилататорами служит обоснованием для одновременного приема диуретиков.

Апрессин (гидралазин) расширяет преимущественно артериолы и мало влияет на тонус вен, поэтому при его применении не бывает ортостатической гипотензии. Снижение артериального давления при использовании апрессина сопровождается тахикардией и повышением секреции ренина. Поэтому его необходимо комбинировать со средствами, снижающими влияние симпатической нервной системы (β-адреноблокаторы, симпатолитики). Применяется внутрь.

Нежелательные побочные эффекты: сердцебиение, головная боль, отеки, синдром красной волчанки.

Натрия нитропруссид (ниприд) – мощный периферический вазодилататор короткого действия. Является донатором окиси азота. Расширяет как артериальные, так и венозные сосуды. Одновременно увеличивается коронарный кровоток, а потребность миокарда в кислороде снижается. Натрия нитропруссид вводят в вену капельно для купирования гипертензивных кризов и для управляемой гипотонии. Побочное действие возникает редко.

Антагонисты кальция

Блокируют *кальциевы*е каналы и нарушают поступление ионов кальция в волокна сердца и сосуды, способствуют накоплению ионов калия. Угнетают возбудимость, сократимость миокарда, замедляют проводимость. Антагонисты кальция вызывают снижение артериального давления при одновременном увеличении сердечного выброса, уменьшают агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, расширяют мозговые и коронарные артерии.

Антагонисты кальция I типа (производные фенилалкинамина) – Верапамил (изоптин, финоптин, лекоптин). Препараты этой группы обладают антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью, так как

снижают потребность миокарда в кислороде за счет снижения сократимости и урежения частоты сердечных сокращений, вызывают расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока, снижают тонус гладкой мускулатуры периферических сосудов и общее периферическое сопротивление. Являются *кардиоселективными.*

Блокаторы кальциевых каналов

Рис. 20 Фармакологические эффекты антагонистов кальция

Применяются для профилактики приступов стенокардии, для лечения артериальной гипертензии, наджелудочковых аритмиях.

При применении больших доз верапамила возможно возникновение брадикардии, АВ-блокада.

Антагонисты кальция II типа (производные дигидропиридина) являются *вазоселективными*. Нифедипин (фенигидин, коринфар, кордипин, адалат) проявляют слабое антиаритмическое действие, обладают антиангинальной и гипотензивной активностью. Он в большей степени действует на периферическое сопротивление сосудов, чем на клетки миокарда. При сублингвальном приеме таблетки нифедипина гипотензивный эффект наступает через 1-5 минут и длится 2-4 часа. Это позволяет использовать нифедипин (коринфар) для купирования гипертонических кризов.

В настоящее время применяют пролонгированные лекарственные средства, производные дигидропиридина – Амлодипин (норваск, стамло, амлодин, кардилопин, калчек). Длительность его действия – 36 часов. Применяется 1 раз в сутки для лечения артериальной гипертензии, стенокардии. Не вызывает острой гипотензии. Входит в состав комбинированных препаратов «Экватор», «Теночек», «Амлоприн-АТ».

ЛС продленного действия – Амлодипин (амлодин, стамло, норваск, калчек, кардилопин, нормодипин). Длительность действия – 36 часов. Применяется для постоянного лечения АГ.

Побочные эффекты: возможны гиперемия кожных покровов, головная боль, сыпь, рефлекторная тахикардия, гипотензия, «синдром обкрадывания».

Таблица 3 Сравнительная характеристика антагонистов кальция

Лекарственное средство	Виды активности			Влияние на функции миокарда
	А/гипертензивная	Антиангинальная	А/аритмическая	
Нифедипин	+++	+++	--	↑ ↓
Дилтиазем	++	+++	++	↓
Верапамил	++	+++	+++	↓

Антагонисты кальция III типа (производные бензотиазепина) – Дилтиазем (дильрен, кардил, ангизем, ретализем) так же, как и верапамил, обладают антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью, но в меньшей степени вызывают АВ-блокаду. Применяется при гипертезии, стенокардии, тахикардиях. (Таблица 4).

Наиболее эффективное снижение артериального давления достигается при совместном применении антигипертензивных средств с разными механизмами действия.

Основные комбинации:

- диуретики + β - адреноблокаторы или ингибиторы АПФ;
- антагонисты кальция (вазоселективные) + ингибиторы АПФ;
- антагонисты кальция (вазоселективные) + β - адреноблокаторы.

Купирование гипертензивных кризов

Под гипертензивным кризом понимают внезапное значительное повышение систолического (свыше 200 мм рт.ст.) и диастолического (свыше 140 мм рт.ст.) кровяного давления, отрицательно действующего на функции ЦНС, сердца, почек. Нарушение функций ЦНС сначала проявляется сильной головной болью, затем наступает нарушение сознания, возникает рвота,

расстройство дыхания и судороги. Гипертонический криз – это угрожающее жизни состояние. Поэтому кровяное давление необходимо снизить относительно быстро. Для этой цели используется Клонидин, Коринфар или Каптоприл (три «К») в таблетках под язык или внутрь, внутривенно *дибазол, сульфат магния, натрия нитропруссид, ганглиоблокаторы (бензогексоний) или клонидин.* Дополнительно всегда целесообразно ввести в вену диуретик с быстрым и сильным действием *(фуросемид*).

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Clonidinum (Clophelinum, Haemitonum) (Б)	Табл. 0,000075; 0,0001 Амп. 0,01% р-р –1 мл	По 1 табл. 2-4 раза в сутки Под кожу, в мышцу 0,5 - 1,5 мл В вену медленно на 0,9%р-ре натрия хлорида
Methyldopum (Aldometum, Dopegytum) (Б)	Табл. 0,25; 0,5	По 1 табл. 2-3 раза в сутки
Captoprilum (Capotenum) (Б)	Табл. 0,025; 0,05; 0,1	По ½-1 табл. 2-4 раза в сутки до еды
Enalaprilum (Enam, Enap, Renitecum) (Б)	Табл. 0,005; 0,01; 0,02	По 1 табл. 1- 2 раза в сутки
“Adelphanum”	Офиц. табл. (драже)	По 1 табл. (драже) 1-2 раза в сутки
“Caposidum”	Офиц. табл. (драже)	По 1 табл. (драже) 1-2 раза в сутки
Hydralazinum (Apressinum)	Табл. 0,01; 0,025	По 1 табл. 2-4 раза в сутки после еды
Natrii nitroprussidum (Nipridum)	Амп. (флак.) 0,03; 0,05 сухого в-ва	В вену капельно с 500 мл 5% р-ра глюкозы
Bendazolum (Dibazolum)	Табл. 0,02 Амп. 0,5% и 1% р-р – 1мл, 2 мл и 5 мл	По 1 - 2 табл. 2-3 раза в сутки В вену (в мышцу) по 2-4 мл
Magnesii sulfas	Амп. 25% р-р –	В мышцу, в вену

	5мл и 10 мл	медленно

Контрольные вопросы

1. Какие фармакологические группы используются при артериальной гипертензии?
2. Фармакодинамика клонидина, его побочные эффекты.
3. В чем заключается принцип гипотензивного действия β-адреноблокаторов, симпатолитиков, α-адреноблокаторов, ганглиоблокаторов, антагонистов кальция?
4. Что такое «ренин - ангиотензиновая система»? Способы ее блокады. Какие существуют ЛС, блокирующие данную систему сужения сосудов?
5. Каков механизм действия сульфата магния? Особенности его применения.
6. Фармакодинамика различных вазодилататоров.
7. ЛС каких фармакологических групп могут вызвать ортостатическую гипотензию?
8. С какой целью при артериальной гипертензии назначают диуретики?
9. Какова фармакотерапия гипертонического криза?

Тесты для закрепления

1. Снижают тонус сосудодвигательного центра.

а) Апрессин б) Празозин в) Клофелин г) Каптоприл д) Метилдофа

2. Механизм гипотензивного действия празозина.

а) Блокада ангиотензиновых рецепторов б) Блокада кальциевых каналов в) Блокада α_1-адренороцепторов г) Блокада β_1-адренорецепторов

3. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы.

а) Анаприлин б) Эналаприл в) Капотен г) Лозартан д) Верапамил

4. Принцип действия эналаприла.

а) Угнетает секрецию ренина б) Нарушает переход ангиотензпна I в ангиотензин II в) Блокирует ангиотензиновые рецепторы

5. Укажите блокатор кальциевых каналов.

а) Празозин б) Метопролол в) Амлодипин г) Клофелин

6. Указать группы гипотензивных средств, снижающих влияние симпатической иннервации сердца и сосудов.

а) М-холиноблокаторы б) α-адреноблокаторы в) β-адреноблокаторы
г) Симпатолитики

7. Указать диуретики, применяемые при гипертензии.

а) Дибазол б) Дихлотиазид в) Маннит г) Индапамид

8. Нежелательные эффекты эналаприла:

а) Сухой кашель б) Нарушение вкуса в) Ангионевротический отек г) Анемия д) Бессонница

Правильные ответы:

1 – в,д;
2 – в;
3 – б,в,г;
4 – б;
5 – в;
6 – б,в,г;
7 – б,г;
8 – а,б,в.

Лекарственные средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения

Коронарные сосуды сердца обеспечивают миокард кислородом и питательными веществами. Недостаточное поступление кислорода через эти сосуды очень быстро вызывает ослабление сокращений и нарушение сердечной деятельности. Недостаток кислорода может возникнуть или из-за уменьшения доставки его с кровью или в результате резкого увеличения потребления кислорода миокардом.

Коронарное кровообращение ухудшается в основном в результате атеросклероза коронарных артерий и спазма сосудов сердца. В любом случае уменьшается просвет этих артерий и нарушается коронарный кровоток.

Антиангинальные средства

Уменьшение коронарного кровотока приводит к ухудшению кровоснабжения миокарда, гипоксии миокарда и к развитию ИБС (ишемической болезни сердца). В настоящее время основными факторами риска ИБС являются повышенное артериальное давление, курение, повышенный уровень холестерина в крови. Самыми распространенными тяжелыми клиническими формами ИБС являются стенокардия и инфаркт миокарда.

Стенокардия – это приступообразно возникающая боль в области сердца. Впервые клинику стенокардии описал Геберден в 1768г, назвав ее angina pectoris, что в переводе на русский язык означает «грудная жаба», «стеснение в груди», «грудное сжатие». Больные жалуются на боль за грудиной или ощущение давления, стеснения в этой области. Боль может иррадировать в левое плечо и руку. Эти ощущения кратковременные, продолжаются 1-5 мин, реже до 10 мин. Приступу стенокардии предшествует физическое или эмоциональное напряжение (стенокардия напряжения). Приступ может быть

обусловлен как отрицательными, так и положительными эмоциями. Но встречается стенокардия покоя, возникающая без явных провоцирующих факторов.

Особый вариант стенокардии был описан в 1959 году Принцметалом. Приступы возникают в покое, внезапно, чаще ночью, вследствие спазма коронарных артерий. Спазмы сосудов могут возникать рефлекторно при различных воздействиях (болевое или холодовое раздражение, заболевания внутренних органов).

Антиангинальные средства – это ЛС, предупреждающие или купирующие приступы стенокардии и приводящие к соответствию кровоснабжения миокарда его потребностям.

Снижают потребность миокарда в кислороде *β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ*; увеличивают доставку кислорода к миокарду *органические нитраты* и *коронарорасширяющие средства*, а *антагонисты кальция* обеспечивают два эти механизма одновременно

Антиангинальные средства	
Снижающие потребность миокарда в кислороде	*Увеличивающие доставку к сердцу кислорода*
Антагонисты кальция Дилтиазем Амлодипин	
β-адреноблокаторы Пропранолол Атенолол Метопролол Бисопролол Карведилол *Ингибиторы АПФ* Каптоприл Эналаприл Лизиноприл Периндоприл	*Органические нитраты* Нитроглицерин Изосорбида динитрат Изосорбида мононитрат *Коронарорасширяющие средства* Молсидомин Дипиридамол

β - адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы ограничивают адренергическую иннервацию сердца, что обеспечивает уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления и сократимости. (См.«Адреноблокирующие средства»). Они уменьшают частоту приступов и являются средствами для профилактики приступов ИБС, снижают риск инфаркта миокарда.

Ингибиторы АПФ

Ингиторы АПФ и другие средства, влияющие на РАС, назначаются в послеинфарктном периоде. Они способны снижать потребность миокарда в кислороде и существенно тормозить ремоделирование миокарда. (См. «Антигипертензивные средства»).

Органические нитраты

Различают три группы нитратов: 1) группа тринитроглицерина, 2) группа изосорбида динитрата, 3) группа изосорбида-5-мононитрата. Основной их механизм действия состоит в том, что они являются поставщиками оксида азота (NO), способствуют извлечению ионов кальция из сосудов, их расслаблению и расширению. Улучшается коронарный кровоток и кровоснабжение миокарда, уменьшается пре- и постнагрузка сердца. (Рис. 21).

Тринитроглицерин (нитроглицерин) является ЛС для *купирования* острого приступа стенокардии. При приеме одной таблетки под язык в крови нитроглицерин определяется уже через 2-3 минуты, а максимум концентрации – через 5 минут.

Нитроглицерин является венозным вазодилататором и вызывает расслабление гладких мышц сосудов. Длительность его действия – около 30 мин.

При возникновении ангинозных болей необходимо прекратить физическую нагрузку, занять положение сидя (предупреждая развитие обморока) и принять 1 таблетку нитроглицерина под язык. При отсутствии эффекта через 5 минут можно принять вторую таблетку нитроглицерина, затем третью, но не более 3-х таблеток за 15 минут и не более 2-х таблеток за 1 раз для предупреждения гипотензии и коллапса. При этом приступ стенокардии должен купироваться лекарственными средствами нитроглицерина. Кроме сублингвальных таблеток нитроглицерина при приступе используют 1% спиртовой раствор (на сахар), капсулы, дозированный аэрозоль под язык, ЛС для внутривенных вливаний (Перлинганит, Нирмин, Нисконитрин), а также ЛС Изосорбида динитрата под язык и в аэрозолях, таблетки Молсидомина под язык (при аллергии на нитраты). Как средства рефлекторного действия применяют Валидол под язык, Корвалол. Они могут облегчить боль в области сердца, но не купируют истинный приступ стенокардии

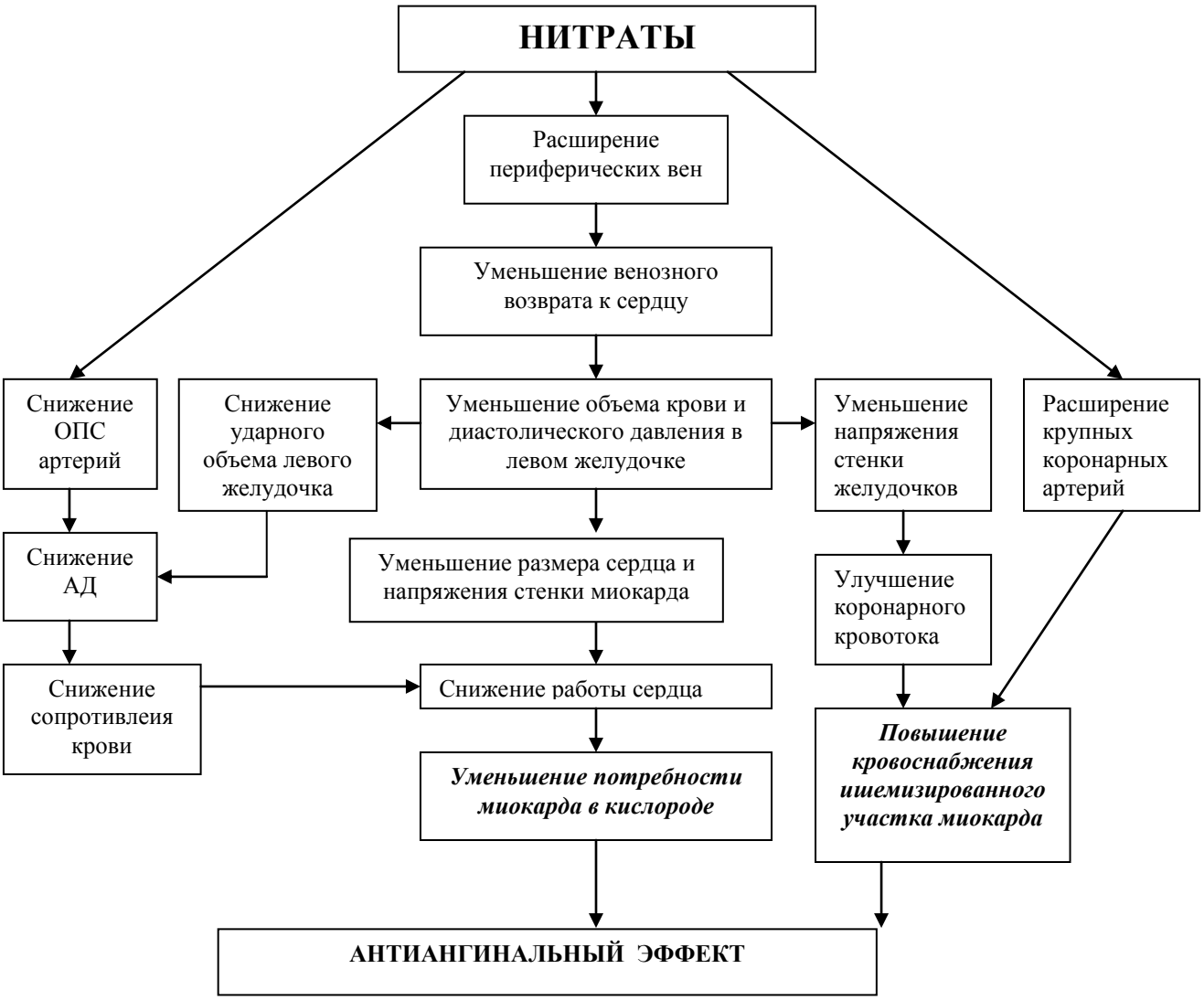


Рис. 21 Механизм действия нитратов

Нежелательные побочные эффекты нитроглицерина связаны в основном с его сосудорасширяющим действием. При приеме под язык возможно покраснение лица, ощущение жара, из-за расширения и пульсации сосудов головного мозга возникает головная боль, иногда очень сильная, особенно выражена после первых приемов ЛС. Для уменьшения головной боли рекомендуется одновременно назначать валидол, ЛС с ментолом, которые повышают тонус вен, а также болеутоляющие средства (анальгин и др.). Снижение артериального давления, характерное для действия нитроглицерина, может сопровождаться головокружением, шумом в ушах. В случае передозировки нитроглицерина возможны сосудистый коллапс и обморок. При систематическом применении нитроглицерина к нему развивается толерантность.

Противопоказания к применению: повышенное внутричерепное давление, геморрагический инсульт, глаукома, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда с низким давлением.

Для *профилактики приступов* стенокардии предложено много ЛС.

ЛС нитроглицерина пролонгированного действия выпускаются в виде таблеток и капсул в двух формах – «мите» (mite), содержащей 2,5 мг или 2,6

мг нитроглицерина и «форте» (forte), содержащей 6,4 мг или 6,5 мг нитроглицерина. Продолжительность действия форм «мите» составляет 1,5 - 2 часа и в настоящее время не применяются.

Продолжительность действия форм «форте» составляет 4-8 часов. Принимают их внутрь. К ним относятся Сустонит, Нитронг, Нитрогранулонг, Нит-рет, Нитро-тайм и др.

Буккальные формы нитроглицерина – это лекарственные формы, которые накладываются на слизистую оболочку верхней десны над клыками и малыми коренными зубами. Тринитролонг выпускается в виде пластинок из полимера, содержащих 1 мг, 2 мг и 4 мг нитроглицерина. Пластинки рассасываются во рту, нитроглицерин высвобождается, всасывается слизистой оболочкой полости рта и поступает в системный кровоток, минуя печень. Тринитролонг применяется для предупреждения и купирования приступов стенокардии. Эффект наступает через 1-2 минуты и длится в среднем 3-4 часа.

Для профилактики приступов используются также трансдермальные терапевтические системы (ТТС) – Депонит, Нитродерм и другие мази, содержащие 2% нитроглицерина. Они наносятся обычно на кожу груди утром и вечером.

Изосорбида динитрат выпускается в таблетках обычного и пролонгированного действия, в виде аэрозолей для введения в полость рта, в буккальных пластинках, мазях, растворах для внутривенного введения. ЛС изосорбида динитрата обладают сходным с нитроглицерином эффектом, по силе действия уступают ему. Таблетки Нитросорбида, Изодинита, Изокета, Кардикета содержат 10, 20, 30, 40 мг изосорбида динитрата. Действие их назначается через 20-30 минут после приема, продолжительность антиангинального действия в среднем 3-5 часов. Более эффективными являются ЛС пролонгированного действия в таблетках и капсулах, содержащие 20, 40, 60, 80 мг изосорбида динитрата: Кардикс, Изолонг, Кардонит, Изокет-ретард, Кардикет-ретард, Изодинит и др. Длительность их действия достигает 12-18 часов.

Изосорбида-5-мононитрат – это фармакологически активный метаболит изосорбида динитрата, не метаболизируется в печени. Метаболизм происходит в почках, поэтому эти ЛС можно назначать больным с заболеваниями печени. Выпускаются в таблетках и капсулах пролонгированного действия по 20, 40, 60 мг, Назначаются 1-2 раза в сутки: Монолонг, Моносан, Оликард, Моночинкве, Монокапс и др.

При длительном применении ЛС нитратов развивается толерантность (привыкание), в результате чего снижаются антиангинальный и гемодинамический эффекты.

Антагонисты кальция

Несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой при стенокардии может быть ликвидировано путем как увеличения доставки кислорода, так и уменьшения потребности миокарда в нем. Антагонисты кальция действуют на оба эти механизма. Понижение потребности миокарда в кислороде осуществляется в результате уменьшения постнагрузки путем расширения сосудов, уменьшения работы миокарда и

снижения частоты сердечных сокращений лекарственными средствами групп верапамила и дилтиазема, у которых более выражено влияние на миокард. Увеличение доставки кислорода к миокарду достигается улучшением и увеличением коронарного кровотока путем вазодилатации, предотвращением коронарных спазмов. Более выражена сосудорасширяющая активность у производных дигидропиридина (амлодипин)

Кроме этого, кальциевые антагонисты повышают устойчивость клеток миокарда к ишемии.

Коронарорасширяющие средства

Молсидомин (корватон, сиднофарм) уменьшает преднагрузку на сердце, снижает венозное давление, понижает потребность миокарда в кислороде, расширяет крупные коронарные артерии и улучшает коронарное кровообращение. Назначают для предупреждения приступов стенокардии от 3 до 6 раз в сутки. При плохой переносимости нитроглицерина его используют и для купирования приступов в таблетках по 2 мг под язык. Эффективен при длительном применении, т.к. к нему не развивается толерантность, хорошо сочетается с β-адреноблокаторами и антагонистами кальция.

Дипиридамол (курантил, тромбонил) улучшает кровоток в мелких сосудах и тормозит агрегацию тромбоцитов. При внутривенном введении больших доз у больных с резким стенозом венечных артерий может возникать ишемия миокарда вследствие дилатации непораженных сосудов и возникновение так называемого «синдрома коронарного обкрадывания».

Лечение стенокардии должно сопровождаться **антиагрегантной терапией** для профилактики тромбообразования. Наиболее активным антиагрегантом является Ацетилсалициловая кислота (кардиомагнил, полокард, терапин, магнил, аспирин-кардио), которая назначается в дозах 75-325 мг в сутки. В таких дозах она угнетает синтез тромбоксана и тормозит агрегацию тромбоцитов. Используется также Тиклопидин (тиклид), Клопидогрель (плавикс).

При лечении стенокардии в комбинации с основными лекарственными средствами применяются ЛС калия, витамины группы В, гиполипидемические, а также седативные средства или транквилизаторы.

Триметазидин (предуктал) является кардиопротектором, обладает антигипоксическим, цитопротекторным действием в отношении кардиомиоцитов. Применяют для профилактики приступов ИБС.

Средства, применяемые при инфаркте миокарда

Инфаркт миокарда возникает вследствие резкого нарушения кровотока в каком-либо участке миокарда (тромбоз, закрытие просвета артерии в результате атеросклероза и др. На фоне ишемии развивается некроз участка миокарда с последующим образованием рубца. Инфаркт миокарда в остром периоде обычно сопровождается очень сильными болями в области сердца, которые не купируются нитроглицерином, аритмиями.

Медикаментозное лечение больных с неосложненным инфарктом миокарда должно быть направлено на купирование болевого синдрома,

профилактику и лечение нервно-психических расстройств, восстановление коронарного кровотока и ограничение зоны некроза

Для купирования боли используют наркотические анальгетики (морфин, промедол и др.), метод нейролептоанальгезии (таламонал), средства для наркоза (закись азота).

У больных острым инфарктом миокарда развивается гиперкоагуляционный синдром с повышением активности прокоагулянтов, тем самым создаются условия для возникновения тромбозов. Поэтому проводится тромболитическая терапия: вводятся активаторы фибринолиза: *Стрептокиназу*, тканевой активатор плазминогена (ТАП) с последующим назначением *Гепарина* и непрямых антикоагулянтов (неодикумарин и др.)

Ограничить зону некроза способны *нитраты*, *β-адреноблокаторы* и *антагонисты кальция* (в вену). Для профилактики и лечения нервно-психических расстройств применяют транквилизаторы и нейролептики.

Назначают также *ацетилсалициловую кислоту* в качестве антиагреганта.

Сердечные аритмии купируют *лидокаином* (10% раствор в вену).

В случае снижения артериального давления до критических значений используют α - адреномиметики – *мезатон,* при кардиогенном шоке вводят *дофамин.*

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Trinitroglycerinum (Nitroglycerinum) (Б)	Табл. 0,0005 Капс. 0,0005; 0,001 Флак. 1% спиртового р-ра – 10 мл	Под язык по 1 табл. при приступе Под язык по 1 капс. при приступах По 1-2 капли на сахаре под язык
Nitrongum, Nitromintum, Nit-ret, Sustonitum (Б)	Табл. 0,0025; 0,0026; 0,0064; 0,0065 нитроглицерина	Внутрь по 1-2 табл. 3-4 раза в сутки перед едой (не разжевывая)
Nirminum (Perlinganitum) (Б)	Амп. 0,1% р-р нитроглицерина – 15 мл, 10 мл, 25 мл	В вену 0,01% р-р капельно на 0,9% р-ре натрия хлорида
Isosorbidi dinitras (Isodinitum, Isolongum, Kardonitum, Cardix, Isoketum) (Б)	Табл. (капс) 0,02; 0,04; 0,06; 0,08 и 0,12 изосорбида динитрата Мазь 10%	Внутрь по 0,02 2-3 раза в сутки; по 0,04 и 0,06 2 раза в сутки; По 0,08 и 0,12 1 раз в сутки (не разжевывая) По 1,0 на кожу вечером В вену 0,01% р-р

	Амп, флак. 0,1% р-р – 10 мл, 50 мл	капельно на 0,9% р-ре натрия хлорида
Isosorbidi mononitras (Monosidum, Mononitum, Olicardum, Monosanum) (Б)	Табл. 0,01; 0,02; 0,04 Табл. (капс.) ретард – 0,04; 0,05; 0,06 Амп. 1% р-р – 1 мл	По 1 табл. 2 раза в сутки По 1 табл. (капс) 1 раз в сутки утром (не разжевывая) В вену
Molsidominum (Corvatonum, Sydnopharmum) (Б)	Табл. 0,002; 0,004	Под язык по 1 табл. при приступах По 1 табл. внутрь 2-3 раза в сутки
Dipyridamolum (Curantylum) (Б)	Табл. 0,025; 0,075 Амп. 0,5% р-р – 2 мл	По 1 табл. 3 раза в сутки В мышцу по 2 мл

Контрольные вопросы

1. В чем заключается механизм антиангинального действия нитратов? Значение оксида азота (NO) для сосудов.
2. Принцип купирования приступа стенокардии с помощью ЛС.
3. Какие лекарственные формы нитроглицерина применяются для профилактики приступов ангинозных болей?
4. Назовите побочные эффекты нитроглицерина.
5. Объясните механизм антиангинального действия β - адреноблокаторов, антагонистов кальция.
6. Особенности действия и применения молсидомина.
7. Необходимость применения антиагрегантов в комплексном лечении стенокардии.
8. Использование различных ЛС при инфаркте миокарда.
9. Особенности тромболитической терапии при инфаркте миокарда.

Тесты для закрепления

1. Назовите ЛС для купирования приступа стенокардии.
а) Сустак б) Нитроглицерин в) Хинидина сульфат г) Валидол

2. Указать ЛС для профилактики приступов стенокардии.
а) Анаприлин б) Нитроглицерин в) Верапамил г) Нитро-минт

3. К подгруппе нитроглицерина относят ЛС, кроме:
а) Сустонит б) Нитронг в) Изокет г) Сустак

4. Укажите механизм антиангинального действия метопролола.

а) Усиливают коронарный кровоток б) Снижают сопротивление сосудов в) Снижают сердечный выброс г) Снижают потребность миокарда в кислороде

5. Какие ЛС используют при остром инфаркте миокарда?

а) Валидол б) Дигитоксин в) Гепарин г) Таламонал д) Морфин

6. Что используется для профилактики тромбообразования при ИБС?

а) Валидол б) Нитроглицерин в) Дилтиазем г) Тиклопидин д) Аспирин

7. Одновременно уменьшают потребность сердца в кислороде и увеличивают доставку кислорода к миокарду:

а) β-адреноблокаторы б) Нитраты в) Блокаторы кальциевых каналов

г) Коронарорасширяющие средства

8. Нитроглицерин (таблетки, капсулы, раствор для приема под язык):

а) Применяется для купирования приступа стенокардии

б) Действует через 2-3 мин. в) Продолжительность действия около 4 часов г) Продолжительность действия около 30 мин.

9. Побочные эффекты нитроглицерина:

а) Тахикардия б) Брадикардия в) Головная боль, головокружение

г) Снижение АД (вплоть до коллапса) д) Бронхоспазм

Правильные ответы:

1 – б, г;
2 – а, в;
3 – в;
4 – г;
5 – в, г, д;
6 – г, д;
7 – б, в;
8 – а, б, г;
9 – а, в, г

Антиаритмические средства

Антиаритмические ЛС применяют для устранения или предупреждения нарушений ритма сердечных сокращений, обусловленных изменением хотя бы одной из функций сердца: автоматизма, возбудимости или сократимости с последующим нарушением сократимости. Ритм деятельности сердца зависит от многих параметров, характеризующих функцию миокарда и проводящей системы сердца. Деятельность проводящей системы регулируется Na^+K^+-насосом, участвующим в обмене ионов Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} в кардиомиоцитах.

В основе патогенеза разнообразных тахиаритмий *лежат два самостоятельных механизма или их сочетание*:

1) нарушения *образования* импульсов в результате возросшего автоматизма. С этим механизмом может быть связано появление предсердных и желудочковых экстрасистолий, пароксизмальной тахикардий, фибрилляции желудочков.

2) нарушения *проведения* импульсов. По такому типу возникают пароксизмальная тахикардия предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальная тахикардия желудочков.

Наиболее общими непосредственными *причинами нарушений ритма* являются местные нарушения электролитного обмена (дефицит K^+ и Mg^{2+}, избыток Na^+ и Ca^{2+}), возникающие в миокарде под влиянием гипоксии, воспалительного процесса, токсического повреждения, повышения тонуса симпатической иннервации, избытка гормонов щитовидной железы и др.

Противоаритмические средства, применяемые при тахиаритмиях

По механизму их противоаритмического действия выделяются несколько групп.

Средства, применяемые при тахикардиях

Блокаторы натриевых каналов	***Блокаторы калиевых и натриевых каналов***	***β-адрено-блокаторы***	***Антагонисты кальция***	***Препараты калия и магния***
Хинидина сульфат Прокаинамид Аймалин Лидокаин Фенитоин Этацизин Морацизин Пропафенон	Амиодарон Бретилий	Соталол Пропранолол Надолол Метопролол Атенолол	Верапамил Дилтиазем	Калия хлорид Калия оротат Калия и магния аспарагинат

Лекарственные средства 1 класса –
мембраностабилизирующие средства (блокаторы натриевых каналов)

Они понижают проницаемость клеточных мембран, блокируют транспорт ионов *натрия* в клетки и выход из них ионов калия. Увеличивается деполяризация клеток сердечной мышцы, угнетается автоматизм, обусловленный возникновением импульса возбуждения, замедляется проведение импульса по предсердиям.

I а – подгруппа хинидина.

Хинидина сульфат замедляет проводимость в предсердиях и желудочках, уменьшает возбудимость миокарда. Эффективен при наджелудочковых и желудочковых аритмиях. Обладает альфа-адреноблокирующим действием и вызывает расширение периферических сосудов.

Побочные эффекты: угнетение сократительной способности миокарда, снижение сердечного выброса и возможное снижение артериального давления.

Противопоказан при нарушении проводимости сердца, выраженной сердечной недостаточности, гипотензии.

Прокаинамид (новокаинамид) по химическому строению близок к новокаину, оказывает местноанестезизующее действие. Способен понижать возбудимость и проводимость миокарда, меньше влияет на сократительную способность миокарда. Оказывает сосудорасширяющее действие, вызывая гипотензию.

Аймалин (гилуритмал) является алкалоидом раувольфии. Понижает возбудимость, проводимость миокарда, несколько угнетает автоматизм синусового узла. Проявляет умеренное адренолитическое давление. Является эффективным средством для купирования приступов мерцательной аритмии и пароксизмальной тахикардии. Входит в состав драже «Пульснорма». Аймалин обычно хорошо переносится, иногда отмечается общая слабость, гипотензия, тошнота, рвота.

II б – подгруппа лидокаина

ЛС подгруппы лидокаина (Лидокаин, Фенитоин, Мексилетин (мекситил) не влияют на скорость проведения импульса в миокарде, уменьшают продолжительность потенциала действия миокарда. Применяются при желудочковых аритмиях, в том числе у больных инфарктом миокарда.

III с – подгруппа флекаинида

К этой группе относятся блокаторы натриевых каналов – Флекаинид, Пропафенон (ритмонорм, пропанорм), а также ЛС смешанного действия – Морацизин (этмозин), Этацизин. Эти ЛС действуют на все отделы сердца. Их обычно назначают при желудочковых и наджелудочковых аритмиях при неэффективности других ЛС.

Лекарственные средства II класса – β-адреноблокаторы

Они замедляют проводимость в предсердиях, при этом снижают сократимость, сердечный выброс и артериальное давление. Используют при наджелудочковых и желудочковых аритмиях. (См. «Адреноблокирующие средства»). Чаще всего применяется Соталол (соталекс), а также другие неселективные и кардиоселективные ЛС: *пропранолол, атенолол, метопролол*.

Лекарственные средства III класса – средства, удлиняющие потенциал действия или блокаторы калиевых каналов

Амиодарон (кордарон, аритмил) увеличивает продолжительность потенциала действия миокарда, снижает автоматизм, возбудимость, замедляет атриовентрикулярную (АВ) проводимость. Блокирует *калиевые* каналы. Урежает частоту сердечных сокращений и снижает потребность миокарда в кислороде. Уменьшает сопротивление коронарных артерий и увеличивает коронарный кровоток. Применяют при сочетании стенокардии с нарушением ритма сердца.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, тяжесть в желудке, брадикардия, аллергические кожные реакции, фотосенсибилизация, нарушение функции щитовидной железы, пигментация кожных покровов (за счет содержания йода в структуре).

Противопоказания: брадикардия, АВ-блокада, гипо- или гипертиреоз, гипотензия, повышенная чувствительность к йоду, беременность, лактация.

Сходным механизмом противоаритмического действия обладает симпатолитик Бретилий (орнид). Его используют при тяжелых желудочковых тахикардиях. Может вызвать тяжелую гипотензию.

Лекарственные средства IV класса – антагонисты кальция

Блокируют *кальциевы*е каналы и нарушают поступление ионов кальция в волокна сердца, при этом угнетают возбудимость, сократимость миокарда, замедляют проводимость. При наджелудочковых тахикардиях применяются производные бензотиазепина (*дилтиазем*), фенилалкиламина (*верапамил*). (См. «Антигипертензивные средства)

Вспомогательные лекарственные средства

Препараты калия – Калия оротат, Калия хлорид, комбинированные таблетки, содержащие калия и магния аспарагинаты «Аспаркам», «Аспаркад», «Панангин», применяются при тахиаритмиях, связанных с дефицитом калия (экстрасистолиях, пароксизмальной тахикардии), при передозировке сердечных гликозидов и др. Ионы калия оказывают угнетающее влияние на автоматизм, проводимость и сократимость волокон сердца. Препараты калия быстро выводятся почками, поэтому их назначают 4-5 раз в сутки. Противопоказаны при нарушении выделительной функции почек.

Калий участвует в процессе проведения импульсов и передачи их на иннервируемые органы. Введение его в оргаизм сопровождается повышением содержания ацетилхолина и возбуждением симпатичесого отдела нервной системы. Калий необходим также для осуществления сокращений скелетных мышц. Он улучшает сокращение мышц при мышечной дистрофии, миастении.

Сердечные гликозиды (дигоксин) применяют при мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии.

Аденозинтрифосфат (АТФ) используют при пароксизмальных наджелудочковых аритмиях. Назначается в мышцу.

АТФ является естественной составной частью тканей организма. Она участвует во многих процессах обмена веществ. При распаде АТФ высвобождается энергия, значительная часть которой используется для осуществления механичекой работы мышц, а также синтетических процессов (синтез белка, мочевины и промежуточных продуктов обмена веществ). Кроме того, она участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах. Применяется при мышечной дистрофии, атрофии, спазмах периферических сосудов.

Противоаритмической активностью обладают препараты магния – магния аспарагинат. Особенно эффективны при гипомагниемии.

Противоаритмические средства, применяемые при брадиаритмиях

При брадиаритмиях назначают ЛС, повышающие возбудимость и проводимость сердца.

β_1-адреномиметики, α-β-адреномиметики возбуждают β_1-адренорецепторы миокарда, улучшают атриовентрикулярную проводимость. Их используют при АВ-блокадах различной природы (см. «Адреномиметические средства»)

М-холиноблокаторы угнетают М-холинорецепторы проводящей системы миокарда и применяются при брадикардии, для ее профилактики и при блокадах сердца (атропин).

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Chinidini sulfas (Б)	Порошок Табл. 0,1; 0,2	По 1 табл. каждый час до прекращения приступа
Procainamidum (Novocainamidum) (Б)	Табл. 0,25; 0,5 Амп. 10% р-р – 5 мл	По 1-3 табл. 4-6 раз в сутки В мышцу, в вену капельно
Ajmalinum (Gilurytmalum) (Б)	Табл. (драже) 0,05 Амп. 2,5% р-р – 2 мл Амп. 0,5% р-р – 5 мл	По 1 табл. 3-4 раза в сутки В мышцу 2 мл В вену медленно по 5 мл на р-ре глюкозы
Mexiletinum (Mexitilum) (Б)	Капс. 0,05; 0,2 Амп. 2,5% р-р – 10 мл	По 1 капс. 3-4 раза в сутки В вену 5-7 мл
Amiodaronum (Cordaronum) (Б)	Табл. 0,2 Амп. 5% р-р – 3 мл	По 1-2 табл. 1-3 раза в сутки В вену по 5-7 мл
Verapamilum (Isoptinum) (Б)	Табл. 0,04; 0,08 Амп. 0,25% р-р – 2 мл	По 1-2 табл. 3-4 раза в сутки В вену медленно или капельно на р-ре глюкозы
Diltiazenum (Angizem, Cardilum, Dilrenum) (Б)	Табл. 0,03; 0,06	По 1 табл. 4 раза в сутки (до еды)
Kalii orotas	Табл. 0,1; 0,5	По ½ - 1 табл. 2-3 раза в сутки
«Pananginum»	Офиц. табл., драже	По 1 табл. (драже)

		3 раза в сутки
«Asparcamum»	Амп. 5 мл и 10 мл Офиц. табл.	В вену медленно или капельно на р-ре глюкозы По 1табл. 3 раза в сутки

Контрольные вопросы

1. Укажите классификацию противоаритмических средств.
2. В чем заключается механизм действия мембраностабилизирующих противоаритмических средств. Их влияние на ионный обмен в миокарде.
3. Фармакодинамика амиодарона. Нежелательные побочные эффекты.
4. Особенности действия на сердце антагонистов кальция. Их классификация и отличие.
5. Когда применяются ЛС калия?

Тесты для закрепления

1. Укажите противоаритмические средства.
а) Лидокаин б) Папаверин в) Прокаинамид г) Дибазол

2. Отметить механизм противоаритмического действия атенолола.
а) Блокада β_2-адренорецепторов б) Стимуляция β_2-адренорецепторов
в) Блокада β_1-адренорецепторов г) Стимуляция β_1, β_2-адренорецепторов

3. К антагонистам кальция относятся ЛС, кроме:
а) Анаприлин б) Кордипин в) Верапамил г) Изоптин

4. Какой побочный эффект не характерен для верапамила?
а) Брадикардия б) Тахикардия в) Аллергические реакции

5. При гипокалиемиии применяют ЛС:
а) Аймалин б) Изоптин в) Аспаркам г) Панангин

6. Лидокаин эффективен:
а) Только при наджелудочковых аритмиях б) Только при желудочковых аритмиях в) Как при желудочковых, так и при наджелудочковых аритмиях

7. При атриовентрикулярном блоке применяются:
а) Изадрин б) Анаприлин в) Эфедрин г) Атропин д) Атенолол

8. Нежелательные эффекты амиодарона:
а) Брадикардия б) Отложение микрокристаллов в роговице

в) Пигментация кожи г) Бессонница

Правильные ответы:
1 – а, в;
2 – в;
3 – а;
4 – б;
5 – в, г;
6 – б;
7 – а, в;
8 – а,б,в.

Средства, применяемые при сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность связана с уменьшением сократительной способности миокарда, ведущей к ослаблению сердечных сокращений, снижению ударного объема крови и сердечного выброса, что приводит к застою крови в тканях и органах, отекам, гипоксии, нарушению функций органов.

Различают хроническую (застойную) сердечную недостаточность (ХСН), проявляющуюся в одышке, сердцебиении, отечности, цианозе губ и др., и острую сердечную недостаточность (ОСН), возникающую в результате поражения левого желудочка (сопровождается отеком легких).

Сегодня общепризнанной концепцией развития и прогрессирования ХСН является нейрогуморальная. Суть ее – в дисбалансе продукции ряда гормонов (ангиотензина II, альдостерона, норадреналина и др.), регулирующих процессы вазодилатации, метаболизм кардиомиоцитов, что в итоге ведет к ремоделированию сердца и сосудов, их дисфункции. Продукция основных вазоактивных веществ нарушается, главным образом, вследствие гиперактивации двух основных систем – *ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС)* и *симпато-адреналовой*. Поэтому лекарственными средствами основной группы в лечении ХСН являются *ингибиторы АПФ* (эналаприл, периндоприл, лизиноприл и др.), *β-адреноблокаторы* (карведилол, бисопролол, метопролол). При выраженных отеках назначают *диуретики*. (См. «Антигипертензивные средства» и «Мочегонные средства»).

Ингибиторы АПФ	*β-адреноблокаторы*	*Диуретики*	*Сердечные гликозиды*
Эналаприл	Метопролол	Гипотиазид	Дигоксин
Периндоприл	Атенолол	Клопамид	Изоланид
Лизиноприл	Бисопролол	Спиронолактон	Строфантин-К
Квинаприл	Надолол	Триамтерен	Коргликон

При хронической и острой сердечной недостаточности используются *кардиотонические* средства.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды (СГ) – ЛС растительного происхождения, специфически избирательно влияющие на сердечную мышцу и обладающие выраженным кардиотоническим действием. Они оказывают *прямое действие на миокард*, при этом ускоряется и усиливается систола – *положительное инотропное* (от греч. – is – волокно, tropos – направление) *(«систолическое»)* действие, увеличивается ударный и минутный объем крови, повышается скорость кровотока. Прямое действие СГ на сердечно-сосудистую систему обусловлено их способностью тормозить Na^+K^+АТФ-азу-фермент, обеспечивающий энергией активный транспорт ионов Na^+ и K^+ через клеточные мембраны, т.е. нарушать работу натриевого насоса. Следствием этого является повышение внутриклеточного содержания ионов Na^+ (и уменьшение K^+), увеличение поступления в клетки ионов Ca^{2+}, в результате чего усиливается сократимость и возбудимость миокарда.

СГ проявляют *отрицательное хронотропное* (от греч. chronos – время) *(«диастолическое»)* действие – удлинение диастолы, что увеличивает интервалы отдыха сердца и урежается ритм сердца. Уменьшение числа сокращений способствует восстановлению энергетических ресурсов миокарда.

СГ угнетают атриовентрикулярную проводимость (*отрицательный дромотропный* (от греч. dromos – путь, дорога) эффект) и оказывают *отрицательное батмотропное* (от греч. bathmos – порог) действие – понижают возбудимость водителй ритма синусового узла.

Диурез под влиянием сердечных гликозидов усиливается, что связано главным образом с общим улучшением кровообращения.

Сердечные гликозиды оказывают также влияние на ЦНС, что сопровождается седативным эффектом.

Применяют ЛС сердечных гликозидов при сердечной недостаточности и для ее профилактики, тахиаритмиях, пороках клапанов сердца, при атеросклеротических изменениях сердечной мышцы, отеках, гипертензии и др.

После применения сердечных гликозидов изменяются основные показателя гемодинамики:

- увеличивается систолический объем крови;
- снижается частота сердечных сокращений и увеличивается сила сокращений;
- снижается артериальное и венозное давление;
- уменьшаются застойные явления, отеки, уменьшается объем циркулирующей крови;
- исчезает кислородное голодание тканей и одышка.

Сердечные гликозиды содержатся в листьях наперстянки, траве ландыша майского и горицвета весеннего, семенах строфанта и других растениях, а также в яде жаб.

Различия в действии (скорость наступления эффекта и продолжительность действия) отдельных ЛС сердечных гликозидов связаны с особенностями фармакокинетики. После всасывания и поступления в кровь

сердечные гликозиды фиксируются в тканях, в том числе в сердечной мышце. Продолжительность действия зависит от прочности связывания с белками, скорости разрушения и выведения из организма.

Эти факторы определяют способность ЛС накапливаться в организме (степень кумуляции).

Лекарственные средства длительного действия

К этой группе относятся гликозиды наперстянки пурпурной и крупноцветковой.

Дигитоксин является неполярным соединением, легко растворимым в жирах, хорошо и почти полностью (90-100%) абсорбируется из пищеварительного канала. При пероральном приеме почти полностью (97%-100%) связывается с белками плазмы крови. Полностью обезвреживается в печени, выделяется с желчью в кишечник, затем вновь реабсорбируется, т.о. вовлекается в кишечно-печеночную циркуляцию. Выделяется с мочой и калом. Эффект начинает проявляться через 3-6 часов и длится 2-3 недели. Обладает значительными кумулятивными свойствами, которые обусловлены медленным темпом процессов инактивации и выделения из организма. В настоящее время не применяется.

Лекарственные средства средней продолжительности действия

Дигоксин (ланикор, дилакор) хорошо всасывается при приеме внутрь – 70%-80%, на 30-50% связывается с белками крови. Частично обезвреживается в печени и выводится с мочой и калом в неизмененном виде и в виде метаболитов. Кардиотонический эффект обычно проявляется через 2-3 часа после приема внутрь и длится 1 неделю. По сравнению с дигитоксином быстрее выводится из организма и обладает меньшей способностью к кумуляции. Применяют при всех формах острой и хронической сердечной недостаточности кровообращения, тахиаритмиях, клапанных пороках. Применяют внутрь и в вену струйно или капельно.

Изоланид (целанид) оказывает действие, аналогичное дигоксину.

ЛС горицвета весеннего.

Применяют настой травы горицвета весеннего 1:30, «Адонис-бром». По сравнению с гликозидами наперстянки действуют менее продолжительно - 1-2 суток. Кумуляцией не обладают. Их действие на сердце более слабое. Обладают седативным действием. Применяют при сравнительно легких, начальных формах хронической сердечной недостаточности, а также при сердечных неврозах, сопровождающихся аритмиями, тахикардиях, вегетодистониях.

Настойку ландыша применяют при неврозах сердца, сердечной недостаточности (без нарушения кровообращения).

Часто комбинируют с лекарственными средствами валерианы, пустырника, бромидами (ландышево-валериановые капли).

Лекарственные средства короткого действия

Строфантин-К состоит из смеси сердечных гликозидов, выделяемых из семян строфанта Комбе. Относится к полярным малостойким гликозидам. При приеме внутрь неэффективен, т.к. плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В 2-3 раза активнее гликозидов наперстянки. Не обладает кумуляцией.

Растворы строфантина вводят в вену медленно в изотоническом растворе натрия хлорида при острых приступах сердечной недостаточности, сердечной астме, отеке легких. Действие развивается через 2-10 мин, длится 1-2 часа.

Коргликон содержит сумму гликозидов из листьев ландыша. По характеру действия близок к строфантину.

Нежелательные побочные эффекты ЛС сердечных гликозидов делятся на *кардиологические* и *некордиальные*. *Кардиологические* связаны с передозировкой сердечных гликозидов, чаще всего проявляются при использовании ЛС наперстянки с выраженной способностью к кумуляции. При этом возникают разнообразные аритмии, связанные с повышенным автоматизмом миокарда – экстрасистолы, брадикардия (вагусное действие) или полный атриовентрикулярный блок.

Некордиальные побочные эффекты проявляются со стороны других физиологических систем: диспепсические нарушения (тошнота, рвота, диарея), нарушение зрения и цветоощущения, утомляемость, аллергические реакции, снижение диуреза, мышечная слабость.

При развитии интоксикации следует отменить ЛС сердечных гликозидов и назначить их антагонисты. В качестве антагонистов используют *унитиол*, ЛС *калия* (калия хлорид, «Аспаркам», «Панангин», поляризующие смеси и др.), т.к. сердечные гликозиды вызывают снижение содержания ионов калия в миокарде; ЛС, *связывающие ионы кальция* (*натрия цитрат, трилон Б*). Используют антиаритмическое средство *лидокаин.*

Кроме сердечных гликозидов используются синтетические кардиотонические ЛС негликозидной структуры – Милринон, Амринон. ЛС повышают сократительную активность миокарда и вызывают расширение сосудов. Предназначены для кратковременной терапии острой застойной сердечной недостаточности.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Digitoxinum (А)	Табл. 0,0001 Свечи 0,00015	По ½ - 1табл. 1-2 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 1-2 раза в сутки
Digoxinum (Lanicorum) (А)	Табл. 0,000125; 0,00015 Амп. 0,125%р-р, 0,025% р-р – 1мл и 2 мл	По 1 табл. 3 раза в сутки В вену медленно 1-2 раза в сутки на изотон. р-ре натрия хлорида
Infusum herbae Adonidis vernalis (Б)	Настой 1:30	По 1 ст. ложке 3 раза в сутки
«Adonis-brom»	Табл. офиц.	По 1 табл. 3 раза в сутки

Strophanthinum-K (А)	Амп. 0,05%; 0,025% р-р – 1 мл	В вену по 1-2 мл медленно на изотон р-ре натрия хлорида
Corglyconum (Б)	Амп. 0,06% р-р – 1 мл	В вену по 1-2 мл медленно на изотон. р-ре натрия хлорида
Т-ra Convallariae	Флак. 25 мл	По 15-20 кап. 2-3 раза в сутки

Контрольные вопросы

1. Каков механизм действия сердечных гликозидов? Какие изменения происходят в миокарде и сосудистой системе под влиянием сердечных гликозидов?
2. Чем отличается фармакокинетика дигитоксина и дигоксина?
3. Что такое «кишечно-печеночная циркуляция»? Для какого лекарственного средства она характерна?
4. Что такое «кумуляция»? Как ее учитывают при назначении ЛС?
5. Отличие ЛС горицвета и ландыша от ЛС наперстянки?
6. Побочные эффекты сердечных гликозидов.Фармакотерапия интоксикации.

Тесты для закрепления

1. Отметить сердечные гликозиды, применяемые при острой сердечной недостаточности.

а) Адонизид б) Дигитоксин в) Строфантин-К г) Коргликон

2.Кумуляция какого ЛС наиболее вероятна?

а) Дигоксин б) Строфантин в) Дигитоксин г) Адонизид

3. Какое действие характерно для сердечных гликозидов?

а) Учащение ритма сердца б) Урежение ритма сердца в) Снижение автоматизма сердца г) Увеличение автоматизма сердца д) Увеличение диастолы е) Уменьшение диастолы

4. Основные признаки токсического действия сердечных гликозидов.

а) Нарушение атриовентрикулярной проводимости б) Сердечные аритмии в) Тошнота г) Рвота д) Бронхоспазм

5. Отметить ЛС, применяемые при передозировке сердечных гликозидов.

а) Унитиол б) Коргликон в) Адонизид г) Калия хлорид

6. Отметить кардиотоническое средство негликозидной природы.
а) Коргликон б) Дигоксин в) Амринон г) Изоланид

7. *Отметить препараты наперстянки.*
а) Строфантин-К б) Дигоксин в) Целанид г) Коргликон

8. Наибольшая продолжительность действия у ЛС:
а) Строфантин-К б) Коргликон в) Дигоксин г) Дигитоксин
д) Адонизид

Правильные ответы:
1 - в, г;
2 - в;
3 - б, г, д;
4 - а, б, в, г;
5 - а, г;
6 - в;
7 - б, г;
8 - г.

Гиполипидемические (антиатеросклеротические) средства

Статины	***Фибраты***	***Секвестранты желчных кислот***	***ЛС разных групп***
Правастатин	Фенфибрат	Холестирамин	Кислота
Ловастатин	Ципрофибрат	Колестипол	никотиновая
Флувастатин	Бензафибрат		Эйконол
Симвастатин	Гемфиброзил		Эссенцикапс
Аторвастатин			Антисклерол

Гиполипидемические средства – вещества, снижающие повышенное содержание липидов в крови и тканях. Такие липиды, как холестерин и триглицериды в плазме крови связаны с транспортными системами, состоящими из белков и липидов (липопротеины), которые в основном синтезируются в печени. Липопротеины в зависимости от размеров и плотности подразделяются на 4 основные группы:

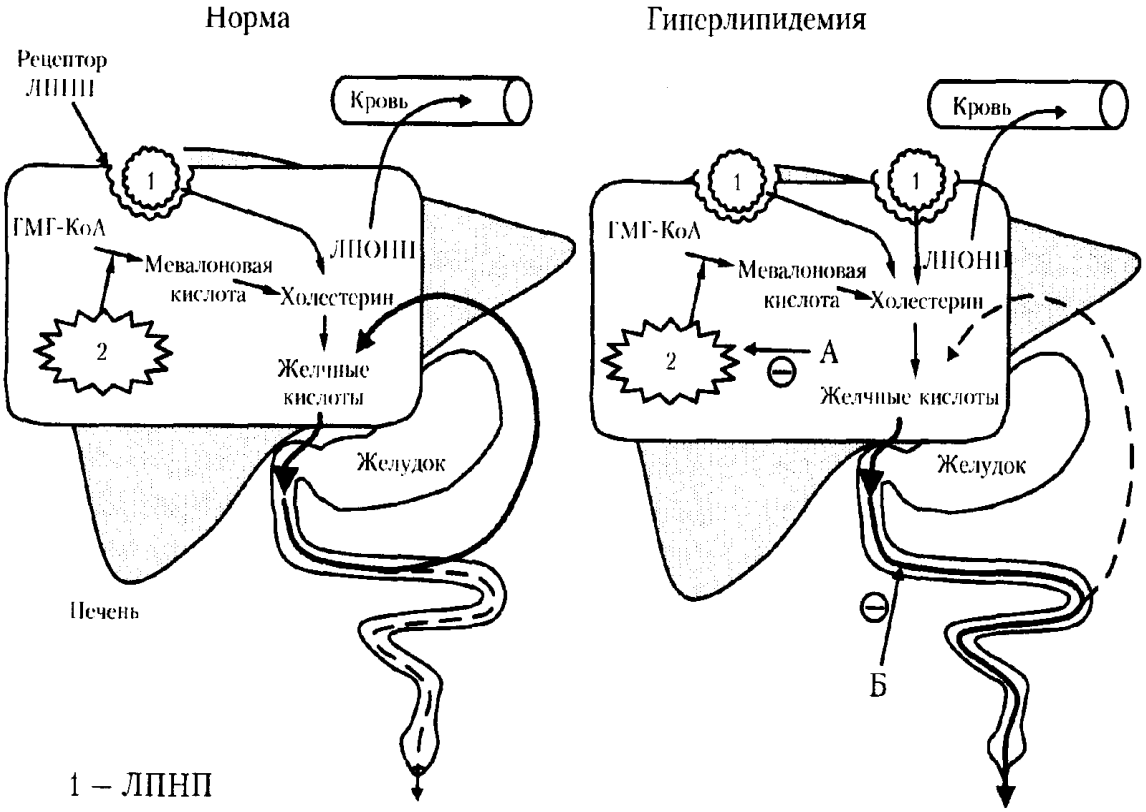
а) хиломикроны (крупные частицы), транспортирующие триглицериды и холестерин из кишечника в печень и к другим органам (образуются в эпителии тонкого кишечника); из-за больших размеров плохо проникают в стенки сосудов;

б) липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), переносящие триглицериды из печени в ткани; состоят они главным образом из эндогенных триглицеридов, они небольших размеров и легко проникают в стенки сосудов;

в) липопротеины низкой плотности (ЛПНП), транспортирующие холестерин из печени на периферию, так же, как и ЛПОНП;

г) липопротеины высокой плотности (ЛПВП), переносящие холестерин обратно – из тканей в печень; ЛПВП принимают избыток холестерина и способны удалять его из стенок артерий.

Таким образом, атеросклероз развивается при повышении в крови уровня *липопротеинов низкой и очень низкой плотности* (ЛПНП и ЛПОНТ), они богаты холестерином и триглицеридами, которые вызывают перерождение стенок сосудов с образованием атеросклеротических бляшек и сужение их просвета. Кроме того, факторами, способствующими развитию атеросклероза, являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипотиреоз, наследственность, возраст (35-55 лет), гиподинамия, избыточная масса тела и др.



1 – ЛПНП

2 – 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза (ГМГКоА редуктаза)

А – статины Б – холестирамин

Рис. 22 Схема развития гиперлипидемии и локализация действия ЛС

Лечение атеросклероза и нарушений липидного обмена начинают с назначения диеты, и если она оказывается неэффективной, то дополнительно назначают гиполипидимические ЛС.

I - Средства, понижающие содержание в крови холестерина или ЛПНП.

Статины угнетают синтез холестерина в печени, улучшают свойства эндотелия, снижают уровень ЛПНП и триглицеридов.

Ловастатин (мевакор, ловаст, медостатин, холетар, липрокс) является природным лекарственным средством. Он блокирует *ГМГКоА редуктазу* (фермент, участвующий в биосинтезе холестерина в печени). Его гиполипидемическое действие проявляется быстро и существенно. Назначают внутрь один раз в сутки перед сном. Переносится хорошо. Используются также синтетические ЛС – Симвастатин (зокор, вазилип, симваст), Флувастатин (лескол), Аторвастатин (трован, липримар, аторис), Правастатин (статикард).

Ионообменные смолы (секвестранты (от англ. sequestrate – удалять) *желчных кислот)* усиливают катаболизм и выведение из организма желчных кислот и холестерина. Из ЖКТ не всасываются, являются энтеросорбентами, связывают желчные кислоты и холестерин и выводят их с экскрементами. При этом уменьшается всасывание холестерина из кишечника.

Холестирамин (вазозан), Колестипол – это порошкообразные вещества, которые следует запивать водой. При их применении возможно вздутие живота, диспепсия.

II - Средства, понижающие содержание в крови триглицеридов и повышающие уровень ЛПВП.

Фибраты угнетают синтез триглицеридов и холестерина в печени и увеличивают экскрецию холестерина с желчью, при этом в крови снижается содержание ЛПОНП, триглицеридов и несколько повышается уровень ЛПВП.

Клофибрат (мисклерон) является одним из эффективных гиполипидемических ЛС. Хорошо всасываются из ЖКТ. Эффект проявляется на 2-5 день после начала приема ЛС, особенно выражен через несколько недель и месяцев. Из побочных эффектов возможны тошнота, понос, кожные высыпания, лейкопения и др.

Более эффективны Фенофибрат, Бензафибрат, Ципрофибрат. Фибраты являются лекарственными средствами выбора при повышенном уровне триглицеридов в плазме крови.

III - Средства, понижающие в крови содержание холестерина и триглицеридов.

Кислота никотиновая (ниацин) снижает в плазме крови уровень ЛПОНП и ЛПНП, триглицеридов, холестерина и увеличивает уровень ЛПВП.

ЛС хорошо адсорбируется в ЖКТ, выделяется с мочой в основном в неизмененном виде. Ее применение ограничивает частое возникновение побочных эффектов: покраснение лица, головокружение, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, сердцебиение и др. Кислоту никотиновую назначают внутрь во время еды.

Липостабил, Эйконол, Антисклерол нормализуют содержание липопротеинов и снижают повышенный уровень липидов в крови, обеспечивают иммобилизацию холестерина из стенок артерий и препятствуют прогрессированию атеросклеротических поражений сосудов.

Применяют при атеросклерозе, нарушениях коронарного, мозгового, периферического кровообращения, стенокардии, жировых эмболиях и др.

Ксантинола никотинат (компламин, садамин) расширяет периферические сосуды, улучшает питание тканей, уменьшает вязкость крови, усиливает мозговое кровообращение, снижает уровень холестерина и липопротеинов. Применяют при атеросклерозе коронарных сосудов, сосудов конечностей, гиперхолестеринэмии, тромбозах, эмболии, пролежнях и др.

В комплексной терапии атеросклероза и различных видов гиперлипидемий применяют ЛС: Линетол, регулирующий липидный обмен; Пармидин (продектин), относящийся к группе ангиопротекторов, уменьшает отложение липидов в сосудистой стенке; Пробукол, являющийся антиоксидантом и снижающий уровень холестерина в крови; ЛС, содержащие «эссенциальные» фосфолипиды (Эссенциале, Эссенцикапс и др.), оказывающие нормализирующее действие на метаболизм липидов и препятствующие отложению холестерина в стенках сосудов.

Средства, улучшающие мозговое кровообращение

Антагонисты кальция	*ЛС барвинка малого*	*Миолитики*	*α- адрено блокаторы*
Циннаризин	Винпоцетин	Пентоксифиллин	Ницерголин
Нимодипин	Винкатон	Аминофиллин	
Ноотропы	*ЛС кислоты никотиновой*	*ЛС разных групп*	
Пирацетам	Ксантинола	Инстенон	
Аминалон	никотинат	Эмоксипин	
Мексидол		Церебролизин	
Пиритинол			

Это ЛС, применяемые при нарушениях мозгового кровообращения, возникающих при различных заболеваниях, главным образом гипертензии и атеросклерозе. Эти ЛС вызывают расширение сосудов мозга и улучшают кровообращение мозга, нормализуют его метаболизм и уменьшают гипоксию нервной ткани.

Применяют их при инсультах, состояниях после инсульта, черепно-мозговых травмах, энцефалопатиях, атеросклерозе и спазмах сосудов головного мозга, церебральной ишемии, гипоксии, нарушениях памяти, головокружениях и др.

С этой целью применяют ЛС различных фармакологических групп.

1. Антагонисты кальция.

Циннаризин (циназин, стугерон), Нимодипин (нимотоп) – блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга. Улучшают мозговое кровообращение, усиливают кровоснабжение и питание мозга.

Из нежелательных побочных эффектов возможны сонливость, сухость во рту, диспепсические явления, кожные сыпи.

2. ЛС барвинка малого.

Винпоцетин (кавинтон, бравинтон, винпотон) расширяет сосуды головного мозга, усиливает кровоток и улучшает снабжение мозга кислородом. Расслабляет гладкую мускулатуру, повышает концентрацию АТФ, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Нежелательное побочное действие: снижение АД, тахикардия.

3. Спазмолитики миотропного действия.

Пентоксифиллин (пентилин, трентал, флекситал, агапурин) улучшает периферическое и центральное кровоснабжение, улучшает реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов и вязкость крови. Применяется для профилактики и лечения ишемических нарушений периферического, мозгового кровообращения.

Нежелательные побочные эффекты проявляются в виде диспептических явлений, аллергических реакций, при внутривенном введении возможно снижение АД, головокружение.

4. α – адреноблокаторы.

Ницерголин (сермион) оказывает как α_2-адреноблокирующее, так и миотропное спазмолитическое действие на сосуды, повышает их проницаемость для глюкозы. Вызывает уменьшение сопротивления сосудов мозга, увеличивает кровоток и потребление кислорода мозговой тканью. Улучшает также периферическое кровообращение, нормализует кровоснабжение конечностей.

Нежелательное побочное действие: артериальная гипотензия, головокружение, нарушение сна.

5. Ноотропные средства.

Ноотропы обладают нейропротекторным действием, повышают резистентность мозга к воздействию повреждающих факторов. Используются для улучшения мозгового метаболизма (Пирацетам, Пикамилон, Пиритинол, Мексидол и др.). (См. «Психотропные средства»).

6. Лекарственные средства кислоты никотиновой.

Ксантинола никотинат (компламин, садамин) расширяет периферические сосуды, улучшает периферическое, мозговое кровообращение и микроциркуляцию в сосудах сетчатки глаза. Кроме того, подавляет агрегацию тромбоцитов, снижает вязкость крови. Применяют при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей, болезни Рейно, плохо заживающих трофических ранах конечностей, атеросклеротических нарушениях мозгового кровообращения, мигрени.

При применении ксантинола никотината, особенно при приеме натощак и парентеральном введении, возможны ощущение жара, покраснение кожи верхней части тела, общая слабость, головокружение.

7. ЛС разных групп

Инстенон – комбинированное ЛС, оказывающее разнообразное действие на ЦНС и сердце. Активные компоненты действуют совместно, одномоментно и однонаправленно на различные звенья патогенеза ишемического и гипоксического поражения нервной системы, нормализуют функциональное состояние нейронных комплексов коры и подкорково-стволовых структур. Применяют внутрь и парентерально при заболеваниях головного мозга сосудистого характера, постинсультных состояниях, головокружениях, вызванных функциональными расстройствами головного мозга.

При быстром внутривенном введении возможны тахикардия, гиперемия лица.

Церебролизин (церебролизат) – водный раствор гидролизата головного мозга свиньи. Содержит в своем составе низкомолекулярные пептиды и аминокислоты. Оказывает нейропротекторное, ноотропное действие. Применяют при ишемическом инсульте, энцефалопатиях различного генеза, деменциях, легких формах умственной отсталости у детей.

Противопоказан при беременности, тяжелых нарушениях функции почек.

Эмоксипин обладает антигипоксическим, антиагрегантным, антиоксидантным, ангиопротекторным действием. Применяется при нарушениях мозгового кровообращения, инфаркте миокарда, глаукоме, тромбозах вен.

Нежелательные эффекты проявляются в возбуждении или сонливости, аллергических реакциях.

Витамин В6 (пиридоксин), кислота глутаминовая, ЛС гинкго билоба (танакан, билобил) стимулируют обмен веществ в головном мозге, снижают его гипоксию, стимулируют снабжение мозга кислородом и глюкозой, улучшаю микроциркуляцию и реологические свойства крови.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Форма выпуска	Способы применения

Cholestyraminum (Vasosanum)	Порошок во флак. 500,0 Гранулы 4,0 в пакете Табл. 1,5	По 1-2 чайн. ложки 2-4 раза в сутки (растворить в воде) По 4,0 во время еды (р-рить в воде) По 1 табл. 3 раза в сутки (жевать)
Emoxypinum	Амп. 1% р-р – 1 мл Амп. 3% р-р – 5 мл	Внутривенно капельно
Actoveginum	Амп. 4% р-р – 2 мл Табл. 0,2 Мазь (крем) 5% - 20,0	В мышцу, в вену По 1-2 табл. 3 раза в день (до еды) На пораженные участки
Nicergolinum (Sermionum)(Б)	Табл. 0,005; 0,01; 0,03 Флак. 0,004 сух. в-ва	По 1 табл. 2-3 раза в сутки до еды В мышцу (р-рить в 4 мл р-ля) В вену капельно на изотон. р-ре натрия хлорида
Vinpocetinum (Cavintonum) (Б)	Табл. 0,005 Амп. 0,5% р-р – 2 мл	По 1 табл. 3 раза в сутки В вену капельно (с 500 мл изотонического р-ра натрия хлорида)
Instenonum (Б)	Офиц. драже Амп. 2 мл	По 1 драже 2-3 раза в сутки В вену капельно (с 200 мл изотон. р-ра натрия хлорида)

Pentoxyphillinum (Trentalum. Pentilinum, Flexitalum) (Б)	Табл. (драже) 0,1; 0,2 Амп. 2% р-р – 5 мл	По 1-2 табл. (драже) 2-3 раза в сутки В вену, в мышцу
Xantinoli nicotinas (Complaminum, Sadaminum)(Б)	Табл. (драже) 0,15; 0,3 Амп. 15% р-р – 2 мл, 10 мл	По 1-4 табл. (драже) 3 раза в день (после еды) В вену, в мышцу

Cinnarizinum (Cinazinum. Stugeronum)(Б)	Табл. 0,025 Табл. (капс) 0,075	По 1-3 табл. (капс.) 3 раза в сутки (после еды)
Lovastatinum (Mevacorum)	Табл. 0,01; 0,02; 0,04	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки (во время еды)
Clofibratum (Miscleronum)	Капс. 0,25; 0,5	По 2-3 капс. 3 раза в сутки (после еды)

Контрольные вопросы

1. С чем связано развитие атеросклероза?
2. Что такое липопротеины? Их классификация и значение.
3. Классификация средств, применяемых при атеросклерозе.
4. В чем заключается механизм действия статинов?
5. Какими свойствами должны обладать средства, применяемые для улучшения мозгового кровообращения?
6. Классификация и фармакодинамика средств, улучшающих мозговое кровообращение.
7. Какие ЛС обладают нейропротекторным действием?

Тесты для закрепления

1. Мозговой кровоток повышают:

а) Нимодипин б) Кислота ацетилсалициловая в) Ницерголин
г) Ловастатин

2. Что характерно для винпоцетина?

а) В равной степени расширяет мозговые и периферические сосуды
б) Расширяет преимущественно сосуды головного мозг
в) Применяется преимущественно при мигрени
г) Применяется главным образом для улучшения мозгового кровообращения

3. Укажите ЛС, применяемые при атеросклерозе:

а) Пирацетам б) Нитроглицерин в) Аторвастатин г) Эйконол

4. К блокаторам кальциевых каналов, улучшающим мозговой кровоток, относятся:

а) Сермион б) Циннаризин в) Анаприлин г) Нимодипин

5. Механизм гиполипидемического действия статинов:

а) Уменьшение всасывания холестерина в кишечнике
б) Угнетение синтеза холестерина в печени
в) Уменьшение содержания в крови ЛПНП
г) Повышение устойчивости эндотелия сосудов к повреждению

Правильные ответы:

1 – а,в;
2 – б,г;
3 – в,г;
4 – б,г;
5 – б,в.

3.4.4Лекарственные средства, влияющие на систему крови

Кровь поддерживает постоянство внутренней среды организма, постоянную температуру тела, выполняет защитные функции. Болезни системы крови возникают в результате нарушений процессов кроветворения или свертывания крови.

Средства, влияющие на кроветворение

Стимуляторы эритропоэза

Препараты железа:

сульфата железа: Гемофер, Ферро-градумет, Тардиферон

сульфата железа с аскорбиновой кислотой: Эрифер, Ферроплекс, Сорбифер-дурулес, Ферроплект.

глюконата железа: Ферронал, Тотема.

Комбинированные: «Мальтофер», «Фефол»,«Ранферон-12», «Джеферол В», «Джей пи тон»

Феррум-Лек, Ферковен, Спейсферрон

Цианокобаламин

Кислота фолиевая

Стимуляторы лейкопоэза

Натрия нуклеинат

Лейкоген

Пентоксил

Метилурацил

Средства, стимулирующие эритропоэз

Общим источником всех форменных элементов крови являются стволовые клетки костного мозга. Основным стимулятором, запускающим дифференцировку и пролиферацию клеток эритропоэза является гликопептидный гормон почек – *эритропоэтин*. Основная функция эритроцитов состоит в переносе кислорода от легких к тканям и органам. В этом участвует гемоглобин, обеспечивающий транспорт кислорода.

Анемии – группа заболеваний, характеризующихся понижением количества гемоглобина или гемоглобина и числа эритроцитов и нарушением транспорта кислорода. Возникает кислородное голодание (гипоксия) в тканях. Анемии сопровождаются повышенной утомляемостью, сонливостью, нарушением внимания, слабостью, ломкостью костей, бледностью кожных покровов, аритмиями и др.

В норме в 1л крови должно содержаться 3,5-5,5. 10^{12} эритроцитов. Нормальный уровень гемоглобина (Hb) для женщин – 120-140 ммоль/л, для мужчин – 130-160 ммоль/л.

При анемии в крови часто обнаруживаются патологические формы эритроцитов: разнообразной формы и диаметра, незрелые, имеющие ядро. Различают гипохромные (железодефицитные) и гиперхромные (B_{12} - фолиево-дефицитные) анемии.

Гипохромные анемии характеризуются наличием в крови большого количества эритроцитов с малым содержанием Hb, что обуславливает падение цветного показателя крови ниже единицы. Они связаны в основном с недостатком железа и кобальта, необходимых для синтеза гемоглобина. Железо поступает в организм с пищей. Основная масса всасывается в 12-перстной кишке. Всасывание железа в кровь является довольно сложным процессом, в котором важную роль играет соляная кислота и специальный транспортный белок *апоферритин.* При недостатке соляной кислоты в желудке нарушается всасывание и усвоение железа.

При железодефицитных анемиях используют ЛС железа. Их назначают внутрь и парентерально. В основном лечение проводят препаратами железа для перорального приема. Per os всасывается только 2-х валентное (закисное) железо. 3-х валентное железо всасывается плохо и оказывает раздражающее действие на ЖКТ. Для улучшения всасывания железа ЛС назначают вместе с желудочным соком, разведенной соляной, аскорбиновой кислотами. Таблетки (драже, капсулы), содержащие железо, следует проглатывать, не разжевывая до или после еды.

ЛС сульфата железа: Гемофер, Ферро-градумет, Тардиферон и др.

ЛС сульфата железа с аскорбиновой кислотой: Эрифер, Ферроплекс, Сорбифер-дурулес, Ферроплект.

ЛС железа глюконата: Ферронал, Тотема.

Комбинированные лекарственные средства: «Мальтофер», «Фефол», «Ранферон-12», «Джеферол В», «Джей пи тон».

Нежелательные побочные эффекты при пероральном приеме препаратов железа проявляются в потемнении окраски зубов, диспептическими расстройствами (тошнота, рвота, колики, запор).

При передозировке – кровавый понос, рвота, гемолиз крови. При острых отравлениях ЛС железа применяют *дэфероксамин* для ускорения выведения железа из организма.

Парентеральное лечение препаратами железа, как правило, проводится в условиях стационара при тяжелых формах анемии или когда нарушено кишечное всасывание. С этой целью используют Феррум-лек, Ферковен, Спейсферрон в ампулах для внутривенного и внутримышечного введения. При попадании в кровь железо связывается с белком *трансферрином*. При недостатке трансферрина возникает опасность появления в крови свободного железа, которое является капиллярным ядом. Чаще всего трансферрина не достает при почечной недостаточности, когда он выводится с мочой. Поэтому применение парентеральных препаратов железа при заболеваниях почек противопоказано.

При *гиперхромных анемиях* резко падает количество эритроцитов в крови, а концентрация гемоглобина в каждом эритроците больше, чем в норме. Поэтому эритроциты более интенсивного красного цвета, цветной показатель превышает единицу, регистрируются незрелые эритроциты (мегалобласты и мегалоциты). Для лечения гиперхромных анемий применяют ЛС витамина B_{12} и фолиевую кислоту. Под влиянием их ускоряется созревание эритроцитов и восстанавливается нормальная картина крови.

Средства, стимулирующие лейкопоэз

Пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток в сторону лейкопоэза регулируют гормоны белковой природы - *колониестимулирующие факторы роста.* Стимулирующее действие на лейкопоэз оказывают также лимфоцитарные регуляторы-цитокины – *интерлейкины*.

Лейкоциты выполняют защитную функцию крови: они осуществляют фагоцитоз (поглощают болезнетворные микробы) и участвуют в продукции антител в лимфоидной ткани. В норме в 1л крови должно содержаться $4\text{-}8 \cdot 10^9$ лейкоцитов. Недостаток лейкоцитов приводит к лейкопениям и снижению устойчивости организма к инфекциям.

Основными причинами лейкопений являются:

- инфекционные болезни;
- радиационное облучение;
- лучевая терапия;
- прием противоопухолевых ЛС, сульфаниламидов, производных пирозолона, фенотиазина, антибиотики.

В качестве стимуляторов лейкопоэза используются ЛС и аналоги нуклеиновой кислоты: Натрия нуклеинат, Лейкоген, Метилурацил, Пентоксил. Назначают в таблетках 3-4 раза в сутки. Применяют при лейкопении, агранулоцитозе, при химиотерапии злокачественных лейкопоэз,

новообразований. ЛС усиливают не только лейкопоэз, но и процессы регенерации органов и тканей, способствуют восстановлению поврежденных тканей, заживлению ран и т.д.

Противопоказаны данные ЛС при лейкозах, лимфогрануломатозе, злокачественных заболеваниях органов кроветворения.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Форма выпуска	Способы применения
Hemoferum	Драже 0,325	По 1 драже 1 раз в сутки
Ferro-Gradumeten	Табл.. 0,525	По 1 табл. утром натощак
Tardyferonum	Драже 0,257	По 1 драже утром и вечером
“Ferroplex”	Официн. драже	По 1-2 драже 3 раза в сутки
Ferramidum	Табл. 0,1	По 1 табл. 3 раза в сутки
“Ferrum-Lek”	Амп. 2 мл Амп. 5 мл	В мышцу по 2 мл через сутки В вену 5 мл (медленно)
“Fercovenum”	Амп. 5 мл	В вену 5 мл (медленно)
Acidum folicum	Табл.. 0,001; 0,005	По 1 табл. 1-2 раза в сутки
Cyanocobalaminum	Амп.0,003%;0,01 %; 0,02%; 0,05%; 0,1% р-р – 1мл	По 1мл в мышцу в вену, под кожу
Methyluracilum	Табл. 0,5	По 1 табл. 3-4 раза в сутки
Leucogenum	Табл. 0,02	По 1 табл. 3-4 раза в сутки

Контрольные вопросы

1. Какие ЛС используются при гипохромной анемии?
2. В чем особенности применения ЛС двухвалентного железа? Какие продукты питания рекомендуется употреблять в пищу при лечении ЛС железа для лучшего его усвоения?
3. Побочные эффекты ЛС железа и признаки передозировки.
4. Какая помощь оказывается при передозировке препаратов железа?

5. Назовите ЛС, эффективные при анемиях гиперхромного типа.
6. Какие средства стимулируют лейкопоэз?

Тесты для закрепления

1.При гипохромных анемиях применяют:
а) Феррум-лек б) Лейкоген в) Тотема г) Цианокобаламин

2. Указать ЛС железа, назначаемые внутрь:
а) Гемофер б) Тардиферон в) Спейсферрон г) Метилурацил

3. Цианокобаламин вводят:
а) Энтерально б) Парентерально

4. Метилурацил применяют:
а) Гиперхромной анемии б) Гипохромной анемии в) Лейкопении
г) Трофические язвы

5. Укажите средство, применяемое при передозировке лекарственными средствами железа:
а) Ферроплекс б) Цианокобаламин в) Дэфероксамин г) Лейкоген

Правильные ответы:
1 – а,в;
2 – а,б;
3 – б;
4 – в,г;
5 – в.

Средства, влияющие на систему свертывания крови и фибринолиз

В организме функционируют тесно связанные между собой системы – система свертывания крови и система фибринолиза. Они находятся в динамическом равновесии.

Свертывание крови – это сложный ферментативный процесс, в котором участвует множество факторов свертывания, находящихся в плазме крови, тромбоцитах и тканях: фибриноген (I фактор), протромбин (II фактор), тромбопластин (III фактор), кальций (IV фактор) и др.

В процессе свертывания крови различают три фазы. В первой фазе в момент кровотечения образуется активный тканевой *тромбопластин*. Во второй фазе из протромбина при участии тромбопластина и ионов кальция образуется *тромбин*. Для образования протромбина необходимо наличие витамина К. В третьей фазе под влиянием тромбина растворимый белок крови фибриноген превращается в *фибрин* (стадия образования сгустка).

Наряду с системой свертывания крови имеется противосвертывающая система. Основными ее факторами являются *гепарин* и *фибринолизин*. Благодаря наличию в организме фибринолитической системы возможен переход фибрина в растворимое состояние и растворение сгустка. Этот процесс носит название *фибринолиза* (тромболизиса). (Рис.23).

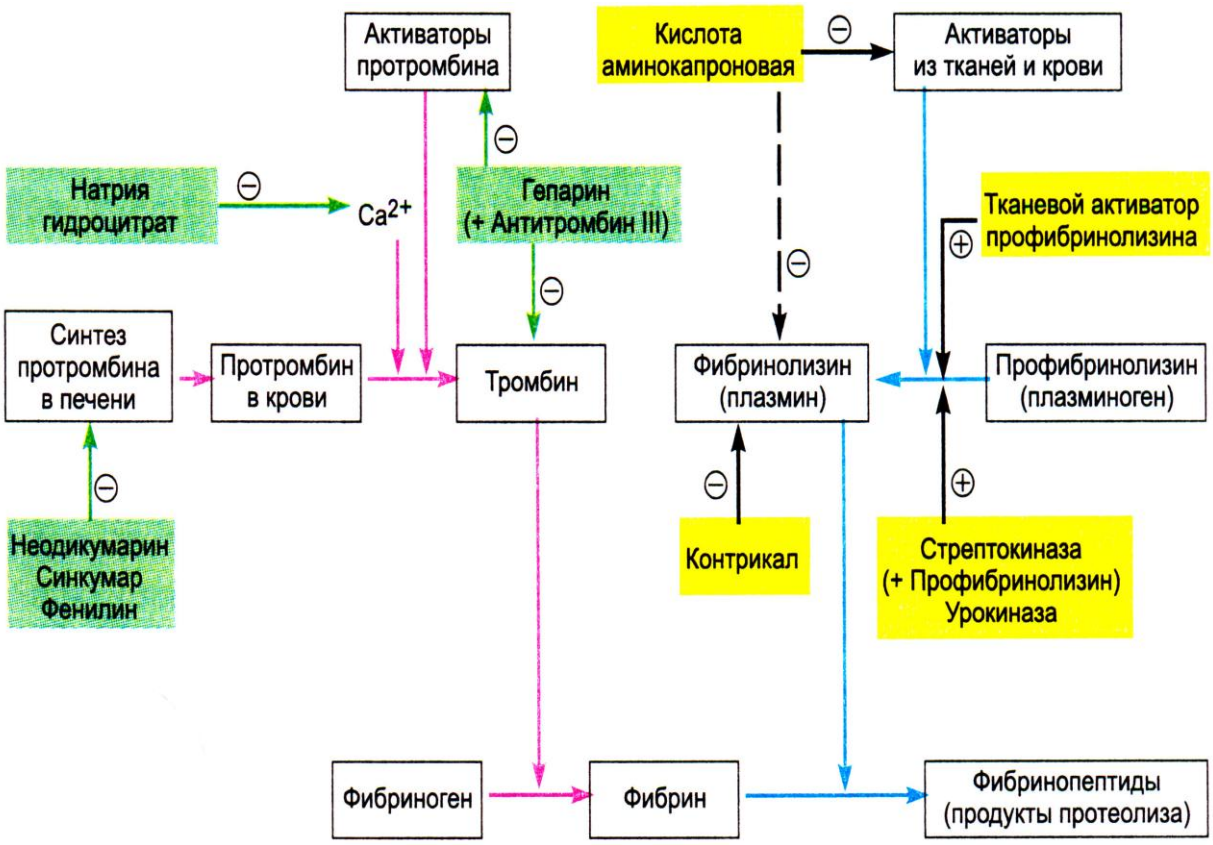


Рис. 23 Локализация действия средств, влияющих на свертывание крови

Средства, тормозящие свертывание крови (антитромбические средства)

Антиагреганты	***Антикоагулянты***		***Тромболитики***
	Прямые:	*Непрямые*:	
Кислота ацетилсалициловая	Гепарин	Неодикумарин	Стрептокиназа
Тиклопидин	Надропарин	Фениндион	Стрептодеказа
Клопидогрель	Далтепарин	Аценокумарол	Урокиназа
Дипиридамол	Эноксапарин	Варфарин	Альтеплаза
	Натрия цитрат		

ЛС этой группы препятствуют образованию тромба или способствуют его растворению.

Для предупреждения тромбообразования используют антиагреганты, антикоагулянты, а для растворения имеющихся тромбов – тромболитические средства.

Антиагрегантные средства

Агрегация (склеивание) тромбоцитов является начальным процессом образования тромба. Она регулируется системой тромбоксан-простациклин. Оба соединения являются продуктами превращения в организме арахидоновой кислоты.

Естественным веществом, стимулирующим агрегацию, является *тромбоксан A_2*, образующийся в тромбоцитах. Наряду с тромбоксаном к числу стимуляторов агрегации тромбоцитов относятся также коллаген сосудистой стенки, тромбин, АДФ, серотонин, простагландин E_2, катехоламины.

В эндотелии кровеносных сосудов образуется *простациклин,* препятствующий агрегации тромбоцитов. В больших концентрациях он угнетает прилипание тромбоцитов к эндотелию сосудов. Помимо простациклина, агрегацию тромбоцитов понижают простагландины E_1, окись азота (NO), гепарин, АМФ, аденозин и др.

ЛС, уменьшающие агрегацию тромбоцитов, являются средствами предупреждения и лечения тромбозов. Применяют их для профилактики тромбообразования при ишемических сердечно-сосудистых заболеваниях, сосудов головного мозга и нижних конечностей, тромбозах вен.

Механизм их антиагрегантного действия заключается:

1 - в угнетении активности тромбоксановой системы (кислота ацетилсалициловая)

2 - в блокаде пуриновых рецепторов тромбоцитов и устранении стимулирующего действия на них АДФ (тиклопидин, клопидогрель)

3 - в смешанном действии (дипиридамол).

Кислота ацетилсалициловая проявляет антиагрегантное действие в небольших дозах (75-325мг в сутки). Угнетает фермент циклооксигеназу в тромбоцитах и препятствует синтезу тромбоксана A_2. Выпускаются специальные кардиологические средства аспирина: Кардиомагнил, Аспирин-кардио, Терапин, Полокард.

Тиклопидин (тиклид, тагрен), Клопидогрель (плавикс, клопилет) угнетают агрегацию тромбоцитов, эритроцитов. Превосходят по антитромботической активности кислоту ацетилсалициловую. Назначаются 1 раз в сутки для профилактики инфарктов, инсультов, тромбозов артерий. Возможны боль в животе, запор или диарея, кожные высыпания.

Дипиридамол (курантил) тормозит агрегацию тромбоцитов, блокируя фосфодиэстеразу, способствует накоплению в тромбоцитах цАМФ (оказывающего антиагрегантное действие), а также стимулирует высвобождение их эндотелия сосудов простациклина. ЛС усиливает микроциркуляцию, коронарное кровообращение.

Антикоагулянты прямого действия

Эти вещества оказывают быстрое действие, обусловленное инактивацией факторов свертывания крови.

Гепарин является естественным противосвертывающим фактором. Он оказывает противосвертывающее действие, как в организме, так и вне его (в пробирке). Получают из легких крупного рогатого скота. Относительная молекулярная масса 16000. Для медицинских целей выпускается в виде натриевой или кальциевой соли.

Его противосвертывающее действие заключается в блокаде биосинтеза тромбина и тромбопластина, он тормозит переход протромбина в тромбин, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Гепарин эффективен лишь при парентеральном введении. Его применяют внутривенно, внутримышечно или подкожно. Гепарин действует быстро, но относительно кратковременно. При введении в вену угнетение свертывания крови наступает почти сразу и продолжается 4-5 часов. В связи с этим необходимо вводить ЛС через каждые 4-5 часов. При внутримышечном введении эффект продолжается 6-8 часов, а при подкожном – 8-12 часов.

Применяют гепарин для профилактики и терапии тромбоэмболий, в остром периоде инфаркта миокарда, для предупреждения свертывания крови при ее переливании, для консервирования донорской крови.

Гепарин применяется также в виде мазей и гелей при поверхностных гематомах, тромбофлебитах.

Нежелательные побочные эффекты: гепарин может вызывать аллергические реакции (затруднение дыхания, лихорадку, риниты), кровотечения, геморрагии, выпадение волос, остеопороз, гепариновая тромбоцитопения.

При передозировке гепарина в качестве его антагониста внутривенно вводят 1% раствор *протамина сульфата*. Его получают из спермы рыб. В своем составе содержит фибриноген.

Низкомолекулярные гепарины (м.в. около 8тыс.) содержат активный фрагмент классического гепарина. В отличие от гепарина его низкомолекулярные аналоги не оказывают ингибирующего влияния на тромбин. Далтепарин (фрагмин), Надропарин (фраксипарин), Эноксапарин (клексан) действуют более длительно и реже вызывают местные гематомы. Выпускают их в готовых к употреблению шприц-тюбиках, ампулах и флаконах для подкожного введения 1-2 раза в сутки.

Натрия цитрат связывает ионы кальция и тормозит процесс свертывания крови в первой и второй фазах. В качестве антикоагулянта его в организм не вводят, т.к. резкое падение концентрации ионов кальция в крови вызывает нарушение функции сердца и ЦНС. Используют цитрат натрия только для консервирования донорской крови в виде 4-5% растворов.

Антикоагулянты непрямого действия

Они являются антагонистами витамина К, который необходим для синтеза протромбина в печени. Эффективны лишь при введении в организм. Терапевтический эффект достигает максимума через 15-30 часов и продолжается несколько суток. Они действуют медленно и продолжительно, обладают кумулятивными свойствами.

Применяют непрямые коагулянты внутрь для профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов, тромбоэмболий, тромбоэмболических осложнений при инфаркте миокарда.

Неодикумарин быстро всасывается при приеме внутрь. Эффект начинается через 2-3 часа и достигает максимума через 12-30 часов.

Фениндион (фенилин). Противосвертывающий эффект наступает через 8-10 часов и достигает максимума через 24-30 часов. Кумулятивный эффект выражен сильнее, чем у неодикумарина. Аналогично действует Аценокумарол (синкумар).

Варфарин (варфарекс). Начало действия наступает через 12 часов – на 3-й день, пик эффекта – на 3-6 день, продолжительность эффекта – максимально 5 дней.

Нежелательные побочные эффекты этих ЛС связаны с изменением свертываемости крови и с повышением проницаемости капилляров: кровотечение, гематурия, кровоизлияния в мышцы, а также могут быть аллергические реакции, выпадение волос, дисфункция печени, «синдром отмены».

Антагонистом антикоагулянтов непрямого действия является витамин К (викасол).

Противосвертывающие вещества противопоказаны при гематуриях, гемофилии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, патологии печени, почек, беременности.

Фибринолитические (тромболитические) средства

Они являются активаторами плазминогена, способны растворять уже образовавшиеся тромбы. Используют при инфаркте миокарда, острых тромбозах и тромбоэмболиях. Применяют их также для профилактики тромбозов, тромбоэмболий сосудов, артерий, часто вместе с гепарином. Более активны при свежих тромбах.

Фибринолизин (плазмин) является протеолитическим ферментом, образующимся при активации содержащегося в крови плазминогена (профибринолизина). Является физиологическим компонентом естественной противосвертывающей системы и способен растворять нити фибрина.

В последнее время в качестве лекарственного средства не применяется из-за нежелательных побочных эффектов.

Стрептокиназа (стрептаза, кабикиназа, целиаза, авелизин) – фермент, продуцируемый гемолитическим стрептококком. Активирует систему фибринолиза, способствует образованию фибринолизина. Вводят внутривенно капельно. Стрептокиназа более эффективна, чем фибринолизин.

Нежелательные побочные эффекты: головная боль, озноб, аллергические реакции, боль по ходу вены.

Стрептодеказа – ЛС пролонгированного действия, повышает фибринолитическую активность крови в течение 48-72часа. Механизм действия сходен со стрептокиназой. Повторное введение допустимо не ранее, чем через 3 месяца.

Урокиназа – ЛС ферментов мочи. Получают из культур клеток почек человека. Является прямым активатором плазминогена, стимулирует разрушение фибрина. Назначается в вену, местно.

Алтеплаза (актилизе) – тканевой активатор плазминогена (ТАП). Является гликопротеином, который стимулирует превращение плазминогена в плазмин и способствует растворению сгустка. Применяют для тромболитической терапии в первые 12 часов после начала инфаркта миокарда. Возможны аллергические реакции, головная боль, кровотечения, геморрагии.

Средства, стимулирующие процессы свертывания крови (гемостатические или антигеморрагические средства)

Проагреганты	***Прокоагулянты***		***Антифибринолитические***
Карбазохром	*Местные:*	*Общие:*	К-та аминокапроновая
Этамзилат	Тромбин	Кальция хлорид	К-та аминометилбензойная
	Гемостатическая губка	Кальция глюконат	Апротинин
	Статизоль	Фитоменадион	
	Тахокомб	Викасол	

Гемостатики (от греч. haima – кровь, stasis – остановка) – средства, способствующие остановке кровотечения. Названный эффект может быть достигнут двумя путями: активацией процесса свертывания (прокоагулянты; проагреганты) или ингибированием процесса фибринолиза (антифибринолитические).

Проагрегантные средства

Карбазохром (адроксон) – синтетическое ЛС, уменьшает проницаемость стенок капилляров, улучшает микроциркуляцию. Эффективен при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях.

Капилляроукрепляющим и ангиопротекторным действием обладает Этамзилат (дицинон). Этамзилат стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга. Нормализует проницаемость сосудистой стенки. Нежелательные эффекты: изжога, гиперемия лица, головокружение, снижение АД.

Прокоагулянты прямого (местного) действия

Используют их местно для остановки кровотечения. Это ЛС естественных факторов свертывающей системы.

Тромбин – естественный компонент системы свертывания крови, превращающей фибриноген в фибрин. Обладает быстрым и мощным ферментативным действием. Для применения в медицинской практике получают из плазмы крови доноров. Применяют только местно для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов.

Раствор тромбина готовят ex tempore на изотоническом растворе хлорида натрия. Им пропитывают стерильный марлевый тампон или гемостатическую губку, которые накладывают на кровоточащую рану. Введение в вену и в мышцу не допускается.

Для местной остановки кровотечения применяют *гемостатические губки, кровоостанавливающие пластыри, гемостатические повязки, аэрозоль «Статизоль»*.

Фибриноген – естественная составная часть крови. В организме под влиянием тромбина он превращается в фибрин и образуется тромб. ЛС получают из плазмы крови человека. Применяют при кровотечениях, связанных с пониженным содержанием фибриногена в крови в травматологической, хирургической, гинекологической практике, гемофилии. Вводят раствор фибриногена в вену через систему с фильтром капельно. Противопоказан при тромбозах различной этиологии, повышенной свертываемости крови, инфаркте миокарда.

Прокоагулянты общего действия

ЛС повышают синтез естественных факторов свертывания крови, и принимается для остановки внутренних кровотечений.

Менадион (викасол) – синтетический аналог витамина $К_3$, который принимает участие в синтезе протромбина в печени. Применяется внутрь и внутримышечно. Показаниями для применения викасола являются гипотромбинемия и кровоточивость при различных состояниях, передозировка антикоагулянтов непрямого действия. С этой целью применяются также синтетический аналог витамина $К_1$ – Фитоменадион.

Кальций – обязательный участник процесса свертывания крови. Он активирует фермент тромбопластин и способствует образованию тромба. Под влиянием ионов кальция повышается агрегация тромбоцитов.

Соли кальция – кальция хлорид и кальция глюконат – применяются при легочных, желудочных, носовых, маточных кровотечениях, связанных с пониженным содержанием ионов кальция в крови. Вводятся в вену. Можно применять внутрь, местно.

При кровотечениях различного происхождения используют растительные кровоостанавливающие средства, содержащие витамин К: *лист крапивы, трава пастушьей сумки, трава тысячелистника, трава перца водяного, цветки арники, кора калины* и др.

Антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза)

Эти ЛС применяют для остановки кровотечения при повышенном фибринолизе. Их разделяют на две группы: 1) синтетические ингибиторы; 2) ингибиторы животного происхождения.

1) Кислота аминокапроновая – синтетическое ЛС, тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин, а также угнетает действие фибринолизина. Назначают при различных состояниях с повышенной

фибринолитической активностью крови (после операций на легких, предстательной, поджелудочной и щитовидной железах, при заболеваниях печени, острых панкреатитах, массивных переливаниях крови, легочном кровотечении при туберкулезе, передозировке фибринолитических средств и др.). Применяют внутрь и внутривенно.

Нежелательные побочные эффекты: возможность головокружения, тошнота, понос, сонливость, изжога.

На основе кислоты аминокапроновой создан рассасывающийся кровоостанавливающий препарат «Поликапран». Эффективен при капиллярных и паренхиматозных кровотечениях.

Аналогичным с аминокапроновой кислотой механизмом действия и свойствами обладает Аминометилбензойная кислота (амбен, памба). По сравнению с аминокапроновой кислотой более активна. Назначается внутрь, внутривенно и внутримышечно.

2) Апротинин (контрикал, гордокс) – антиферментное ЛС, получаемое из поджелудочных желез, легких убойного скота. Ингибирует активность фибринолизина и других ферментов. Вводят с лечебной целью внутривенно капельно. Применяют в комплексной терапии ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, панкреатитах.

Возможные нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Форма выпуска	Способы применения
Heparinum	Флак., амп. по 1мл, 2 мл, 5 мл (в 1мл – 5000ЕД, 25000ЕД)	В вену, в мышцу, под кожу
Heparoidum Liofonum-1000 Ung. Heparini (Б)	Мазь по 25,0; 30,0; 50,0; 100,0	На пораженные участки кожи 1-3 раза в сутки
Nadroparinum (Fraxiparinum)	Шприц-тюбики по 0,2 мл, 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл и 1мл (в 1мл – 25000ЕД)	Под кожу по 0,3 мл 1 раз в сутки
Neodicumarinum (А)	Табл. 0,05; 0,1	По 1-2 табл. в сутки
Phenindionum (Phenylinum) (А)	Табл. 0,03	По 1-2 табл. в сутки
Streptokinasum	Флак.(амп.)250000 ЕД, 750000ЕД,	Перед применением растворяют в Изотоническом

	1000000 ЕД сухого в-ва	р-ре натрия хлорида В вену капельно
Streptodecasum	Флак. 1000000 и 1500000ЕД	В вену капельно на изотон. р-ре натрия хлорида
Ticlopidinum (Tagrenum, Ticlidum)	Табл. 0,25	По 1 табл.1-2 раза в сутки во время или после еды
Thrombinum	Флак., сод. 12 ЕД	Перед применением порошок растворяют в 10 мл изотон. р-ра натрия хлорида Применяют только местно!
Fibrinogenum	Флак. 1,0 и 2,0 сухого в-ва	Растворяют в изотоническом р-ре натрия хлорида. В вену капельно
Menadionum (Vikasolum)	Табл. 0,015 Амп. 1% р-р – 1мл	По 1 табл. 1-2 раза в сутки По 1мл в мышцу
Phytomenadionum	Капс. 0,01 (10% масляный р-р) Амп.1% р-р – 1мл	По 1 капс.3-4 раза в сутки после еды По 1мл в мышцу
Calcii chloridum	Порошок Амп.10% р-р – 5мл и 10 мл	Только в вену по 5-10 мл (медленно)
Calcii gluconas	Табл. 0,5 Амп 10% р-р – 10 мл	По 2-3 табл. 2-3 раза в сутки По 10 мл в вену (медленно), в мышцу
Carbazochromum (Adroxonum) (Б)	Амп. 0,025% р-р – 1мл	Под кожу (в мышцу) по 1 мл местно
Acidum aminocapronicum	Порошок Гранулы 1,5 и 60,0 Флак. 5% р-р – 100 мл	По 2,0 –3,0 3-5 раз в сутки (растворяя в сладкой воде) В вену капельно
Acidum aminomethylbenzoicum (Ambenum,Pamba)	Табл. 0,1; 0,25 Амп. 1% р-р – 5мл	По 1 табл. 3-4 раза в сутки В вену, в мышцу

Aprotininum (Contrycalum, Gordox)	Флак. (амп.) 100000ЕД, 200000ЕД	В вену капельно, р-рить в р-ре натрия хлорида

Плазмозамещающие растворы

Гемодинамические	*Дезинтоксикационные*	*Солевые р-ры*	*Парентерального питания*
Полиглюкин	Реополиглюкин	0,9% р-р натрия хлорида	Глюкоза
Рондекс	Гемодез	р-р Рингера-Локка	Аминостерил
Неорондекс	Реоглюман	Дисоль	Вамин 14
Декстраван	Неогемодез	Трисоль	Полиамин
Рефортан	Микродез	Ацесоль	Инфезол
		Квинтасоль	Аминовен
			Метионин
			Липовеноз
			Липофундин

Назначают их при больших кровопотерях, шоках различного происхождения, интоксикациях и других изменениях гемодинамики.

По функциональным свойствам и назначению их делят на гемодинамические и дезинтоксикационные.

Гемодинамические средства используют для лечения и профилактики шока, при острой кровопотере, сепсисе и др. Используются растворы декстрана, крахмала, поливинилпирролидона, желатина с большой молекулярной массой – 60000: Полиглюкин, Рондекс, Неорондекс, Декстраван, Рефортан. Длительно циркулируя в крови, они восстанавливают АД, а затем постепенно выводятся из организма.

Противопоказаны при травмах черепа, повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг, заболеваниях почек, сердечной недостаточности.

Дезинтоксикационные средства используются для связывания и быстрого выведения из организма токсических веществ, увеличивают диурез. Относятся растворы декстрана с молекулярной массой 30000-40000: Реополиглюкин, Гемодез, Реоглюман, Неогемодез, Микродез.

Противопоказаны при бронхиальной астме, заболеваниях почек, кровоизлиянии в мозг, сердечной недостаточности.

Солевые растворы применяют при патологических состояниях (рвота, понос, ожоги, отравление и др.), которые приводят к обезвоживанию организма и нарушению кислотно-щелочного равновесия. Для коррекции нарушений электролитного баланса применяют: изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера-Локка, полиионные растворы «Дисоль», «Трисоль», «Ацесоль», «Квинтасоль» и др.

Противопоказаны: кровоизлияния в мозг, острый нефрит, склонность к аллергическим реакциям.

Средства для парентерального питания применяются при заболеваниях, сопровождающихся белковой недостаточностью (нарушение энтерального питания, упорная рвота, понос, непроходимость ЖКТ, операциях на глотке, пищеводе и желудке, истощении организма и др.) ЛС для парентерального питания являются источниками *азота*. Получают их из плазмы, крови крупного рогатого скота, свиней, человека: Аминостерил; Аминоплазмаль, Вамин 14, Полиамин, Инфезол, Аминовен и др., а также ЛС аминокислот – Кислота глутаминовая, Метионин и др. Аминокислоты в организме участвуют в синтезе белков, ферментов, гормонов, а также способствуют обезвреживанию токсических веществ.

Противопоказаны при острых нарушениях гемодинамики, нарушениях сердечной деятельности, кровоизлиянии в мозг, острой печеночной и почечной недостаточности.

Выпускаются вышеуказанные ЛС во флаконах по 100 мл, 200 мл, 400 мл, 500 мл и вводятся в вену капельно.

Дефицит жирных кислот восполняется с помощью жировых эмульсий – Липовеноз, Липофундин.

Наиболее ценным энергетическим веществом является глюкоза, которая используется в виде 20-40% растворов.

Контрольные вопросы

1. Объясните фармакодинамику антикоагулянтов прямого и непрямого действия, укажите показания к применению.
2. Назовите ЛС, используемые для предупреждения и рассасывания тромбов.
3. Что используется при передозировке антикоагулянтов непрямого действия?
4. Какой основной механизм действия гепарина? Что такое низкомолекулярные гепарины?
5. С какой целью применяется гепарин?
6. Что применяется при передозировке гепарина?
7. Какие ЛС оказывают фибринолитическое действие? Их показания к применению.
8. В каких случаях применяют кислоту аминокапроновую?
9. Какие ЛС применяются для остановки капиллярных кровотечений?
10. Какие плазмозамещающие жидкости применяются при острых интоксикациях?

Тесты для закрепления

1. Кислота ацетилсалициловая:

а) Обладает антиагрегантной активностью б) Обладает фибринолитической активностью в) Угнетает синтез тромбоксана

2. Укажите антикоагулянты непрямого действия

а) Гепарин б) Синкумар в) Варфарин г) Викасол д) Дицинон

3. С какой целью в медицинской практике применяют антиагреганты?

а) Только для растворения свежих тромбов б) Только для предупреждения образования тромбов

4. Что характерно для гепарина?

а) Эффективен при приеме внутрь б) Эффективен при парентеральном введении в) Нарушает свертывание крови *in vivo* и *in vitro* г) Нарушает активность протромбина

5. Что характерно для антикоагулянтов непрямого действия?

а) Вводятся внутрь б) Вводятся парентерально в) Действие развивается сразу и длится 6-8 часов г) Действие развивается медленно и длится 2-4 дня д) Кумулируют

6. Средства, повышающие свертывание крови:

а) Витамин К б) Кислота аминокапроновая в) Тромбин г) Фраксипарин д) Фибриноген

7. Механизм противосвертывающего действия антикоагулянтов непрямого действия:

а) Угнетает синтез протромбина в печени б) Нарушает переход протромбина в тромбин в) Ингибирует тромбин

8. С какой целью применяют фибринолитические средства?

а) Только для предупреждения тромбообразования б) Только для растворения свежих тромбов

Правильные ответы:

1 – а,в;
2 – б,в;
3 – б;
4 – б,в;
5 – а,г,д;
6 – а,б,в,д;
7 – а;
8 – б.

3.4.5 Лекарственные средства, влияющие на органы пищеварения

Система пищеварения находится под постоянным влиянием факторов внешней среды, в первую очередь, характера питания, условий труда и быта. Нарушения секреторной и моторной функций пищеварительного тракта возникает при многих заболеваниях и патологических состояниях. Для

регулирования и нормализации деятельности органов системы пищеварения используют различные ЛС.

Средства, влияющие на аппетит

Повышающие аппетит	***Снижающие аппетит***
Трава полыни	Фенилпропаноламин
Трава тысячелистника	Сибутрамин
Корневище аира	
Лист вахты	
Корень одуванчика	

Аппетит регулируется сложной нейрогуморальной системой. Ведущая роль принадлежит пищевому центру, расположенному в гипоталамусе. В нем различают два центра: голода и насыщения. Взаимоотношение между этими центрами таково, что при возбуждении одного центра тормозится активность другого.

Средства, повышающие аппетит

Снижение аппетита является симптомом ряда заболеваний и может привести к истощению. Для регулирования аппетита используются *горечи.* Они действуют рефлекторно, раздражают вкусовые рецепторы языка и слизистой оболочки полости рта, что ведет к возбуждению пищевого центра, а затем к усилению секреции желудочных и других пищеварительных желез.

К горечам относятся средства растительного происхождения: *трава полыни горькой и настойка полыни, трава тысячелистника, трава золототысячника, листья вахты трехлистной, корень одуванчика* и др. Применяют горечи для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения, гипоацидном (от греч. hypo – ниже, лат. – acidus – кислый) гастрите. Их принимают за 15-20 мин. до еды.

Повышают аппетит также инсулин, нейролептики, анаболические стероиды.

Средства, снижающие аппетит

(анорексигенные средства - от греч. an – отрицание, orexis – аппетит)

Эти средства ускоряют возникновение чувства насыщения, действуя на пищевой центр, стимулируя в нем центр насыщения, что приводит к угнетению центра голода. Это позволяет снизить количество и калорийность принимаемой пищи, т.е. облегчает соблюдение диеты.

Анорексигенные средства применяются в основном при лечении алиментарного ожирения, которое приводит к нарушению обмена веществ, заболеваниям сердечно-сосудистой системы и др.

К ним относятся Фенилпропаноламин (тримекс), Сибутрамин. Их назначают по 1-2 табл.(капс.) во время еды утром и в обед.

Нежелательные побочные эффекты проявляются в повышении давления, головной боли, ощущении сухости во рту, диспептических явлениях, нарушении сна, раздражительности. Противопоказаны эти ЛС при глаукоме, гипертензии, депрессиях, психических нарушениях, беременности.

Средства, влияющие на функции желудка

Различают секреторную и моторную (двигательную) функции желудка, которые регулируются вегетативной нервной системой. Парасимпатические нервные волокна оказывают возбуждающее воздействие, а симпатические - угнетающее влияние на секрецию и моторику пищеварительного канала.

Средства, применяемые при нарушении секреторной функции желудка

Слизистая желудка секретирует несколько ферментов, главным из которых является пепсиноген. Для его превращения в активный фермент – пепсин – необходима резко кислая среда, как и для его протеолитического действия (оптимальная активность пепсина проявляется при pH 1,4-2,0; при pH 4,0 и выше пепсин не работает). Для этого обкладочные клетки желез желудка одновременно с секрецией главными клетками пепсиногена секретируют соляную кислоту.

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, а также ряда гормонов ЖКТ и других эндогенных веществ. Париетальные клетки желудка содержат М-холинорецепторы и гастриновые рецепторы. Ацетилхолин и гастрин стимулируют секрецию соляной кислоты преимущественно непрямым путем, увеличивая высвобождение гистамина. Гистамин активизирует H_2-гистаминовые рецепторы париетальных клеток и усиливает секрецию соляной кислоты. (Рис.21)

Имеется ряд веществ, образующихся в организме, которые угнетают секрецию желез желудка. К ним относятся секретин, холецистокинин, простагландины и др.

Средства, применяемые при пониженной секреции желез желудка

ЛС заместительной терапии	***ЛС стимулирующей терапии***
Сок желудочный натуральный	Сок подорожника
Кислота хлористоводородная разведенная	Плантаглюцид
Пепсин	Трава полыни
Ацидин-пепсин	Трава тысячелистника
Абомин	Лист авхты
Цитропепсин	

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, а также ряда гормонов ЖКТ и других эндогенных веществ. Повышение тонуса блуждающего нерва, а также высвобождение гастрина и гистамина усиливают секреторную активность желудка.

Основные ферменты желудочного сока – пепсин, химозин, липазы. Пепсин и химозин – протеолитические ферменты, которые расщепляют белки

до полипептидов и аминокислот. Липазы желудочного сока расщепляют жиры до глицерина и жирных кислот.

При недостаточности желез желудка применяют вещества, стимулирующие секрецию, или средства заместительной терапии.

1- Средства заместительной терапии

При недостаточности продукции соляной кислоты используют ЛС, содержащие энзимы желудочного сока и соляную кислоту, которые восполняют их недостаток в желудке.

Сок желудочный натуральный получают путем мнимого кормления собак. Сок желудочный искусственный получают путем настаивания высушенных желудков свиней на разведенной хлористоводородной кислоте. ЛС содержат все ферменты и кислоту. Применяют внутрь при гипо- и анацидных гастритах, ахиллии, диспепсии. Назначают во время или после еды по 1- 2 столовой ложке взрослым, детям по 1- 2 чайной ложке.

Пепсин получают из слизистой оболочки желудка свиней. Применяют обычно в сочетании с разведенной 1-3% соляной кислотой при расстройствах пищеварения. Принимают до или во время еды по 1-2 столовой ложке.

При недостаточности секреции соляной кислоты используются кислота хлористоводородная разведенная по 20-40 капель с водой до еды или во время еды (через соломинку).

Ацидин-пепсин (бетацид) – таблетки, содержащие 1 часть пепсина и 4 части ацидина (бетаина гидрохлорида), который в желудке отделяет свободную соляную кислоту. Принимают по 1-2 табл. в растворенном виде во время или после еды.

Абомин получают из слизистой оболочки желудка телят, содержит сумму протеолитических ферментов. Назначают по 1 табл. во время еды.

Цитропепсин содержит пепсин в сочетании с лимонной кислотой.

2-Средства стимулирующей терапии.

Для усиления секреторной деятельности желез желудка используются ЛС подорожника: Сок подорожника и гранулы Плантаглюцид. Они содержат сумму полисахаридов подорожника большого и блошного. Стимулируют секрецию при наличии в слизистой желудка функционально способных клеток, оказывают спазмолитическое и противовоспалительное действие. Назначают при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с пониженной кислотностью.

Сокогонным действием обладают горечи, углекислые минеральные воды, фруктовые кислые соки.

Для диагностики функционального состояния желудка применяют гистамин. Он стимулирует H_2-гистаминовые рецепторы желудка, что приводит к значительной секреции желудочного сока при сохраненной секреторной активности. При передозировке могут развиться шок, коллапс.

Средства, применяемые при повышенной секреции желез желудка

М-холинобло-каторы ***H_2-блокаторы*** ***Ингибиторы H^+K^+АТФазы***

Пирензепин	Циметидин	Омепразол
	Ранитидин	Лансопразол
	Фамотидин	Рабепразол

Антациды Натрия гидрокарбонат	***Гастропротекторы***
Альмагель	
Маалокс	Висмута субнитрат
Гастал	Де-нол
Альфогель	Сукральфат
Алмол	Мизопростол
Ренни	Викаир
Фосфалюгель	Викалин
Алюмаг	

Ряд заболеваний системы пищеварения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты и др.) сопровождаются повышенной секрецией желудочного сока. Для лечения этих заболеваний используются ЛС, нейтрализующие соляную кислоту, снижающие продукцию желудочного сока и соляной кислоты, защищающие слизистую оболочку от механического и химического повреждения и др.

Антацидные средства

Антациды (от греч. anti – против, лат. acidus – кислый) представляют собой основания, которые вступают в химическую реакцию с соляной кислотой желудочного сока, нейтрализуют ее, т.е. оказывают противокислотное действие, уменьшают пептическую активность желудочного сока, нормализуют моторную функцию желудка, устраняют изжогу, ослабляют боль, обладают адсорбирующим и обволакивающим действием. Их применяют при различных видах диспепсий, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, изжоге и др.

В качестве антацидных средств используют соли, оксиды, гидроксиды металлов (магния, алюминия, кальция).

Выделяют всасывающиеся, невсасывающиеся, адсорбирующие и обволакивающие антациды.

Из *всасывающихся* антацидов применяют Натрия гидрокарбонат. Это водорастворимый антацид, оказывает быстрый, но непродолжительный эффект. Всасывание его в кровь может привести к развитию алкалоза. Кроме того, из-за выделения в результате реакции нейтрализации углекислого газа, вызывает чувство дискомфорта в области желудка. Магния оксид не растворим в воде и оказывает достаточно быстрое антацидное действие. Он вызывает диарею, т.к. обладает слабительным действием.

К *невсасывающимся* антацидам относятся ЛС, содержащие соединения алюминия и магния: суспензии «Альмагель», «Алмол», «Маалокс», «Анацид»

и др.; таблетки «Гастал», «Алюмаг» и др.(в составе – магния и алюминия гидроксиды); гели, содержащие алюминия фосфат – «Альфогель», «Гефал», «Фосфалюгель» и др. Их применяют по 1-2 дозировочные ложки или по 1-2 таблетки через час после еды и перед сном. Системного алкалоза при их применении не возникает. Но при длительном применении возможны нежелательные эффекты: остеопороз, энцефалопатия, анемия, нарушение памяти. Они усиливаются при нарушении выделительной функции печени.

Из *адсорбирующих* и *обволакивающих* антацидных средств используются ЛС, содержащие висмута нитрат основной: «Викаир», «Викалин», «Бисмофальк». Их назначают через час после еды и на ночь. Оказывают защитное, противовоспалительное действие.

Средства, тормозящие нейрогенную и гормональную секрецию желудочных желез, применяют при так называемых кислотно-пептических заболеваниях.

Блокаторы H_2 - гистаминовых рецепторов

Блокаторы H_2-рецепторов гистамина препятствуют действию гистамина на париетальные клетки, понижая их секреторную активность. Они подавляют секрецию, ускоряют заживление язв, устраняют дневные и ночные боли, оказывают кровоостанавливающее действие. Применяют H_2-гистаминоблокаторы при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, пептическом эзофагите, гастрите и др. Выделяется 3 поколения блокаторов H_2-рецепторов гистамина:

1 - Циметидин (гистодил, тагамет) является лекарственным средством 1 поколения этой группы. Назначают 3-4 раза в сутки или 2 раза в сутки (утром и вечером). Нежелательные побочные эффекты: головная боль, чувство усталости, сонливость, кожная сыпь. Обладает антиандрогенной активностью, в связи с чем может вызвать у мужчин нарушение половой функции и гинекомастию (увеличение грудных желез). Угнетает микросомальные ферменты печени и поэтому может потенцировать действие ряда ЛС, метаболизирующихся в печени. При длительном применении может вызвать лейкопению. Отменять его необходимо постепенно. Противопоказан при беременности, лактации, детям в возрасте до 14 лет, выраженных нарушениях функции почек и печени.

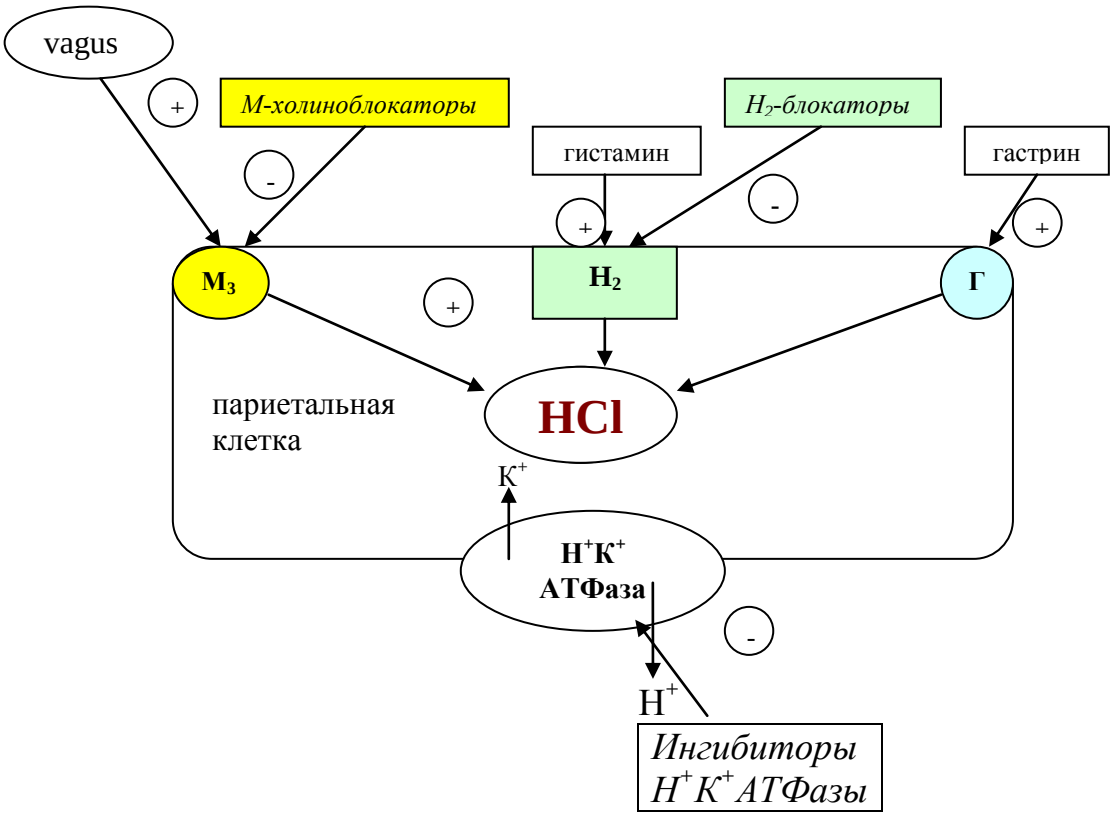


Рис.24 Механизм действия средств, снижающих секрецию хлористоводородной кислоты желудочного сока

2 - Ранитидин (гистак, зантак, ранисан, зантин) – представитель 2 поколения блокаторов H_2-рецепторов гистамина. Он оказывает более выраженное тормозящее действие на секрецию соляной кислоты и почти не вызывает побочных эффектов. Редко отмечаются головная боль, утомляемость, понос или запор. Назначают 1-2 раза в сутки.

3 - Фамотидин (квамател, фамоцид, ульфамид, фамо) активнее ранитидина и действует более продолжительно, является лекарственным средством 3 поколения. Назначают его на ночь. Он практически не вызывает побочных эффектов, антиандрогенное действие у него отсутствует, на микросомальные ферменты не влияет.

Блокаторы «протонового насоса» (H^+K^+- АТФазы)

Общий конечный путь стимуляции секреции (гистамином, гастрином, ацетилхолином и другими факторами) реализуется на уровне внешней мембраны париетальных клеток с помощью энергозависимого механизма (помпы) обмена ионов калия на ионы водорода. Для этого в мембране есть специфическая H^+K^+-АТФаза, обеспечивающая не только продукцию HCl, но и поступление в кровь ионов K^+ (Рис.25). Ингибиторы Н+К+-АТФазы необратимо блокируют протоновый насос париетальных клеток слизистой, тем самым, угнетая выделение соляной кислоты через секреторную мембрану.

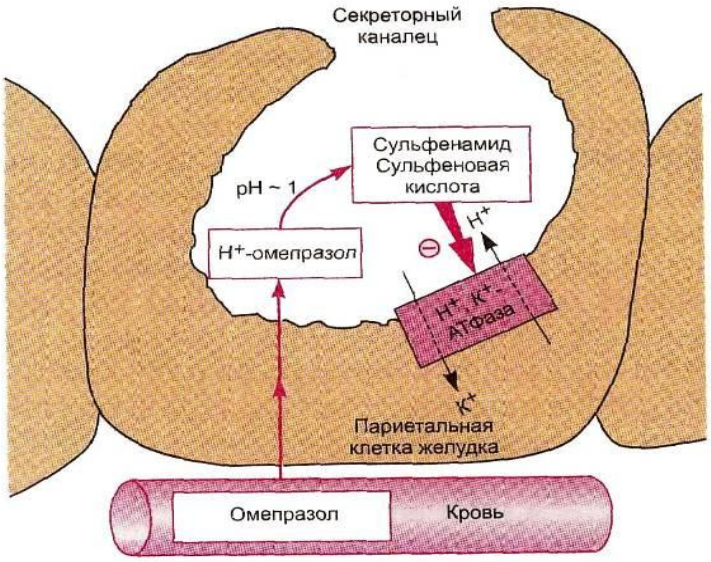


Рис. 25 Ингибирующее действие метаболитов омепразола на протоновый насос (H^+K^+АТФазу) париетальных клеток желудка

Поскольку связь необратимая, восстановление активности фермента происходит медленно за счет синтеза новых его порций в течение 4-5 дней – отсюда стабильный и длительный эффект блокады помпы. Эти средства применяют при тяжело протекающих пептических язвах.

К этой группе ЛС относятся Омепразол (омез, лосек, зероцид, омегаст, ометаб, омепрол), Лансопразол (лансокап, ланцерол), Рабепразол (париет) проявляет выраженный антисекреторный эффект, приводит к снижению секреции соляной кислоты независимо от природы раздражителя. Обладает высокой эффективностью при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Является пролекарством. Его метаболиты активно связываются с ферментом. Назначают внутрь 1 раз в сутки утром или вечером. Побочные эффекты проявляются редко: тошнота, головокружение, аллергические реакции.

М-холиноблокаторы

Их применяют иногда для лечения язвенной болезни желудка при повышенном тонусе блуждающего нерва. При курсовом лечении препараты этой группы проявляют многочисленные побочные эффекты (тахикардия, сухость во рту, нарушение зрения, затруднение мочеиспускания, запоры), поэтому неселективные М-холиноблокаторы, такие, как атропин, в настоящее время не используются.

Пирензепин (гастрозепин, гастрил) является селективным блокатором M_1-холинорецепторов клеток желудка. ЛС более выражено угнетает секрецию соляной кислоты и пепсина, улучшает кровообращение в слизистой оболочке. Нежелательные побочные эффекты проявляются в меньшей степени.

Гастроцитопротекторы

Гастроцитопротекторы – это средства, защищающие слизистую оболочку желудка от химических, механических и других повреждений. В основном такие ЛС предназначены для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов.

Традиционно для защиты слизистой используют обволакивающие, вяжущие, адсорбирующие средства, создающие механическую защиту слизистой оболочки. Аналогичным действием обладают некоторые ЛС висмута и алюминия.

Висмута субцитрат (де-нол, вентрисол) представляет собой коллоидную суспензию. В кислой среде желудка де-нол образует на поверхности язв и эрозий защитную пленку, которая способствует их рубцеванию и предохраняет от воздействия желудочного сока. Де-нол увеличивает синтез простагландинов и бикарбонатов, стимулирует образование слизи. Нежелательные эффекты ЛС практически не вызывает. Каловые массы во время приема ЛС висмута приобретает темный (черный) цвет, появляется металлический привкус во рту.

Сукральфат (сукрас, вентер, алсукрал) – ЛС местного действия. Представляет собой вязкий гель, состоящий из сахарозы и гидроксида алюминия. В кислой среде происходит его полимеризация и образуется клейкое вещество, которое покрывает язвенную поверхность. Назначают до еды и перед сном. Из побочных эффектов возможны запоры, тошнота, сухость ротовой полости.

В слизистой оболочке желудка синтезируются простагландины E_2, которые повышают устойчивость клеток слизистой к повреждающим факторам, улучшают кровообращение в слизистой оболочке, повышают продукцию слизи, угнетают секрецию соляной кислоты, т.е. являются гастропротекторами.

Мизопростол (цитотек, сайтотек) – синтетическое ЛС простагландина E_1. Применяется в качестве противоязвенного средства главным образом для профилактики гастротоксичности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Его применяют также и самостоятельно для лечения язвенной болезни желудка. При применении возможны диарея, маточные кровотечения. Противопоказан при беременности.

Средства, применяемые при язвенной болезни желудка

Язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, в основе которого лежит воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатипертной кишки, ухудшение кровоснабжения и образование язв в периоды обострений. В развитии и прогрессировании язвенной болезни важную роль играют многие факторы. Основными являются: нарушение микроциркуляции, снижение продукции защитных факторов в полости желудка (слизи, простагландинов), гиперсекреция желудка, длительный (более 2-х месяцев) прием НПВС, наличие геликобактерной инфекции, курение и др.

Для комплексного лечения язвенной болезни желудка используются различные группы ЛС.

1 - *ЛС, угнетающие секрецию соляной кислоты желудочного сока (антисекреторные):* а) блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов; б) ингибиторы «протонового насоса» в виде комбинированной и монотерапии); в) М-холиноблокаторы (для монотерапии не используются).

2 - *Средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка:* а) гастроцитопротекторы (де-нол, сукральфат, простагландины) применяются при различных формах язвенной болезни; б) антациды (используют в качестве вспомогательных средств).

3 - *ЛС для лечения пилорического хеликобактериоза* (эрадикации Helicobacter pylori). Чаще всего используют тройную терапию*:* омепразол или лансопразол, амоксициллин, кларитромицин или омепразол, кларитромицин, метронидазол. Иногда вместо метронидазола применяют фуразолидон и другие противомикробные средства. Выпускаются комбинированные ЛС для эрадикации Helicobacter pylori: «Пилобакт», «Пепти-пак» (см. также «Антибиотики: пенициллины, макролиды»).

4 - *Средства, стимулирующие процессы регенерации и белкового обмена: а*) Солкосерил улучшает усвоение кислорода тканями и за счет этого ускоряются процессы регенерации. б) Масло шиповника и Облепиховое масло содержат каротин. Они улучшают кровоток в стенке желудка; в) Гастрофарм (содержит высушенные тела бактерий), витамины U,C,E влияют на тканевые процессы в слизистой оболочке; г) анаболические стероиды (нандролон и др.) улучшают синтез белка и регенерацию; д) Биен (содержит арахидоновую кислоту и вит. F), обладает репаративными и цитопротективными свойствами.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
T-ra Absinthii	Флак. 25 мл	По 15-20 кап. 3 раза в сутки за 15-20 мин. до еды
Phenylpropanolaminum (Trimex)	Табл. 0,075	По 1табл. 1 раз в сутки после еды
Pepsinum	Порошок	По 0,2-0,5 (в форме порошка или р-ра с соляной кислотой) 2-3раза в сутки перед или во время еды
Acidinum-pepsinum (Betacidum)	Офиц. табл.	По 1-2 табл. (в1/2стак. воды) 3-4раза в сутки во время еды

Abominum	Табл. 0,2	По 1табл. 3раза в сутки во время еды
Succus gastricus naturalis	Флак. 100 мл	По 1-2 стол. ложке 2-3 в сутки во время еды
«Almagelum»	Флак. 140, 170 мл суспензии	По 1-2 чайн. ложке 4-5 раз в сутки перед едой
«Maaloxum»	Флак. 170, 200 мл суспензии Пакеты 5,10,15 мл суспензии	По 1-2 чайн. ложки 4 раза в сутки через 1-2 часа после еды Содержимое пакета 4-6 раз в сутки (м-ду приемами пищи)
«Gastalum»	Офиц, табл.	По 1-2 табл. 4 раза в сутки ч-з 1 час после еды до полного рассасывания во рту
Ranitidinum (Zantacum, Ulcodinum)	Табл. 0,15; 0,3 Амп. 2,5% р-р - 2 мл	По 0,15 препар. 2 раза в сутки или по 0,3 перед сном В мышцу (в вену) по 2-4 мл 3-4 раза в сутки
Famotidinum (Quamatelum, Ulfamidum)	Табл. 0,02; 0,04 Флак. 0,02 сух в-ва	По 1-2 табл. на ночь В вену капельно 2 раза в сутки на 5% р-ре глюкозы
Omeprazolum (Omez) (Б)	Капс. 0,01; 0,02	По 1 капс.1раз в сутки (утром)
Pirenzepinum (Gastrozepinum)	Табл. 0,025; 0,05 Амп, 0,5% р-р - 2 мл	По 2 табл. утром и вечером В мышцу (в вену капельно) по 2 мл 2 раза в сутки

Bismuti subcitras (De-Nolum, Ventrisolum)	Табл. 0,12	По 2 табл. 3 раза в сутки до еды и перед сном
Sucralfatum (Venter)	Табл. 0,5; 1,0	По 1-2 табл. 2-4 раза в сутки до еды и перед сном

Контрольные вопросы

1. В чем заключается механизм действия горечей?
2. Что такое «анорексигенные средства»? Их принцип действия.
3. Какие средства используются при недостаточности желез желудка?
4. Как действуют ЛС подорожника?
5. Назовите фармакологические группы ЛС, проявляющие антисекреторную активность. Укажите их показания к применению.
6. Что такое «протоновый насос»? Его значение в желудке.
7. Особенности действия и применения антацидных средств. Классификация.
8. Какие рекомендации вы дадите при применении *альмагеля*?
9. Гастроцитопротекторное действие ЛС висмута.
10. С помощью каких ЛС проводится противомикробная терапия при язвенной болезни желудка?
11. Какие ЛС вызывают «синдром отмены»?
12. Что такое *мизопростол*?

Тесты для закрепления

1. Что характерно для действия горечей?

а) Повышают аппетит в результате прямого действия на центр голода б) Стимулируют центр голода рефлекторно в) Усиливают секрецию желудочного сока в ответ на поступление пищи

2. Какие вещества понижают секрецию желез желудка?

а) Антацидные средства б) Ингибиторы H^+K^+АТФазы
в) М – холиноблокаторы г) ЛС простагландинов
д) Блокаторы H_2 – гистаминовых рецепторов

3. Что характерно для омепразола?

а) Выраженно снижает секрецию желез желудка б) Избирательно действует на париетальные клетки желудка в) Блокирует гистаминовые рецепторы г) Ингибирует протоновый насос д) Назначается внутрь е) Применяется при гипоацидном гастрите

4. Принцип действия антацидных средств:

а) Нейтрализуют соляную кислоту в просвете желудка б) Уменьшают секрецию хлористоводородной кислоты в) Блокируют гистаминовые рецепторы

5. Какие ЛС оказывают гастропротекторное действие?

а) Гистамин б) Де-нол в) Сукральфат в) Плантаглюцид г) Абомин

6. Укажите лекарственные средства, применяемые при ЯБЖ

а) Пепсин б) Лансопразол в) Кларитромицин г) Плантаглюцид д) Де-нол

7. Укажите ЛС, применяемые при гипоацидном гастрите:

а) Ранитидин б) Омез в) Сок подорожника г) Ацидин-пепсин

8. Какое антацидное средство может оказывать резорбтивное действие?

а) Алюминия гидроокись б) Натрия гидрокарбонат в) Алюминия фосфат

Правильные ответы:

1 – б,в;
2 – б,в,д;
3 – а,г,д;
4 – а;
5 – б,в;
6 – б,в,д;
7 – в,г;
8 – б.

Средства, применяемые при нарушении секреторной функции поджелудочной железы (панкреатитах)

Ферментные ЛС		***Антиферментные ЛС***
панкреатин в чистом виде:	*панкреатин + желчь + гемицеллюлоза*:	Апротинин Овомин
Панкреатин	«Дигестал»	
Креон	«Фестал»	
Панкреал	«Ферестал»	
Мезим-форте	«Панзинорм-форте»	
Панкреазим	«Сетсал»	
	«Энзистал».	

Заболевания поджелудочной железы (панкреатиты) связаны с нарушением образования панкреатического сока и его оттока, а также с

изменением активности ферментов (липазы, амилазы, мальтозы, трипсина и др.)

При хроническом панкреатите снижается секреция сока, нарушается пищеварение из-за дефицита ферментов. В этом случае используют средства заместительной терапии (ферментные ЛС), способствующие пищеварению. Они делятся на две группы: 1 – содержащие *панкреатин в чистом виде:* Панкреатин, Креон, Панкреал, Мезим-форте, Панкреазим. Их выпускают в таблетках с кишечнорастворимыми оболочками. Принимают таблетки целиком во время или после еды.

2 – содержащие *панкреатин в сочетании с компонентами желчи и гемицеллюлозой*: «Дигестал», «Фестал», «Ферестал», «Панзинорм-форте», «Сетсал», «Энзистал». Они стимулируют секрецию, а желчные кислоты усиливают моторику кишечника и желчного пузыря.

При остром панкреатите возникает воспаление ткани поджелудочной железы и нарушается отток секрета. Желчь, проникая в панкреатический проток, активизирует протеолитические ферменты поджелудочного сока и происходит «самопереваривание» (аутолиз) железы. Возникает некроз, что сопровождается сильной болью и геморрагиями.

Лекарственная помощь в данном случае должна быть направлена на инактивацию протеолитических ферментов и подавлении секреции поджелудочной железы. Для *инактивации ферментов* используют группу антиферментных ЛС, которые получают из различных тканей животных – Апротинин (контрикал, гордокс), Овомин. Они образуют с ферментами комплексы. Вводят их в вену капельно. Основными побочными эффектами являются аллергические реакции.

Для *подавления секреции* чаще всего используют М-холиноблокаторы (атропин и др.), H_2-блокаторы гистаминовых рецепторов (ранитидин и др.). Для *купирования боли* вводят анальгетики (промедол, баралгин, анальгин и др.), спазмолитики миотропного действия (папаверин, но-шпа).

Средства, влияющие на процессы желчеобразования и желчевыделения

Холеретики		*Холекинетики*	*Холеспаз-молитики*	*Гепатопротек-торы*
Истинные	*Синтетические*	Фламин	Холагол	Силибинин
Аллохол	Оксафенамид	Холосас	Магния сульфат	Силимарин
Холензим	Гимекромон	Танацехол		Адеметионин
Лиобил		Хофитол		Орнитина аспартат
К-та дегидрохолевая		Фебихол		Лейцин
		Берберина бисульфат		Тавамин
		Лив-52		Урсосан
		Олиметин		Эссенциале

Желчь, которая образуется в печени, играет важную роль в процессах пищеварения и всасывания жиров из кишечника. Желчь содержит желчные кислоты, которые эмульгируют в кишечнике жиры и способствуют их всасыванию, так же, как и жирорастворимые витамины. Недостаток желчи может быть связан с нарушением ее образования в клетках печени или с затруднением выхода в двенадцатиперстную кишку из желчных протоков. Часто при заболеваниях печени и желчного пузыря возникает необходимость в назначении желчегонных средств. Они делятся на две группы:

1 - Средства, стимулирующие образование желчи (*холеретики*) – от греч. chole – желчь, rheo – теку;

2 - Средства, усиливающие выделение желчи *(холекинетики*) – от греч. chole – желчь, kineo – двигать.

Среди ЛС, стимулирующих образование желчи гепатоцитами, выделяют истинные и синтетические.

Истинные холеретики содержат желчь и желчные кислоты.

Кислота дегидрохолевая стимулирует синтез первичных желчных кислот в печени и повышает секрецию желчи. Увеличивает диурез, обладает слабительным действием. Применяют при холангитах, хронических гепатитах, холециститах. Противопоказана при остром гепатите, закупорке желчных путей.

Из ЛС, содержащих желчь, применяются следующие: таблетки «Лиобил», «Аллохол», «Холензим». Применяют после еды при хронических холециститах, холангитах, гепатитах, запорах.

Синтетическими холеретиками являются таблетки Оксафенамида, Гимекромона (одестона). ЛС усиливают образование и выделение желчи, снимают спазм гладких мышц желчевыводящих путей, снижают уровень холестерина в крови, обладают противовоспалительным действием. Применяют по тем же показаниям.

К *желчегонным* растительным средствам относятся цветки бессмертника песчаного и таблетки Фламин, плоды шиповника и сироп Холосас, корень барбариса и таблетки Берберина бисульфата, цветки пижмы и таблетки Танацехол, трава артишока и препарат Хофитол, трава чистотела, корень одуванчика. кукурузные рыльца и др, а также комбинированные ЛС «Олиметин», «Лив-52», «Холагогум» и др. Они обладают желчегонным, мочегонным, спазмолитическим, противовоспалительным действием.

К средствам, *способствующим выделению желчи (холеспазмолитики)* относятся М-холиноблокаторы, ЛС «Холагол», спазмолитики миотропного действия – магния сульфат (его вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку).

Гепатопротекторы

Это ЛС, оказывающие защитное действие на печень, улучшающие ее функции. Они предохраняют печень от вредных воздействий, улучшают в ней

обмен белка и фосфолипидов, усиливают обезвреживающую функцию печени. Применяют гепатопротекторы при острых и хронических гепатитах, циррозе и дистрофии печени различного генеза.

Силибинин, Силимарин (карсил, силибор, легалон, лепротек, силиверин) – ЛС расторопши пятнистой. Содержат сумму флавоноидов из семян расторопши. Обладают антитоксическими, антиоксидантными свойствами, ускоряют регенерацию клеток печени. Нежелательных побочных эффектов не вызывают.

Адеметионин (гептрал) оказывает гепатопротективное, антиоксидантное и антидепрессивное действие. Является донором метильных групп, стимулирует синтез белка.

На синтез белка влияют средства, содержащие аминокислоты: Лейцин, Тавамин, Метионин, Орнитина аспартат (гепатил, гепа-мерц, гептор).

Эссенциале Н, Эссенцикапс, Эссенсил – ЛС, содержащие *эссенциальные фосфолипиды*, которые являются основными элементами в структуре клеточной мембраны гепатоцитов печени. Т.о. они восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени.

Кислота урсодезоксихолевая (урсосан) гепатопротекторное, желчегонное, иммуномодулирующее средство. Стабилизирует мембрану гепатоцитов. Снижает синтез холестерина в печени и его всасывание в кишечнике. Возможны диарея, аллергические реакции.

Средства, регулирующие моторную функцию желудочно - кишечного тракта

Слабительные средства

Осмотические (проносные)	*Вызывающие раздражение*		*Увеличивающие объем кишечника*	*Способствующие размягчению каловых масс*
	Растительные	*Синтетические*		
Натрия сульфат	Рамнил	Фенолфталеин	Морская капуста	Глицерол
Магния сульфат	Мусинум	Изафенин	Ламинарид	Масло вазелиновое
	Сенадексин	Натрия пикосульфат	Лактулоза	Макрогол
	Пурсеннид	Бисакодил		
	Глаксенна			
	Сенаде			
	Регулакс			
	Кафиол			
	Масло касторовое			

Антидиарейные	*Рвотные*	*Противорвотные*
Лоперамид	Апоморфин	Хлорпромазин
Бифидумбактерин	Корень ипекакуаны	Метоклопрамид

Бификол	Трава термопсиса	Домперидон
Лактобактерин		Мозаприд
Линекс		Цизаприд

Слабительные средства

Слабительные средства вызывают ускорение продвижения содержимого кишечника и способствуют наступлению дефекации. Их применяют при запорах, геморрое, отравлениях, атонии кишечника.

По механизму действия выделяется несколько групп слабительных средств.

1. Осмотические («проносные») – солевые слабительные натрия сульфат и магния сульфат. Они действуют на протяжении всего кишечника, увеличивают объем кишечного содержимого, оказывают осмотический эффект из-за плохой всасываемости ионов в желудочно-кишечном тракте и вызывают задержку жидкости в просвете кишечника. Это способствует раздражению рецепторов и стимулирует перистальтику. ЛС применяют внутрь в большом количестве (15-20г на прием) в виде гипертонических растворов объемом 200-500мл. Послабляющее действие наступает через 4-6 часов. Применяют при острых отравлениях.

2. Вызывающие химическое раздражение слизистой оболочки кишечника – средства растительного происхождения и синтетические. Из растительных ЛС широко используются растения, содержащие антрагликозиды: *кора крушины, плоды жостера слабительного, листья и плоды сенны*, из которых получают ЛС: таблетки Рамнил, Мусинум, Сенадексин, Пурсеннид, Глаксенна, Сенаде и др., фруктовые кубики «Регулакс», «Кафиол» и ряд других комбинированных ЛС. Эти средства усиливают моторику кишечника за счет антрахинонов, которые раздражают хеморецепторы слизистой оболочки толстого кишечника. Эффект наступает через 6-8 часов. Применяют при запорах, геморрое. Противопоказаны при беременности.

Масло касторовое получают из семян клещевины. Оказывает слабительное действие на протяжении всего кишечника. Расщепляется в двенадцатиперстной кишке кишечнике до глицерина и рициноловой кислоты, которая является сильным и специфическим раздражителем рецепторов кишечника. Задерживается всасывание воды и электролитов, а глицерин размягчает каловые массы. Эффект наступает через 2-6 часов. Применяют при острых запорах. Противопоказано применение касторового масла при отравлении жирорастворимыми соединениями: фосфором, бензолом и др. Рефлекторно усиливает сокращения матки, поэтому противопоказано при беременности.

Синтетические ЛС: Фенолфталеин (пурген), Изафенин, Бисакодил (дульколакс), Натрия пикосульфат (гутталакс, пиколакс). Оказывают слабительное действие, раздражая чувствительные нервные окончания кишечной стенки. Применяют при хронических запорах. При длительном применении слабительных средств развивается привыкание.

3.*Увеличивающие объем кишечного содержимого* – Морская капуста (ламинария), гранулы Ламинарид, Лактулоза (дюфалак). Слабительное

действие связано со способностью этих ЛС сильно набухать и, увеличиваясь в объеме, вызывать раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника. Применяют при хронических атонических запорах.

4.Способствующие размягчению каловых масс – Глицерол, масло вазелиновое, масло миндальное и другие растительные жирные масла, Макрогол (форлакс, фортранс). Они способствуют дефекации, вызывая размягчение каловых масс и смазывают стенки кишечника, что облегчает эвакуацию кала. Длительное применение этих веществ может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов А и D и нарушению пищеварения.

По силе действия слабительные ЛС можно разделить на три группы:

1. *Послабляющие*. Способствуют акту дефекации, но не влияют на характер кала и частоту стула (вазелиновое масло, миндальное масло, кафиол, препараты морской капусты).

2. *Слабительные*. Способны разжижать стул, делать его жидким, или кашицеобразным и частым (изафенин, касторовое масло, прпараты сенны, крушины).

3. *Проносные.* Вызывают понос с бурной перистальтикой и жидким стулом (сульфат натрия, сульфат магния).

Нежелательные побочные эффекты слабительных средств состоят в возникновении тахикардии, гипокалиемии, остеопороза, гиповитаминозов при длительном применении. Они связаны с избыточным выведением и нарушением обмена ряда веществ.

Антидиарейные средства

Понос (диарея) является симптомом многочисленных заболеваний и интоксикаций. Для симптоматического лечения диареи используют различные средства, уменьшающие перистальтику кишечника, повышающие тонус сфинктеров.

Лоперамид (имодиум, лопедиум) связывается с опиатными рецепторами кишечной стенки и тормозит высвобождение ацетилхолина и простагландинов, понижает моторику кишечника. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. Побочное действие наблюдается лишь при длительном применении: головная боль, сухость во рту, аллергические реакции.

Для лечения диареи используют *пробиотики* (высушенные микробные массы) – Бифидумбактерин, Лактобактерин, Колибактерин, Биофлор, Бактисубтил, Линекс и др. ЛС регулируют равновесие кишечной микрофлоры и способствуют восстановлению функций желудочно-кишечного тракта.

При упорных поносах достаточно эффективны ЛС растительного происхождения, содержащие дубильные вещества: *трава зверобоя, ольховые «шишки», плоды черемухи* и др. Используются также адсорбирующие средства (уголь активированный) и др.

Рвотные и противорвотные средства

Причинами появления тошноты и рвоты могут быть вестибулярные нарушения, мигрень, беременность, применение ряда ЛС и многие другие. Рвотный рефлекс появляется при стимуляции рвотного центра, который расположен в продолговатом мозге. Активность рвотного центра регулируется хеморецепторной триггерной (пусковой) зоной. В триггерной зоне высокая плотность дофаминовых рецепторов, поэтому агонисты дофаминовых рецепторов обладают рвотным действием, антагонисты напротив купируют рвоту.

Апоморфина гидрохлорид стимулирует дофаминовые рецепторы пусковой зоны рвотного центра.

ЛС термопсиса, ипекакуаны, сульфата меди возбуждают рвотный центр рефлекторно через рецепторы желудка.

Рвотные средства применяются ограниченно, иногда при отравлениях и в лечении алкоголизма. Противопоказаны эти средства при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниях легких с возможным легочным кровотечением, тяжелых заболеваниях сердца.

Значительно шире применяются противорвотные ЛС. Их используют при длительной неукротимой рвоте различного происхождения, когда теряется большое количество жидкости, электролитов и происходит обезвоживание организма.

При морской и воздушной болезни рвота связана с чрезмерным возбуждением вестибулярного аппарата, откуда импульсы поступают к рвотному центру. В этом случае эффективны М-холиноблокаторы центрального действия: содержащие скополамин или скополаминоподобные средства: Локомотив, Авиамарин. Их назначают за 30-60 мин. до начала пути.

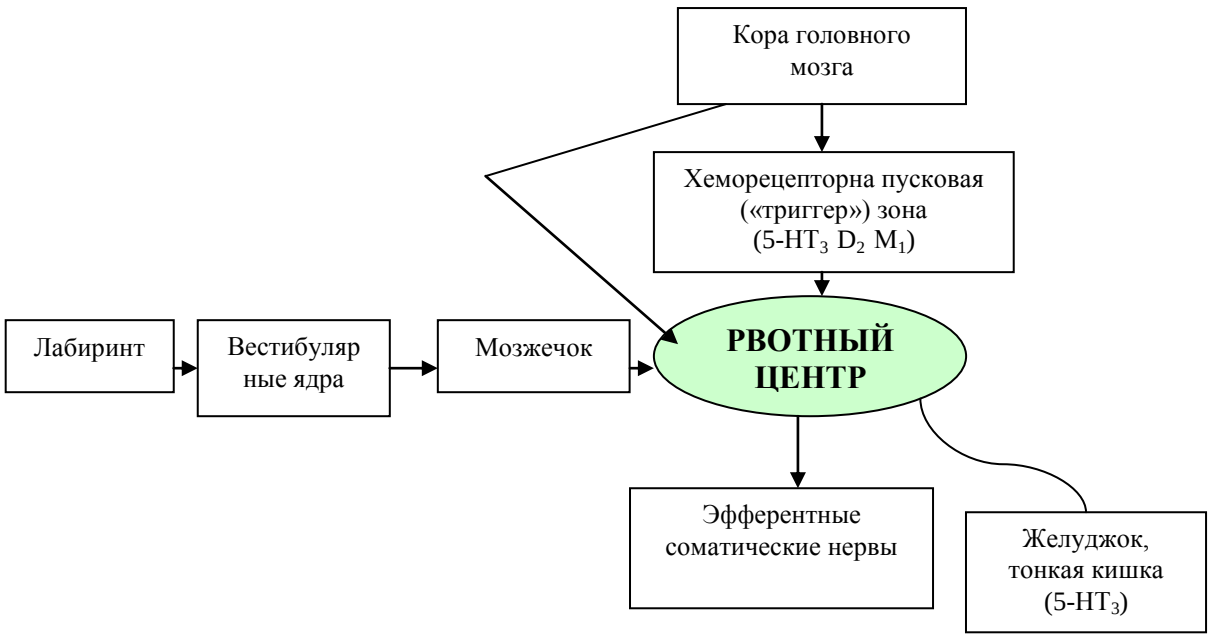


Рис.26 Некоторые медиаторные системы, принимающие участие в регуляции активности рвотного центра

Назначают кроме того антагонисты Н1-гистаминовых рецепторов, проникающие через ГЭБ (димедрол, дипразин), которые обладают седативным и холиноблокирующим действием.

Выраженной противорвотной активностью обладают *нейролептики*, производные фенотиазина – аминазин, этаперазин, трифтазин и др. Они эффективны при рвоте нейрогенного характера, связанной с триггерной зоной. При морской болезни они не используются.

Эффективным противорвотным средством является Метоклопрамид (церукал, реглан). Его центральное действие связано с угнетением дофаминовых рецепторов пусковой зоны рвотного центра. Метоклопрамид является также *прокинетиком.* Под его влиянием повышается тонус и перистальтика желудка, кишечника, ускоряется их опорожнение. ЛС применяют при рвоте, связанной с раздражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, дискинезиях желчных путей, нарушении моторики пищеварительного канала. Нежелательные побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, сонливость, шум в ушах.

Такие побочные эффекты отсутствуют у селективных ЛС, таких, как Домперидон (мотилиум, мотилак), Цизаприд (координакс), Мозаприд (мозакс). Они не проникают через гематоэнцефалический барьер, не вызывают явления паркинсонизма. ЛС селективно блокируют периферические дофаминовые рецепторы, нормализуют перистальтику на всем протяжении желудочно-кишечного тракта.

При рвоте, обусловленной цитостатической и радиотерапией, эффективны Ондасетрон (латран), Трописетрон (навобан), Гранисетрон (китрил). Это селективные ингибиторы периферических и центральных серотониновых 5-НТ3-рецепторов. Кроме того, их применяют для устранения послеоперационной рвоты и тошноты. Возможна головная боль, кожная сыпь, гипотензия.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
«Festalum» **Pancreatinum**	Офиц. табл. (драже) Табл. 0.5	По 1табл.(драже) 3-4 раза в сутки во время еды (не разжевывая) По 1-2 табл. 3-6 раз в сутки до еды
Aprotininum (Contrycalum)	Флак.(амп.) по 10000ЕД; 20000ЕД	В вену капельно
«Allocholum»	Офиц. табл.	По 1-2 табл. 3-4 раза в сутки после еды

Acidum ursodeoxycholicum (Ursosan)	Капс. (табл.) 0,1; 0,15; 0,25	По 2-5 капс.(табл.) перед сном не разжевывая
Tanacecholum	Табл. 0,05	По 2 табл. 3-4 раза в сутки после еды
Cholagolum	Флак. 10 мл	По 5-10 кап. 3 раза в сутки на сахаре до еды
Silibininum (Carsilum, Legalonum)	Табл.(драже,капс.) 0,035;0,07;0,14 Флак. 100 мл и 200 мл	По 1-2 табл.(драже,капс.) 2-3 раза в сутки после еды По 3-4 мерные ложки 3 раза в сутки после еды
Essenciale	Офиц. капс Амп. 5 и 10 мл	По 2 капс. 2-3 раза в сутки во время еды В вену капельно по 10-20 мл на р-ре глюкозы
Magnesii sulfas	Порошок	По 20-30 г натощак (запить 1-2 стак. воды)
Rhamnilum	Табл. 0,05	По 2-4 табл. на ночь
«Senadexinum»	Офиц. табл.	По 1-2 табл. на ночь
Oleum Ricini	Капс. 1,0 Флак. 30 мл	По 15-30 капс. на прием По 1-2 стол. ложки на прием
Bisacodylum	Табл.(драже) 0,005 Свечи 0,01	По 1-2 табл.(драже) на ночь По 1-2 свече в прямую кишку на ночь
Loperamidum (Imodium)	Капс.(табл.) 0,002 Флак.0,2% р-р – 10 мл,15 мл,20 мл	По 1 капс. до 6 раз в сутки
Metoclopramidum (Cerucalum)	Табл. (капс.) 0,005; 0,01 Свечи 0,01; 0,02 Амп. 0,1% р-р – 1мл,2мл,5мл,10 мл	По 1 табл.(капс.) 3-4 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 2 раза в сутки В мышцу (в вену) по 2 мл 1-3 раза в сутки

Контрольные вопросы

1. Какова фармакодинамика средств, используемых для лечения острого и хронического панкреатита?
2. Что такое холеретики и холекинетики? Их назначение при заболеваниях печени, желчевыводящих путей.
3. В чем особенности ЛС *мезим* и *фестал*?
4. Показания к применению гепатопротекторов. Особенности действия.
5. Классификация и фармакодинамика слабительных средств.
6. Противорвотное действие ЛС разных фармакологических групп, их назначение.
7. Механизм противодиарейного действия лоперамида, пробиотиков. Их лекарственные формы.
8. Что характерно для ондасетрона?
9. Каковы особенности приема магния сульфата в качестве желчегонного и слабительного средства?

Тесты для закрепления

1. Какие противорвотные средства применяются при укачивании?
а) Скополамин б) Этаперазин в) Метоклопрамид г) Ондасетрон
д) Локомотив

2. Желчегонные средства, способствующие образованию желчи:
а) Холосас б) Атропин в) Холензим г) Карсил д) Аллохол

3. Что характерно для адеметионина?
а) Обладает гепатопротекторной активностью
б) Обладает гастропротекторной активностью
в) Обладает желчегонной активностью
г) Способствукт синтезу белка

4. Отметить противорвотные средства:
а) Атропин б) Этаперазин в) Церукал г) Холосас

5. Прокинетическое действие оказывают:
а) Но-шпа б) Мотилиум в) Атропин г) Хологол д) Метоклопрамид

6. С какой целью применяют панкреатин?
а) Для стимуляции секреции поджелудочной железы
б) В качестве средства заместительной терапии при хроническом панкреатите
в) Для лечения острого панкреатита

7. Какие слабительные средства оказывают влияние на толстый кишечник?

а) Магния сульфат б) Изафенин в) ЛС ревеня
г) Сенадексин д) Масло касторовое

8. Какие вещества применяют при атонии кишечника?
а) М-холиноблокаторы б) М-холиномиметики в) Спазмолитики миотропного действия

Правильные ответы:
1 – а,д;
2 – а,д;
3 – а,г;
4 – б,в;
5 – б,д;
6 – б;
7 – в,г;
8 – б.

3.4.6 Лекарственные средства, влияющие на миометрий (маточные средства)

Миометрий – мышечный слой стенки матки, обеспечивающий ее ритмические и тонические сокращения. Деятельность миометрия регулируется нервной и гуморальной системами организма.

Токомиметические	***Утеротонические***	***Токолитические***
Окситоцин	Эрготамин	Сальбутамол
Питуитрин	Эргометрин	Партусистен
Гифотоцин	Эрготал	Гинипрал
Динопрост	Котарнина хлорид	Прогестерон
Динопростон	Пастушья сумка	Дротаверин
Масло касторовое	Крапива	Магния сульфат

Средства, усиливающие ритмические сокращения миометрия (токомиметические средства – от греч. tocos – рождение**)**

Эти ЛС стимулируют сократительную активность мускулатуры матки и применяются для стимуляции родов при слабой родовой деятельности.

Гормональные лекарственные средства

Окситоцин – гормон задней доли гипофиза, вызывает сильные сокращения особенно беременной матки. ЛС повышает проницаемость мембран клеток миометрия для ионов калия, тем самым снижая потенциал действия и повышая возбудимость. Вводят в вену капельно или в мышцу. Используется для стимуляции родов при полном раскрытии шейки матки, для остановки маточных послеродовых кровотечений, для субинволюции матки после родов. При быстром введении больших доз (до 5 ЕД) возможны осложнения: гипоксия плода и разрыв матки вследствие сильных и продолжительных сокращений миометрия.

Питуитрин – ЛС гормонов задней доли гипофиза, содержащее окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон). Вазопрессин способен повышать артериальное давление. ЛС применяется аналогично окситоцину.

Гифотоцин в отличие от питуитрина содержит меньше вазопрессина (см. «Гормональные ЛС»).

Родостимулирующие ЛС противопоказаны при несоответствии размеров таза и плода, наличии рубцов на матке, неправильном положении плода.

Лекарственные средства простагландинов

ЛС простагландинов оказывают непосредственное стимулирующее влияние на миометрий и вызывают ритмичные сокращения беременной матки наряду с расширением шейки матки. Повышение сократительной способности матки происходит в любые сроки беременности, что позволяет использовать их для прерывания беременности по медицинским показаниям в поздние сроки (с 13 по 25 неделю), а также для стимуляции родов.

Используют ЛС простагландина F – Дипопрост (энзапрост, простин) и простагландина Е – Динопростон (простин Е). Вводят в вену, в матку или во влагалище.

Нежелательные побочные эффекты: аритмия, гипертензия, аллергические реакции, кровотечения, головная боль, недержание мочи, диспепсические явления и др.

Противопоказаны при бронхиальной астме, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек и печени.

Для стимуляции родов используется также касторовое масло (внутрь по 40-50 г).

Средства, усиливающие тонические сокращения миометрия (утеротонические средства)

Эти ЛС повышают тонус миометрия, вызывают спазм, при этом происходит сжатие сосудов и остановка маточных кровотечений. Их применяют при атонии матки, кровотечениях, для субинволюции матки в послеродовом периоде.

Лекарственные средства растительного происхождения – алкалоиды спорыньи («маточных рожков»): Эрготамина гидротартрат, Эргометрина малеат, Эрготал (смесь фосфатов алкалоидов спорыньи). Кровоостанавливающее действие этих средств связано главным образом со сжатием стенок сосудов при сокращении мускулатуры матки. Назначают внутрь, в вену.

Противопоказаны при беременности и во время родов.

Для остановки маточных кровотечений используют также растительные ЛС, содержащие витамин К: *трава и жидкий экстракт пастушьей сумки, трава и жидкий экстракт водяного перца, кора и жидкий экстракт калины, листья и жидкий экстракт крапивы* и др. Эти средства также повышают тонус матки.

Синтетическое лекарственное средство – Котарнина хлорид (стиптицин). Оказывает тонизирующее влияние на мускулатуру внутренних

органов, особенно матки. Применяют при кровотечениях внутрь и парентерально.

Средства, расслабляющие мускулатуру матки (токолитические средства)

Эти ЛС уменьшают сократительную способность миометрия, снижают его тонус и применяются при невынашивании беременности, угрозе выкидыша.

С этой целью используют различные ЛС нейротропного и миотропного действия.

Партусистен (фенотерол), Сальбутамол (вентолин), Гинипрал (гексапреналин) – β-адреномиметики. Назначают внутрь, парентерально, ректально. Могут вызвать тахикардию, гипергликемию.

При угрозе выкидыша и преждевременных родов назначают также лекарственные средства *гестагенных гормонов* (оксипрогестерона капронат, аллилэстренол и др.) (см..«Гормональные ЛС»), *спазмолитики миотропного действия* - магния сульфат (парентерально), но-шпу, папаверин, дибазол и др., *антагонисты кальция* (верапамил и др.), а также вспомогательные средства - *седативные лекарственные средства, витамины С* и *Е.*

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Dinoprostum (Enzaprost, Prostinum) F) (Б)	Амп. 0,05% и 0,1% р-р – 1мл	В вену капельно с 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида
Ergotamini hydrotartras(А)	Драже 0,001 Амп. 0,05% р-р –1 мл	По 1табл. 1-3 раза в сутки Под кожу, в мышцу, в вену медленно
Ergotalum (Б)	Табл. 0,001 Амп.0,05% р-р –1 мл	По1табл. 1-3раза в сутки Под кожу, в мышцу по 0,5-1мл
Cotarnini chloridum (Stypticinum)(Б)	Табл. 0,05	По 1табл. 2-3 раза в сутки
Extr.Bursae pastoris fluidum	Флак. 25 мл	По 20-25 кап. 2-3 раза в сутки
Partusistenum (Fenoterolum) (Б)	Табл. 0,005	По 1 табл. 3раза в сутки
Salbutamolum (Ventolinum) (Б)	Табл. 0,002, 0,004	По 1-2 табл. 3 раза в сутки
Magnesii sulfas	Амп. 25% р-р – 5мл	В мышцу

	и 10 мл	В вену медленно

Контрольные вопросы

1. Какие средства применяют для стимуляции родовой деятельности?
2. Чем питуитрин отличается от окситоцина?
3. В каких случаях показано применение веществ, повышающих тонус миометрия?
4. Какие средства могут использоваться для остановки маточных кровотечений?
5. С какой целью применяются ЛС простагландинов?
6. Объясните фармакодинамику токолитиков и назовите ЛС.

Тесты для закрепления

1. Матка более чувствительна:

а) В ранние сроки беременности б) В период перед родами
в) Во время родов г) В раннем послеродовом периоде

2. Динопрост и динопростон:

а) Являются гормонами задней доли гипофиза
б) Являются лекарственными средствами простагландинов
в) Усиливают сократительную активность матки независимо от срока беременности
г) Способствуют секреции молока у кормящих матерей

3. ЛС алкалоидов спорыньи применяют:

а) Для вызывания и стимуляции родов
б) Для остановки маточных кровотечений
в) Для ускорения инволюции матки в послеродовый период

4. Указать токолитические средства:

а) Фенотерол б) Окситоцин в) Эрготал г) Партусистен

5. Что характерно для окситоцина?

а) Оказывает токолитическое действие
б) Повышает амплитуду и частоту сокращений миометрия
в) В большой дозе повышает тонус миометрия
г) Эффективен при приеме внутрь

Правильные ответы:

1 – б,г;
2 – б,в;
3 – б,в;
4 – а,г;
5 – б,в.

Глава 3.5 Лекарственные средства, регулирующие процессы обмена веществ

В обмене веществ организма участвует ряд эндогенных и экзогенных факторов (гормоны, ферменты, витамины и др.), при недостатке которых возникают различные патологические состояния.

3.5.1 Гормональные ЛС

Гормоны – это биологически активные вещества, регулирующие процессы обмена веществ в организме, функциональное состояние систем и органов. Гормоны выделяются непосредственно в кровь эндокринными железами или железами внутренней секреции, к числу которых относятся: гипофиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, надпочечники, поджелудочная, половые железы.

Железам внутренней секреции принадлежит первостепенная роль в процессах дифференциации клеток и тканей, воспроизводстве, росте, созревании организма и его старении.

Лекарственные средства, содержащие гормоны, или их синтетические заменители применяются как средства заместительной терапии при гипофункции эндокринных желез. При избыточной функции (гиперфункции) эндокринной железы применяют антагонисты гормонов. Ряд гормональных ЛС используется в качестве симптоматических и патогенетических средств для лечения заболеваний, не связанных с недостатком гормонов. Их получают из тканей животных или синтетическим путем.

Лекарственные средства гормонов гипофиза

Гипофиз состоит из трех долей: передней, средней и задней. Вырабатывает ряд пептидных гормонов.

Гормональные средства передней доли гипофиза	***Гормональные средства задней доли гипофиза***
Соматропин	Окситоцин Десмопрессин
Генотропин	Дезаминокситоцин
Гонадотропин хорионический	Питуитрин
Гонадотропин менопаузный	Гифотоцин
Кортикотропин	

Передняя доля гипофиза выделяет:

-соматотропный гормон (гормон роста);

-тиреотропный гормон, регулирующий функции щитовидной железы;

-гонадотропные (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий и лактотропный) гормоны, регулирующие деятельность половых желез;

-адренокортикотропный гормон, регулирующий функцию коры надпочечников.

Соматотропный гормон (СТГ) стимулирует рост организма, что имеет важное значение в детском и подростковом возрасте. При недостаточной продукции этого гормона рост и физическое развитие ребенка задерживается, и он остается на всю жизнь человеком карликового роста. При избыточной продукции гормона роста у детей отличается чрезмерный рост, достигающий 240-250см (гигантизм). У взрослых, когда рост тела уже прекращается, наступает увеличение отдельных частей тела: кистей, стоп, носа, языка и др. Такое заболевание называется *акромегалией.*

Тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует продукцию гормонов щитовидной железы.

Гонадотропный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) стимулирует у женщин созревание фолликулов в яичниках, синтез эстрогенов, а у мужчин – созревание сперматозоидов (сперматогенез).

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) стимулирует у женщин дальнейший рост фолликулов, секрецию эстрагенов, овуляцию, образование желтого тела, у мужчин – синтез и секрецию тестостерона.

Лактотропный гормон (пролактин, ЛТГ) стимулирует дальнейшее развитие желтого тела, синтез и секрецию прогестерона, развитие и секрецию молочных желез.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) стимулирует продукцию гормонов коры надпочечников – глюкокортикоидов.

Соматотропин оказывает анаболическое действие, положительно влияет на минеральный обмен. В настоящее время чаще применяется его синтетический аналог – Генотропин. Назначают при гипофизарной карликовости. Из побочных эффектов возможны аллергические реакции (сыпь, зуд). Противопоказан при злокачественных новообразованиях.

Первым лекарственным средством, проявляющим свойства ФСГ, был Гонадотропин хорионический. В настоящее время используют его аналоги, полученные методом генной инженерии: Прегнил, Профаза. Применяют при пониженной функции половых желез у мужчин и женщин, бесплодии, нарушениях менструального цикла, связанных с гипофизарной недостаточностью.

Возможны аллергические реакции.

Гонадотропин менопаузный и его аналоги – Хумегон, Пергонал – назначают при привычном невынашивании беременности, угрозе выкидыша, позднем половом развитии, бесплодии.

Противопоказаны при воспалительных заболеваниях и опухолях половой сферы.

Кортикотропин применяют при недостаточной продукции АКТГ, для стимуляции синтеза гормонов коры надпочечников, для профилактики «синдрома отмены» глюкокортикоидов, для предупреждения атрофии коры

надпочечников, а также для подавления воспалительных или аллергических процессов.

Нежелательные побочные эффекты: отеки, повышение артериального давления, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, гипергликемия, бессонница и др.

Бромокриптин (парлодел) стимулирует гипофизарные дофаминовые рецепторы и тормозит секрецию пролактина (ЛТГ). Применяют при нарушении менструального цикла, для подавления послеродовой лактации по показаниям, доброкачественных заболеваниях молочной железы, паркинсонизме.

Задняя доля гипофиза самостоятельно не вырабатывает гормонов, а является депо для двух гормонов гипоталамуса – *окситоцина и вазопрессина.* Окситоцин оказывает избирательное действие на миометрий, вызывая его ритмические сокращения. Особенно чувствителен миометрий к окситоцину в последнем триместре беременности и в течение первых дней после родов. Этот гормон также усиливает лактацию.

Вазопрессин – антидиуретический гормон (АДГ), значительно усиливает обратное всасывание воды, вызывает задержку в организме ионов натрия, калия, хлора, суживает сосуды, повышает артериальное давление, усиливает сокращение гладких мышц кишечника, мочевого пузыря. При гипофункции (недостаточной выработке АДГ) резко возрастает диурез (до 10-20л в сутки), больные испытывают сильную жажду. Такое заболевание называется *несахарный диабет*. При избыточной продукции АДГ усиливается реабсорбция воды и возникает гипертензия.

Окситоцин – синтетический аналог пептидного гормона задней доли гипофиза. Применяется для вызывания и стимулирования родовой деятельности, при гипотонических маточных кровотечениях. Существенного влияния на АД не оказывает. Вводят внутримышечно или внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы.

Дезаминокситоцин – производное окситоцина. Применяется в таблетках для рассасывания в полости рта с той же целью, что и окситоцин.

Питуитрин получают из задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней. Содержит окситоцин и вазопрессин, поэтому способствует повышению АД. Применяют при слабости родовой деятельности, для нормализации инволюции матки в послеродовом и послеабортном периоде, профилактики и остановки гипотонических маточных кровотечений, а также при несахарном диабете и энурезе (ночном недержании мочи).

Гифотоцин (питуитрин М) – экстракт задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней. В основном содержит окситоцин, меньше вазопрессина. Применяется аналогично питуитрину в акушерско-гинекологической практике.

Десмопрессин (адиуретин, минирин, пресинекс) – синтетический аналог вазопрессина. Применяют при несахарном диабете и энурезе перорально и интраназально. Нежелательные эффекты: задержка жидкости, спастичские боли в животе, головная боль, тошнота, рвота.

Лекарственные средства гормонов щитовидной железы

Тиреоидные средства	***Антитиреоидные средства***
Тиреоидин	Мерказолил
Левотироксин	Пропилтиоурацил
Тиреотом Тиреокомб	

Щитовидная железа продуцирует два типа гормонов: йодсодержащие *тироксин* (T_3) и *трийодтиронин* (T_4) и не содержащие йода – тиреокальцитонин или *кальцитонин*. Поглощение иодидов железой, синтез гормонов и их высвобождение в кровь регулируются *тиреотропным гормоном* (ТТГ) передней доли гипофиза. Тироксин и трийодтиронин регулируют основной обмен (белковый, углеводный, липидный, энергетический), усиливают процессы тканевого дыхания. Тироксин можно считать прогормоном, т.к. в клетках он в основном превращается в трийодтиронин, который взаимодействует со специфическими рецепторами.

Кальцитонин регулирует обмен кальция и фосфора, стимулирует поступление кальция в костную ткань.

При гипофункции щитовидной железы и недостаточности йодсодержащих гормонов в детском возрасте развивается *кретинизм,* сопровождающийся умственной и физической отсталостью, у взрослых – *микседема,* проявляющаяся в замедлении обменных процессов, отеках, ожирении, умственном замедлении психических процессов.

При гиперфункции щитовидной железы в кровь поступает много тиреоидных гормонов, усиливаются обменные процессы и развивается *тиреотоксикоз*. Он сопровождается похудением из-за активации обмена веществ, пучеглазием, увеличением размеров щитовидной железы, нарушением сна, раздражительностью.

Тиреоидные лекарственные средства

Для лечения недостаточности щитовидной железы назначают заместительную терапию гормональными лекарственными средствами.

Тиреоидин является порошком высушенной щитовидной железы убойного скота. Содержит два гормона: тироксин и трийодтиронин. Терапевтическое действие развивается медленно. Дозы должны подбираться индивидуально с учетом характера заболевания, степени тяжести, возраста и общего состояния больного. Назначают внутрь при микседеме, кретинизме, ожирении с явлениями гипофункции щитовидной железы.

Левотироксин (L-тироксин, эутирокс) – синтетический левовращающий изомер тироксина. Применяется при гипотиреозах, гиперплазии щитовидной железы, для профилактики рецидивов после оперативного лечения узловых образований щитовидной железы, кретинизме. Назначается утром натощак. Нежелательные побочные эффекты чаще связаны с передозировкой и проявляются тахикардией, тремором, бессонницей, диареей.

Выпускаются комбинированные лекарственные средства, содержащие левотироксин и калия йодид – «Йодтирокс»; левотироксин и лиотиронин

(трийодтиронин) – «Тиреотом», «Новотирал»; левотироксин, лиотиронин и калия йодид – «Тиреокомб».

Противопоказаны при тиреотоксикозе, сахарном диабете, истощении, коронарной недостаточности.

При гипотиреоидизме, связанном с недостаточностью йода в пище (при так называемом простом или *эндемическом зобе*), лечение сводится к добавлению в пищу йодидов. «Антиструмин» содержит по 0,001г калия йодида. Применяют для профилактики эндемического зоба по 1 таблетке 1 раз в неделю; при диффузных формах зоба – по 1-2 таблетки в день 2-3 раза в неделю. С той же целью применяется Йодомарин.

Антитиреоидные лекарственные средства

Для консервативного лечения гипертиреоза используют лекарственные средства, обладающие антитиреоидным действием (тиреостатики).

Тиамазол (мерказолил, тирозол) – синтетическое средство, угнетает синтез тироксина, ускоряет выведение йодидов. Применяется при гиперфункции щитовидной железы (базедова болезнь, узловой зоб), тиреотоксикозах, при подготовке к тиреоидэктомии. Нежелательные эффекты: аллергические реакции в виде сыпи, нарушении вкуса, угнетение кроветворения (лейкопения). Возможен «струмогенный» («зобогенный») эффект из-за повышения продукции тиреотропного гормона передней доли гипофиза. Аналогичным действием обладает Пропилтиоурацил (пропицил).

При неэффективности консервативного лечения тиреотоксикоза применяются радиоактивный йод или хирургическое вмешательство с удалением части щитовидной железы.

Лекарственные средства гормонов паращитовидных желез

Паращитовидные железы продуцируют *паратгормон* (паратиреоидин). Он регулирует обмен кальция и фосфора, является антагонистом тиреокальцитонина: повышает содержание кальция в крови, мобилизуя его из

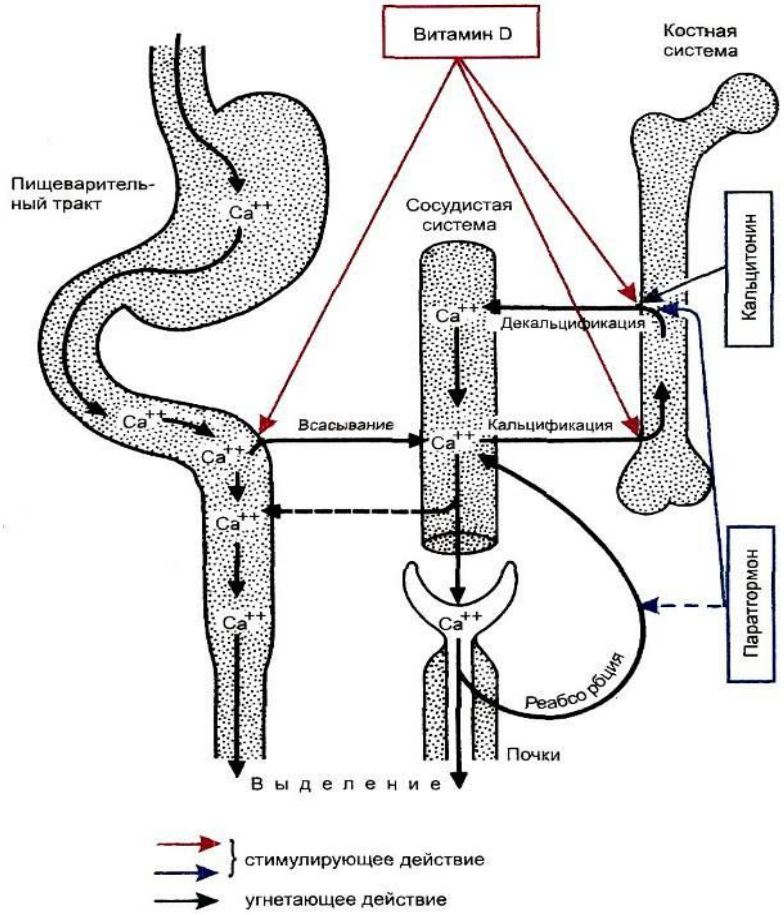


Рис. 27 Основная направленность действия веществ, регулирующих обмен кальция

костей и усиливая всасывание из кишечника, вызывает декальцификацию костей.

При недостатке в организме паратиреоидина (например, после удаления паращитовидных желез) уровень кальция в крови резко падает. Это сопровождается повышением возбудимости ЦНС, появлением *тетанических судорог* и спазмов гладкомышечных органов.

Избыточная продукция паратгормона (например, при опухоли паращитовидной железы) приводит к освобождению кальция из костной ткани, которая разрыхляется и теряет прочность *(остеопороз)*.

При гипофункции желез назначают Паратиреоидин. Он представляет собой вытяжку из паращитовидных желез убойного скота, обладает свойствами естественного гормона. Применяют при гипокальциемии для предупреждения тетании и спазмофилии у детей. Противопоказан при гиперкальциемии. Аналогично применяется Дигидротахистерол (тахистин).

При гиперфункции паращитовидных желез назначают Кальцитонин (кальцитрин). Получают его из щитовидных желез свиней. ЛС Миакальцик является кальцитонином лосося. Применяется при остеопорозе, для ускорения формирования и созревания костной мозоли, при парадонтозе. Противопоказаны при гипокальциемии.

Для укрепления костной ткани применяют также *витамин Д* и *хондропротекторы* (получают из костной и хрящевой ткани животных) (см. «Биогенные стимуляторы»).

Гормональные лекарственные средства поджелудочной железы и пероральные противодиабетические средства

Инсулины

Короткого действия	*Среднего действия*	*Длительного действия*
Инсулрап	Монотард	Ультралонг
Илетин	Б-инсулин	Ультраленте
Моноинсулин	Актрафан	Суперленте
Суинсулин	Инсулонг	Лантус
Инутрал	Инсулин-ленте	
Хоморап	Генсулин	

Синтетические гипогликемические средства

Производные сульфонилмочевины	*Бигуаниды*	*Другого строения*
Карбутамид	Метформин	Репаглинид
Толбутамид	Фенформин	Розиглитазон
Глибенкламид		
Глипизид		
Глимепирид		

Поджелудочная железа является железой внешней и внутренней секреции. β-клетками островков Лангерганса продуцируется инсулин, который регулирует углеводный обмен и обладает выраженным гипогликемическим действием. α-клетками продуцируется антагонист инсулина – глюкагон, проявляющий гипергликемические свойства.

Механизм сахароснижающего действия инсулина достаточно сложен. Он стимулирует образование гликогена в печени из глюкозы, подавляет образование глюкозы из белков и жиров, стимулирует утилизацию глюкозы тканями в результате увеличения проницаемости мембран клеток для глюкозы. Инсулин стимулирует также синтез белков и жирных кислот.

При дефиците инсулина развивается сахарный диабет. Это заболевание проявляется гипергликемией (высокое содержание сахара в крови), глюкозурией (наличие сахара в моче), полиурией (увеличение мочеотделения), полидипсией (жажда).

Количество сахара в крови в норме должно составлять 3,5-5,5 ммоль/л.

Различают сахарный диабет I типа и II типа. Сахарный диабет I типа характеризуется абсолютным дефицитом инсулина. При сахарном диабете II типа наблюдается снижение секреции инсулина и снижается чувствительность к нему тканей.

Для лечения сахарного диабета I типа используют лекарственные средства инсулина. Их получают из поджелудочных желез крупного рогатого скота, свиней и методом генной инженерии. Инсулин, получаемый методом генной инженерии, полностью соответствует аминокислотному составу

инсулина человека. Из ЛС инсулина животного происхождения предпочтителен инсулин, получаемый из поджелудочных желез свиней, т.к. он отличается от человеческого только одной аминокислотой. Современные технологии позволяют получать высокоочищенные инсулины. Выпускают их во флаконах по 5мл, 10мл, в 1мл содержится 100ЕД (за единицу действия принимается интернациональная единица с активностью 0,04082мг кристаллического инсулина). Вводят их с помощью специальных шприцев или шприц-ручек, которые заправляются картриджами с инсулином.

По своим фармакологическим свойствам и длительности действия **лекарственные средства инсулина** подразделяют на три группы:

1. Короткого действия (нейтральные растворимые инсулины). Могут вводиться под кожу, в мышцу, в вену, начало их действия при подкожном введении – 20-30 минут, продолжительность – 6-8 часов. Назначаются за 15-20 минут до еды. Их используют в стационаре для быстрого изменения состояния (например, при гипергликемической коме).

К инсулинам короткого действия относятся: Актрапид НМ, Хоморап, Инсулрап, Инутрал, Моноинсулин, Суинсулин и др.

2. Инсулины средней продолжительности действия являются суспензиями (получают путем добавления к нейтральному растворенному инсулину избытка цинка, белка протамина и др.). Назначаются они под кожу (реже в мышцу), внутривенное введение не допускается. Длительность действия 12-24 часов. К ним относятся инсулины: Протафан НМ, Берлинсулины, Илетин, Монотард, Ленте, Инсулонг, Генсулин и др.

Вызывают аллергические реакции.

3. Длительного действия – суспензии цинкинсулина кристаллического. Длительность действия – 24-36 часов. В экстренных случаях их не применяют. Это ЛС инсулинов: Ультраленте, Ультратард, Суперленте, Лантус и др.

Лекарственные средства инсулина применяют также в небольших дозах при общем истощении, анорексии, фурункулезе, тиреотоксикозе, чрезмерной рвоте беременных, заболеваниях желудка, печени и др.

Нежелательные эффекты: при передозировке инсулина или недостаточном поступлении углеводов с пищей – гипогликемия, сопровождающаяся чувством голода, слабостью, потливостью, онемением губ, языка, головокружением, сердцебиением. При прогрессировании гипогликемии может развиться гипогликемическая кома с потерей сознания, судорогами, вплоть до остановки сердца.

При гипогликемическом состоянии больному необходимо выпить сладкий чай или съесть несколько кусочков сахара, печенье. При гипогликемической коме – в вену ввести 40% раствор глюкозы, в тяжелых случаях – 0,1% раствор адреналина, преднизолон (80-90 мг) или глюкагон.

Часто возникают аллергические реакции местного и общего характера (отек, покраснение кожи, сыпь, зуд, повышение температуры). В этих случаях показано сменить вид инсулина.

Противопоказаниями к применению инсулина являются: гипогликемия, цирроз печени, острый гепатит, панкреатит, пороки сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нефриты.

Для лечения сахарного диабета II типа используются сахароснижающие средства для перорального приема. Их назначают при сахарном диабете легкой и средней тяжести больным в возрасте старше 35 лет.

По химическому строению и механизму гипогликемического действия они делятся на 2 группы: производные сульфонилмочевины и бигуаниды.

Производные сульфонилмочевины стимулируют β-клетки поджелудочной железы и усиливают синтез эндогенного инсулина. При длительном применении развивается резистентность тканей (привыкание), что связано с утратой чувствительности β-клеток к ЛС данной группы, особенно 1-го поколения.

I поколение

Толбутамид (бутамид) применяют 1-3 раза в сутки. Сахароснижающее действие толбутамида наиболее отчетливо в первые 5-7 часов после приема и продолжается до 12 часов.

Карбутамид (букарбан) оказывает несколько более выраженное гипогликемическое действие, чем бутамид, но несколько более токсичен, чаще вызывает кожно-аллергические явления и нарушение кроветворения. Назначают его 1-2 раза в сутки.

II поколение

Глибенкламид (манинил, глюкокар, гилемал) по активности значительно превосходит лекарственные средства I поколения, обладает максимальным аффинитетом к рецепторам на β-клетках. Эффект наступает при значительно меньших дозах. Обладает наиболее выраженными кумулятивными свойствами, быстрой всасываемостью, хорошей переносимостью, малой токсичностью. Применяют 1-2 раза в сутки до еды. Дозы устанавливаются индивидуально.

Глимепирид (амарил) не вызывает истощения β-клеток поджелудочной железы. Применяется 1 раз в сутки. Прием пищи не оказывает значительного влияния на всасывание. Кумуляцией не обладает.

К ЛС II поколения относятся также Глипизид (минидиаб, антидиаб), Гликвидон (глюренорм, реклид), Гликлазид (диабетон).

Нежелательные эффекты: гипогликемия, тошнота, рвота, боль в животе, лейкопения.

Бигуаниды угнетают образование глюкозы, усиливают утилизацию ее тканями, оказывают антигипергликемическое действие. Они также стимулируют распад и снижают содержание жиров, понижают аппетит, уменьшают всасывание глюкозы из желудочно-кишечного тракта, вызывают значительное снижение массы тела у больных диабетом, страдающих ожирением.

Метформин (сиофор, глюкофаж, глюкомет) хорошо всасывается из кишечника. Усиливает утилизацию глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани, тормозит всасывание глюкозы и жиров из кишечника. Наибольший гипогликемический эффект наступает через 4-5 часов, продолжительность действия 12-14 часов. Принимают ЛС до еды, через 2 часа после еды или во время еды. При его применении исключен риск развития гипогликемии, т.к. препарат не стимулирует секрецию инсулина.

Нежелательные эффекты: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, металлический привкус.

Часто назначают совместно с инсулинами, производными сульфонилмочевины. Выпускается комбинированное лекарственное средство – «Глюкоред».

К новым группам пероральных гипогликемических средств относятся производные *бензойной кислоты* (глиниды) – Репаглинид (новонорм) и *тиазолидиндионы* – Розиглитазон (роглит). Репаглинид стимулирует секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Розиглитазон снижает резистентность тканей к инсулину.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Somatotropinum (Genotropinum)	Флак. по 2, 4, 8, 10, 12, 16 ЕД (МЕ) сухого в-ва	Перед введением растворить в 2 мл 0,25% р-ра новокаина В мышцу (под кожу) 2-3 раза в неделю
Gonadotropinum chorionicum (Pregnylum, Profasa) (Б)	Флак. 500, 1000, 1500, 2000, 5000 ЕД (МЕ) сухого вещества	Растворить порошок в растворителе В мышцу (под кожу)
Corticotropinum (Б)	Флак. 10, 20, 30 и 40 ЕД сухого в-ва	Растворить порошок в растворителе В мышцу В вену капельно
Gonadotropinum menopausum (Humegonum, Pergonalum) (Б)	Флак.(амп.) 75, 150 МЕ	Растворить порошок в растворителе В мышцу (под кожу)
Bromocriptinum (Parlodelum) (Б)	Табл. 0,0025, 0,005, 0,01	По ½ - 1табл. 2-3 раза в сутки во время или после еды
Oxytocinum (Б)	Амп. по 1мл (в 1мл 5ЕД)	В мышцу В вену капельно на 5% растворе глюкозы
Pituitrinum (Б)	Амп. по 1мл (в 1мл 5ЕД)	В мышцу В вену капельно на 5% растворе глюкозы

Levothyroxinum (L-Thyroxinum, Euthyroxum) (Б)	Табл. 0,000025, 0,00005, 0,0001	По 1-2 табл. в сутки
Thyreoidinum (Б)	Табл. 0,05, 0,1, 0,2	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки после еды
“Thyeotom” (Б)	Официн. табл.	По 1-2 табл. в сутки натощак
Thiamazolum (Mercazolilum) (Б)	Табл. 0,005	По 1-2 табл. 1-4 раза в сутки после еды
Antistruminum	Официн. табл.	По 1 табл. в неделю
Parathyreoidinum	Амп. по 1 мл	Под кожу В мышцу
Insulin Astrapid HM	Флак. по 10 мл (1мл – 100ЕД)	Под кожу, мышцу 3 раза в сутки
Insulin Monotard	Флак. по 1 мл (1мл – 100ЕД)	Под кожу 1-2 раза в сутки
Insulin Ultratard	Флак. по 1 мл (1мл – 100ЕД)	Под кожу 1-2 раза в сутки
Carbutamidum (Bucarbanum) (Б)	Табл. 0,5	По 1 табл. 1-3 раза в сутки за 1 час до еды
Glibenclamidum (Maninilum) (Б)	Табл. 0,00175; 0,0025; 0,005	По ½ - 1 табл. 1-2 раза в сутки натощак или через 2 часа после еды
Metforminum (Sioforum) (Б)	Табл. 0,25; 0,5; 0,85; 1,0	Внутрь утром натощак

Контрольные вопросы

1. Основное применения соматотропина, его влияние на обмен веществ.
2. Назовите показания к применению ЛС задней доли гипофиза.
3. Почему питуитрин противопоказан при артериальной гипертензии?
4. Фармакологические свойства и применение тиреоидных и антитиреоидных ЛС.
5. Действие паратиреоидина и его аналогов на обмен кальция и фосфора. Применение.
6. Объясните фармакодинамику ЛС инсулина (действие на углеводный обмен, применение, принципы дозировки, классификация, способы введения).
7. Классификация ЛС инсулина.

8. В каких случаях применяют синтетические гипогликемические средства? Их классификация.

9. Помощь при гипогликемической коме.

Тесты для закрепления

1. Соматотропин:

а) Гормон роста б) Обладает катаболическим действием в) Обладает анаболическим действием г) Применяется при акромегалии

д) Применяется при карликовом росте

2.Основные эффекты вазопрессина:

а) Увеличение диуреза б) Уменьшение диуреза в) Сужение кровеносных сосудов г) Расширение кровеносных сосудов

3.Гормоны щитовидной железы:

а) Окситоцин б) Инсулин в) Тироксин г) Гидрокортизон

д) Кальцитонин

4.При гипертиреозе применяют:

а) Мерказолил б) Тиреоидин в) Трийодтиронин г) Дийодтирозин

5.Окситоцин:

а) Гормон задней доли гипофиза б) Увеличивает тонус миометрия

в) Применяется для стимуляции родов г) Снижает тонус миометрия

6.Противодиабетические средства, применяемые внутрь:

а) Актрапид б) Глибенкламид в) Метформин г) Инсулин д) Монотард

7.Механизм гипогликемического действия инсулина:

а) Увеличение захвата глюкозы тканями б) Усиление утилизации глюкозы в клетках в) Угнетение гликонеогенеза г) Уменьшение образования гликогена

8.Побочные эффекты инсулина:

а) Снижение аппетита б) Возможность гипогликемии в) Аллергические реакции

Правильные ответы:

1 – а,в,д;
2 – б,в;
3 – в,д;
4 – а,г;
5 – а,в,г;
6 – б,в;
7 – а,б,в;

8 – б,в.

Гормональные лекарственные средства коры надпочечников

Глюкокортикоиды			***Минералокорти-коиды***
Короткого действия	*Среднего действия*	*Длительного действия*	*ДОКСА*
Кортизон	Преднизолон	Дексаметазон	*Флудрокортизон*
Гидрокортизон	Метилпреднизолон	Триамцинолон	
		Бетаметазон	

Кора надпочечников продуцирует более сорока гормонов, которые называются кортикостероидами. Они делятся на три группы:

1 – глюкокортикоиды, регулирующие в основном углеводный и белковый обмены (кортизон, гидрокортизон);

2 – минералокортикоиды, регулирующие в основном водно-солевой обмен (альдостерон, дезоксикортикостерон);

3 – кортикостероиды с андрогенной и эстрогенной активностью (половые гормоны).

При гипофункции коры надпочечников развивается болезнь Аддисона, которая характеризуется мышечной слабостью, уменьшением массы тела, гиперпигментацией («бронзовая болезнь»), нарушением белкового, углеводного и водно-солевого обменов.

При гиперфункции наступает преждевременное половое созревание или проявляются функции противоположного пола (феминизация и маскулинизация). Стимулятором надпочечников является адренокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ).

Глюкокортикоиды

Обладают широким спектром действия. Активно влияют на углеводный и белковый обмены, несколько меньше на липидный и водно-солевой. Со стороны углеводного обмена это проявляется повышением сахара в крови (иногда и в моче). Они активируют гликонеогенез (образование глюкозы из белков и жиров), снижают утилизацию глюкозы тканями, способствуют накоплению глюкозы в печени. Глюкокортикоиды задерживают синтез белков и ускоряют их распад (катаболический эффект).

Влияние на водно-солевой обмен глюкокортикоидов проявляется в задержке ионов натрия и воды и выведении ионов калия. Они снижают всасывание ионов кальция, вызывают деминерализацию костей и остеопороз, у детей нарушается формирование тканей, рост.

Глюкокортикоиды оказывают *противошоковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное, антитоксическое* действие. Противовоспалительное действие обусловлено угнетением активности фосфолипазы A_2 и стабилизацией мембран клеток, снижением образования

простагландинов и лейкотриенов. Противоаллергический эффект связан со стабилизацией тучных клеток и препятствием их дегрануляции. Кроме того, противоаллергический и антидепрессивный эффекты являются следствием уменьшения миграции Т- и В-лимфоцитов и нарушения их взаимодействия.

Основными показаниями к применению глюкокортикоидов является ревматизм, коллагенозы, ревматоидный артрит, полиартрит, бронхиальная астма, кожные аллергические заболевания (нейродермиты, экзема, дерматит и др.), острый лейкоз, системная красная волчанка, профилактика и лечение шоков различного происхождения. На основании иммунодепрессивного действия глюкокортикоиды используются при трансплантации органов и тканей для подавления реакции отторжения, а также при различных аутоиммунных заболеваниях.

Из *природных глюкокортикоидов* практическое применение нашли кортизон и гидрокортизон. Выпускают Кортизона ацетат, который применяют внутрь и внутримышечно. В вену кортизона ацетат вводить нельзя, т.к. он практически не растворим в воде, и образуется суспензия. Он влияет на углеводный и белковый обмены, слабее – на водно-солевой обмен. Действие после однократного приема внутрь продолжается 6-8 часов, после введения в мышцу – 8-12 часов.

Гидрокортизон. В медицинской практике применяют *гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона сукцинат.* По действию на организм близок к кортизону, но несколько более активен.

Гидрокортизон для приема внутрь применяется редко. Используется главным образом для изготовления гидрокортизоновой мази, входит в состав аэрозолей.

Гидрокортизона ацетат практически нерастворим в воде. Применяется наружно в виде мази при аллергических заболеваниях кожи, в виде суспензии вводится в мышцу, в полость суставов, оказывая при этом сильное противовоспалительное действие без общих побочных эффектов.

В глазной практике при конъюнктивитах, блефаритах, кератитах и других заболеваниях применяют 0,5% глазную мазь.

Гидрокортизона сукцинат выпускают в виде натриевой соли для инъекций. Применяют при острой недостаточности надпочечников при бронхоастматическом статусе, для профилактики и лечения шоков и других острых состояниях.

Получен ряд *синтетических аналогов* природных глюкокортикоидов. Эти соединения более активны, действуют в меньших дозах, слабее влияют на минеральный обмен.

Преднизолон в 3-5 раз активнее кортизона ацетата. В несколько меньшей степени, чем гидрокортизон, задерживает в организме ионы натрия. В связи с этим нежелательные эффекты при его назначении наблюдаются реже, чем у гидрокортизона и кортизона. Эффективен при приеме внутрь в таблетках. Для местного применения выпускают 0,5% преднизолоновая мазь, в глазной практике – 0,3% мазь.

Метилпреднизолон (метипред, медрол) – аналог преднизолона, практически не обладает минералокортикоидной активностью, лучше переносится. Оказывает более продолжительный фармакологический эффект. Назначают внутрь, в острых случаях – в мышцу или в вену, при необходимости в полость суставов, под конъюнктиву.

Дексаметазон и триамцинолон – фторсодержащие производные преднизолона.

Дексаметазон оказывает сильное противовоспалительное действие. В 7 раз активнее преднизолона и в 35 раз активнее кортизона. ЛС хорошо переносится, в терапевтических дозах мало влияет на минеральный обмен и не вызывает задержки натрия и воды в организме. Выпускают в таблетках, инъекциях, глазных каплях.

Триамцинолон (полькортолон) по химическому строению и действию близок к дексаметазону. Переносится хорошо.

По длительности действия глюкокортикоиды различают:

Короткого действия (5-12 часов) – гидрокортизон, кортизон;

Средней продолжительности действия (12-30 часов) – преднизолон, метилпреднизолон;

Длительного действия (36-72 часа) – триамцинолон, бетаметазон, дексаметазон.

Глюкокортикоиды широко используются при различных кожных заболеваниях. Для этой цели выпускаются различные мази, кремы, пасты: Триамцинолон (Синалар, Синафлан, Фторокорт), Флуоцинолон (Флуцинар), Бетаметазон (Целестон), «Тридерм», «Оксикорт», «Лоринден» и др.). Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью. Они плохо всасываются с кожи и практически не оказывают резорбтивного действия. В ЛОР практике и офтальмологии используются глазные и ушные капли «Софрадекс», «Гаразон».

К препаратам глюкокортикоидов, которые плохо всасываются через покровные ткани, относится также Беклометазона дипропионат. Он применяется в виде ингаляций главным образом при бронхиальной астме. Выпускается в виде аэрозолей Бекотид, Беклокорт, Бекломет, Альдецин, Беклоджет и др. Применяются также аэрозоли Будесонида (пульмикорт), Флунисолида (ингакорт), Флутиказона (фликсотид, флоксал). Их назначают для базисной терапии бронхиальной астмы, часто в сочетании с бронходилататорами.

Глюкокортикоиды являются во многих случаях весьма ценными, но далеко небезопасными лекарственными средствами. Длительное их применение часто сопровождается нежелательными, нередко тяжелыми нежелательными побочными эффектами: кортикоидная зависимость, ожирение, гипокалиемия, мышечная слабость, гипертензия, отеки, гипергликемия, остеопороз и патологические переломы костей, нервно-психические нарушения (бессонница, эйфория), ожирение, истончение кожи, задержка роста у детей, катаракта, стероидный диабет, снижение иммунитета и сопротивляемости к инфекциям, угнетение коллагенобразующих

процессов, появление стероидных пептических язв, тератогенный эффект и др.

Применение глюкокортикоидов должно проводиться только при наличии четких показаний и под тщательным контролем врача. При длительном применении гормонов дозы их должны снижаться постепенно, внезапное прекращение опасно, может развиться острая надпочечниковая недостаточность. Целесообразно в конце лечения назначить *кортикотропин* (для профилактики «синдрома отмены»). С учетом циркадного ритма секреции эндогенных кортикостероидов при *непрерывной терапии* максимальную дозу ЛС глюкокортикоидов перорально необходимо принимать утром (или 2/3 суточной дозы утром около 8 часов и 1/3 – днем).

При *кратковременной терапии* глюкокортикоиды в максимальных дозах вводятся однократно или в течение нескольких дней. Синдром отмены при этом не успевает развиться. Используется при шоке, системных аллергических реакциях, астматическом статусе и ряде других неотложных состояниях.

Для снижения нежелательных эффектов иногда используются прерывистые схемы лечения. *Пульс-терапия* – быстрое (в течение 30-60 мин.) внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов (около 1г) 1 раз в день на протяжении 3 суток. С этой целью чаще всего используют метилпреднизолон.

Для уменьшения побочных явлений во время лечения требуется назначение диеты, богатой полноценными белками, калием, кальцием, витаминами, с ограничением поваренной соли.

Противопоказаны глюкокортикоиды при тяжелых формах гипертонической болезни, недостаточности кровообращения, психозах, язвенной болезни желудка, остеопорозе, сахарном диабете, беременности.

Минералокортикоиды

Регулируют водно-солевой обмен, способствуют задержке в организме натрия, хлоридов и воды и ускоряют выведение калия. Увеличивают гидрофильность тканей, повышают артериальное давление, а также тонус и работоспособность скелетных мышц.

Углеводный обмен минералокортикоиды изменяют незначительно. Противовоспалительные и противоаллергические свойства у них отсутствуют.

С лечебной целью применяют Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА). Применяют в таблетках под язык, в виде масляного раствора в ампулах. Показан при недостаточности коры надпочечников, болезни Аддисона, миастении, атонии кишечника.

Флудрокортизон (кортинефф) обладает аналогичным действием. Выпускается в таблетках, глазных мазях.

Побочные эффекты связаны с чрезмерной задержкой в организме ионов натрия и воды: появляются отеки, повышается давление.

Противопоказаны при гипертензии, сердечной недостаточности, атеросклерозе, стенокардии, циррозе печени, нефрите и нефрозе.

Лекарственные средства половых гормонов

ЛС женских половых гормонов		*ЛС мужских половых гормонов*	*ЛС анаболических стероидов*
Эстрогены	*Прогестины*	Тестостерона пропионат	Метандиенон
Эстрон	Прогестерон	Метилтестостерон	Нандролон
Эстрадиола пропионат	Оксипрогестерона капронат	Тестэнат	
Этинилэстрадиол	Аллилэстренол	Омнадрен-250	
Синэстрол	Норэтистерон	Сустанон-250	
	Дидрогестерон		

Лекарственные средства гормонов женских половых желез

Половые гормоны определяют половую дифференцировку в эмбриональном периоде, характер вторичных половых признаков (форму тела, распределение жировой ткани, характер волосяного покрова, голос, психику), функциональную активность репродуктивной системы, формирование специфических поведенческих реакций, водно-солевой обмен.

Женские половые гормоны делят на эстрогенные и гестагенные. Эстрогенные (эстрон, эстрадиол) образуются в фолликулах яичников. Они стимулируют развитие половых органов и вторичных половых признаков, участвуют в регуляции менструального цикла, способствуют подготовке слизистой оболочки матки к имплантации яйцеклетки (создание условий для оплодотворения), вызывают пролиферацию эндометрия, участвуют в обмене веществ, поддерживают нормальную структуру кожи и кровеносных сосудов, подавляют резорбцию ("рассасывание") костей, повышают свертываемость крови, снижают уровень холестерина

Эстрогенные лекарственные средства применяют при нарушении менструального цикла, аменорее (отсутствие менструаций в период половой зрелости), бесплодии, климаксе, переношенной беременности, остеопорозе, мужчинам назначают при раке предстательной железы, а также при раке молочной железы (у женщин старше 60 лет).

В качестве ЛС используются природные эстрогены и их аналоги – эстрон (фолликулин) и эстрадиол, а также синтетические вещества, обладающие эстрогенной активностью – синэстрол, этинилэстрадиол.

Эстрон (фолликулин) является естественным фолликулярным гормоном. Для медицинских целей получают из мочи беременных женщин или беременных животных. При введении в организм ЛС оказывает специфическое действие, свойственное эстрогенным лекарственным средствам: вызывает пролиферацию эндометрия, стимулирует развитие матки и вторичных женских половых признаков при их недоразвитии, смягчает и устраняет общие расстройства, возникшие в организме женщин на почве недостаточной функции половых желез в климактерическом периоде или

после гинекологических операций. Назначают в виде масляных растворов в мышцу ежедневно или через сутки.

Эстрадиола дипропионат активнее эстрона и действует значительно продолжительнее, его назначают 1 раз в 3-5 дней в масляных растворах.

Этинилэстрадиол (микрофоллин) – полусинтетическое ЛС. Это наиболее активный эстроген, эффект которого сохраняется при приеме внутрь в таблетках.

Синэстрол (гексэстрол) является синтетическим соединением. По эстрогенной активности аналогичен эстрону. Назначают в масляных растворах и в таблетках. Показания к применению у женщин такие же, как и у других эстрогенов.

При длительном применении эстрогенов могут возникать маточные кровотечения, иногда наблюдаются отеки. При применении больших доз - токсическое повреждение печени. При введении эстрогенов внутрь – тошнота, рвота, понос. У мужчин эстрогены вызывают феминизацию, снижают либидо, потенцию.

У женщин в возрасте до 60 лет эстрогены противопоказаны при опухолях половых органов, молочных желез, при беременности. Их не рекомендуют вводить при эндометрите, склонности к маточным кровотечениям. Следует с осторожностью назначать эстрогены при заболеваниях печени, почек.

Гестагенный гормон (прогестерон) образуется в желтом теле, плаценте, надпочечниках. Он вызывает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует развитию секреторной системы молочных желез, угнетает сократительную активность матки (способствует развитию плаценты).

Прогестины назначают при аменорее, хроническом воспалении яичников, дисфункциональных маточных кровотечениях, бесплодии, невынашивании беременности, при климаксе и после хирургического удаления яичников.

Прогестерон для медицинского применения получают синтетическим путем, который по активности соответствует естественному гормону. Вводят в виде масляных растворов в мышцу и под кожу ежедневно.

Оксипрогестерона капронат (гидроксипрогестерон, ментен) является синтетическим аналогом гормона прогестерона. Он более стоек в организме, чем прогестерон, действует медленнее и оказывает пролонгированный эффект. После однократной внутримышечной инъекции масляного раствора действие его продолжается от 7 до 14 дней. По биологическим свойствам оксипрогестерона капронат сходен с прогестероном.

Аллилэстренол (туринал), Норэтистерон (норколут), Дидрогестерон (дюфастон) – пероральные прогестины, хорошо всасываются при приеме внутрь. Применяют при привычных и угрожающих абортах, при угрозе преждевременных родов, дисфункциональных маточных кровотечениях и других заболеваниях, связанных с недостаточностью желтого тела.

Отрицательное действие прогестинов проявляется набуханием молочных желез, повышением артериального давления, отеками, увеличением массы тела, головной болью.

Противопоказаны при нарушениях функции печени, раке молочной железы и половых органов, склонности к тромбозам.

Комбинированные оральные контрацептивы

Гестагены угнетают продукцию лютеинизирующего, а эстрогены – фолликулостимулирующего гормонов передней доли гипофиза, которые необходимы для роста и созревания фолликула и процесса овуляции. На этом основании предложено использовать некоторые гестагенные вещества в качестве противозачаточных средств. Для усиления эффекта их обычно комбинируют с небольшой дозой эстрогенного вещества. Противозачаточные средства препятствуют овуляции, вызывают изменения в миометрии таким образом, что имплантация яйцеклетки затрудняется. Контрацептивы делятся на моно-, двух- и трехфазные средства.

Монофазные содержат в каждой таблетке одинаковое количество эстрогена и гестагена. Их принимают внутрь ежедневно в течение 21 дня, начиная с 5-го дня менструального цикла, затем – 7-дневный перерыв: «Регулон», «Бисекурин», «Марвелон», «Нон-овлон», «Овидон», «Силест», «Логест», «Жанин», «Диане-35», «Ярина» и др. Их применяют также для лечения дисменореи, эндометриоза и других гинекологических заболеваний.

Двух- и трехфазные ЛС выпускаются в виде набора таблеток разного цвета. Их назначают с 1-го дня менструального цикла с 7-дневным перерывом: «Тризистон», «Триквилар», «Три-регол», «Антеовин», «Дивина» и др.

Выпускаются также моногормональные контрацептивы («мини-пили»), которые назначаются с 1-го по 2-й день цикла по 1 таблетке в день в одно и то же время без перерыва. Они содержат только прогестины (Овулен, Фемулен, Микролют и др.).

Побочные эффекты проявляются в диспептических расстройствах, увеличении массы тела, повышении артериального давления, тромбоэмболических осложнениях, снижении либидо, маточных кровотечениях, нервно-вегетативных расстройствах, нагрубании молочных желез.

Противопоказаны при беременности, лактации, опухолях, склонности к тромбоэмболии, заболеваниях печени, неврозах, психозах, гипертензии.

ЛС гормонов мужских половых желез (андрогены)

Андрогены вырабатываются в семенниках. Основным гормоном является *тестостерон*. Его продукция регулируется лютеинизирующим гормоном передней доли гипофиза. Под влиянием тестостерона развиваются половые органы и вторичные половые признаки, контролируется сперматогенез. Андрогены обладают анаболическим действием, т.е. усиливают синтез белка в печени, почках и особенно в мышцах.

Лекарственные средства с андрогенной активностью применяют при недостаточном половом развитии, импотенции, гипофункции половых желез, климактерических нарушениях, остеопорозе, а также женщинам – при раке молочной железы, яичников (у женщин до 60 лет).

Тестостерона пропионат получают синтетическим путем. Обладает выраженной андрогенной и анаболической активностью. Вводят масляные растворы в мышцу 1 раз в 2 дня. При введении внутрь неэффективен, т.к. быстро разрушается в печени.

Метилтестостерон по действию и строению аналогичен тестостерону, но в несколько раз уступает последнему по активности. Преимуществом его является эффективность при приеме внутрь. Применяют в виде сублингвальных таблеток.

«Сустанон-250», «Омнадрен-250» – андрогенные лекарственные средства, содержащие эфиры тестостерона, которые обладают различной скоростью всасывания и выведения, что обеспечивает быстрое развитие эффекта и продолжительность действия до 4-х недель после однократного введения масляного раствора.

Нежелательные эффекты андрогенных ЛС проявляются в повышении половой возбудимости, головокружениях, отеках, диспептических явлениях, у женщин – маскулинизации.

Противопоказаны при раке предстательной железы, нарушении функции печени, почек, сердечной недостаточности, пожилом возрасте мужчин.

Анаболические стероиды

Это синтетические лекарственные средства, производные мужских половых гормонов, которые лишены андрогенной и в большей степени обладают анаболической активностью (от греч. – anabole – подъем). Они усиливают синтез нуклеиновых кислот и белка в тканях, миокарде, увеличивают массу тела, активизируют процессы тканевого дыхания, способствуют накоплению энергии, задерживают выведение азота, калия, серы и фосфора, способствуют фиксации кальция в костях. Клинически их действие проявляется в повышении аппетита, увеличении массы тела, ускорении кальцинации костей, улучшении общего состояния.

Применяют анаболические стероиды при кахексии (истощении), астении, инфекционных заболеваниях, сопровождающихся потерей белка, остеопорозе, ожогах, гипофизарной карликовости, после лучевой терапии, инфаркте миокарда, язвенной болезни желудка, переломах костей и др.

Метандиенон (метандростенолон, неробол) обладает выраженной анаболической активностью, а по андрогенному действию уступает в 100 раз тестостерона пропионату. Применяют его ежедневно внутрь в таблетках.

Нандролон (феноболин, ретаболил) являются активным, длительно действующим анаболическим стероидом. После однократной инъекции эффект сохраняется 7-14 дней. Оказывает слабый андрогенный эффект. Малотоксичен.

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства, увеличение печени, отеки, акне, мышечные судороги, у женщин возможно нарушение менструального цикла, огрубение голоса и другие явления, связанные с андрогенным действием, у мужчин – импотенция.

Противопоказаны анаболические стероиды при раке предстательной железы, простатите, заболеваниях печени, беременности, лактации.

К нестероидным анаболическим средствам относится Калия оротат. Оротовая кислота является предшественником пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, поэтому влияет на синтез белковых молекул. Применяют его при нарушениях белкового обмена: дистрофии миокарда, аритмиях сердца, заболеваниях печени, физическмх нагрузках и др. ЛС обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможны аллергические дерматозы, диспепсические явления.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способ применения
Cortisoni acetas (Б)	Табл. 0,025; 0,05 Флак. 2,5% суспензия по 10мл	По 1 табл. 3-4 раза в сутки В мышцу по 1-2 мл
Hydrocortisonum (Б)	Амп.(флак.)2,5% суспензия по 2 и 5 мл Глазная мазь 0,5% - 3,0 Мазь (крем) 1% и 5% по 10,0 и 20,0	В мышцу по 1-2 мл В полость сустава 1мл За веко 1-3 раза в сутки На пораженную поверхность 1-3 раза в сутки
Prednisolonum(Б)	Табл. 0,001; 0,005 Мазь 0,5% – 10,0 и 20,0	По 1-2 табл. 2-3 раза в сутки На пораженную поверхность 1-3 раза
Methyprednisolonum (Medrolum, Metypred) (Б),	Табл. 0,004 Амп. (флак.) по 0,02; 0,04 сухого в-ва	По 1-2 табл. 3 раза в сутки Содержимое растворить в изотон. р-ре натрия хлорида вводить в вену капельно
Dexamethasonum (Б) (Dexona)	Табл. 0,0005; 0,004 Флак. 0,1% суспензия по 5мл, 10мл	По 1-2 табл. 2-3 раза в сутки По 1-2 капли в

		полость конъюнктивы 4-5 раз в сутки
Triamcinolonum (Б) (Polcortolonum)	Табл. 0,004 Амп. (флак.) 1%, 4% и 8% суспензия – 1 мл	По 1 табл. 1-4 раза в сутки В мышцу по 1-2 мл 1 раз в 2-4 недели
Beclometasonum (Б) (Beclocort, Aldecin, Becotid, Beclomet)	Аэрозоль для ингаляций по 10мл по 120и 200доз	Ингаляционно 1-2 дозы 3-4 раза в сутки
Dexoxycorticosteroni asetas (Б)	Табл. 0,005 Амп. 2,5% суспензия – 1мл	Под язык по 1 таблетке 1 раз в сутки В мышцу по 1-2мл через сутки
Oestronum (Folliculinum)	Амп. 0,05%;0,1% масл. р-р – 1мл	В мышцу по1-2мл ежедневно или через сутки
Oestradioli dipropionas (Б)	Амп.0,1% масл. р-р – 1мл	В мышцу по 1 мл 1 раз в 3-5 суток
Synoestrolum (Б)	Табл.0,001 Амп. 0,1% масл. р-р – 1 мл	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки В мышцу по 1-2 мл ежедневно
Progesteronum (Б)	Амп. 1%; 2,5% масл. р-р – 1мл	В мышцу по 1 мл ежедневно или через день
Oxyprogesteroni capronas (Б)	Амп. 12,5% масл. р-р – 1 мл	В мышцу по 1-2 мл 1 раз в неделю
Allilestrenolum (Turinalum) (Б)	Табл. 0,005	По 1 табл. 2-3 раза в сутки
Testosteronum (Б)	Амп. 1%; 2,5% масл. р-р – 1 мл	В мышцу по 1 мл ежедневно или через сутки
Methyltestosteronum (Б)	Табл. 0,005; 0,01	Под язык по 1-4 табл в сутки
Metandienonum (Methandrostenolonum) (Б)	Табл. 0,001; 0,005	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки
Nandrolonum (Phenobolinum, Retabolilum) (Б)	Амп.1%;2,5%;5% масл. р-р – 1мл	В мышцу по 1-2 мл 1 раз в 7-10 дней

Контрольные вопросы

1.Объясните гормональные и негормональные свойства ГКС, механизм противовоспалительного и противоаллергического действия.

2.Назовите ГКС для местного применения.

3.Показания к применению ГКС, их побочные эффекты. Какие рекомедации небходимо давать при назначении ЛС коры надпочечников для профилактики побочных эффектов?

4.Классификация, действие и применение ЛС эстрогенов и прогестинов.

5.Фармакологические свойства и применение андрогенных ЛС.

6.Общая характеристика, классификация комбинированных оральных контрацептивов. Их применение. Нежелательные эффекты.

7.Объясните фармакодинамику анаболических стероидов. Назовите лекарственные средства, показания к применению.

Тесты для закрепления

1.Как влияют ГКС на обмен веществ в организме?

а) Повышают содержание глюкозы в крови б) Снижают содержание глюкозы в крови в) Стимулируют процессы распада белка в мышцах

г) Угнетают процессы распада белка в мышцах д) Способствуют выведению ионов калия из организма

2.Основные эффекты глюкокортикоидов, используемые в медицинской практике:

а) Противоспалительный б) Противоаллергический в) Катаболический

г) Иммунодепрессивный

3.Основные показания к применению ГКС:

а) Болезнь Аддисона б) Сахарный диабет в) Аллергические заболевания г) Аутоиммунные заболевания д) Остеопороз

4.ЛС эстрогенов:

а) Стимулируют развитие вторичных половых признаков б) Вызывают гиперплазию эндометрия в) Применяются при недостаточности функции яичников г) Вызывают остеопороз

5.ЛС гестагенов:

а) Стимулирует овуляцию б) Предупреждает овуляцию в) Применяются для сохранения беременности г) Входят в состав противозачаточных средств

6.Укажите эстрогенные ЛС:

а) Эстрадиол б) Прогестерон в) Синэстрол г) Тестостерон

д) Преднизолон е) Микрофоллин

7.Укажите анаболические стероиды:
а) Феноболин б) Прогестерон в) Преднизолон г) Ретаболил
д) Тестостерон

Правильные ответы:
1 – а,в,д;
2 – а,б,г;
3 – в,г;
4 – а,в;
5 – 1,в,г;
6 – а,в,е;
7 – а,г.

3.5.2.Витамины

Витамины – вещества разнообразного химического строения, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма. Слово «витамин» происходит от латинского «вита» – жизнь и «амин» – соединение азота, т.е. жизненный амин. Благодаря огромной активности даже в малых дозах они регулируют биологические процессы во всех тканях и клетках. Витамины входят в состав коферментов, участвующих в обмене веществ, усвоении белков, жиров, углеводов, в ферментативных реакциях, нормализирующих пищеварение, функции сердечно-сосудистой системы, нервные реакции, процессы роста, развития, образование гормонов.

Витамины повышают трудоспособность, сопротивляемость организма к инфекциям, различным заболеваниям. Каждый витамин выполняет свою конкретную функцию.

Большинство витаминов в организме не синтезируется и должны постоянно поступать с пищей. В коже при воздействии ультрафиолетовых лучей синтезируется лишь витамин $Д_3$, а также микрофлорой кишечника - витамин К, витамин $В_{12}$, фолиевая кислота.

Витамины требуются организму человека в очень небольших количествах, которые зависят от возраста, условий жизни и питания, погодных особенностей местности, наличия заболеваний. Повышается потребность в витаминах во время беременности, при физической и умственной нагрузке, стрессовых ситуациях, при применении антибиотиков и в других случаях.

Иногда при полноценном питании организм может испытывать недостаток в витаминах из-за нарушения их усвоения. При недостатке в организме отдельных витаминов развиваются патологические процессы, называемые *гипо-* или *авитаминозами*.

В медицинской практике витамины используются в основном как средства заместительной терапии при гипо- и авитаминозах, в дозах близких к суточной потребности, а также для их профилактики. Используется также неспецифическое действие витаминов, когда они устраняют не только витаминную недостаточность, но и сами оказывают влияние на

физиологические и паталогические процессы в организме. Тогда их вводят в организм в больших дозах.

Классифицируются витамины по физико-химическим свойствам на водорастворимые и жирорастворимые. Индивидуальные витамины и их лекарственные средства имеют буквенное и биологическое название.

В медицинской практике используют в качестве ЛС химически чистые витамины, полученные синтетическим путем, экстракты из растений и животных тканей, содержащих витамины.

Жирорастворимые витамины

Витамин А (ретинол, аксерофтол**)** выполняет различные функции в организме:

-повышает сопротивляемость к инфекциям;

-укрепляет стенки кровеносных сосудов и слизистую оболочку пищеварительной и дыхательной систем;

-регулирует рост у детей;

-входит в состав пигмента сетчатки глаза, благодаря чему мы видим при тусклом освещении;

-влияет на некоторые стороны иммунных реакций организма;

-играет защитную роль в развитии новообразований, замедляя рост больных клеток.

Недостаток витамина А приводит к сухости кожи («гусиная кожа»), слизистых оболочек, конъюнктивы и роговицы глаза, нарушению зрения, особенно ночью (гемералопия), падает сопротивляемость к инфекциям, нарушается рост, функции желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

Витамин А организм человека получает из продуктов животного происхождения: желтков яиц, молока, сметаны, масла, печени, рыбий жир и др. Причем усваивается он лишь в присутствии жиров. В продуктах растительного происхождения он находится в форме своего провитамина – каротина (оранжевый пигмент). Существуют α, β и γ-изомеры каротина. Наиболее активным является β-каротин. В организме он расщепляется с образованием двух молекул витамина А. Продукты, богатые каротином – морковь, салат, шпинат, перец, помидоры, абрикосы, дыня, рябина и др.

Выпускается в виде ретинола ацетата и ретинола пальмитата.

Применяют ЛС при гемералопии, инфекционных и кожных заболеваниях, обморожениях, ожогах, язвенной болезни желудка, бронхолегочных заболеваниях, патологии печени, почек, задержке развития зубов и др.

При передозировке может быть рвота, потливость, повышение внутричерепного давления, повышение температуры тела.

Витамин Д – кальциферол. Существует несколько разновидностей витамина Д ($Д_1$, $Д_2$, $Д_3$, $Д_4$, и $Д_5$). Практическое значение имеют витамин $Д_2$ (эргокальциферол) и витамин $Д_3$ (холекальциферол). Витамин Д вырабатывается в коже человека под действием ультрафиолетовых лучей.

Витамин Д регулирует обмен кальция и фосфора, стимулирует всасывание этих веществ из кишечника и задерживает выведение через почки, содействует отложению их в растущие кости. Дети, не получающие с пищей достаточного количества витамина Д, заболевают рахитом (происходит деформация костей, нарушается структура зубов, возникает гипотония мышц, отстает общее развитие ребенка). У взрослых при гиповитаминозе витамина Д может возникать остеомаляция и остеопороз.

Витамин Д содержится в печени и жировой ткани рыб, икре, дрожжах, яичном желтке, сливочном масле.

В медицинской практике применяют ЛС витамина $Д_2$ и витамина $Д_3$ для лечения и профилактики рахита, для ускорения срастания переломов костей, при остеомаляции, остеопорозе, туберкулезе костей.

Для профилактики рахита недоношенным детям и находящимся на искусственном вскармливании эргокальциферол назначают со второй недели жизни, а доношенным новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, ЛС назначают через 2-3 месяца после рождения. Беременным женщинам витамин Д рекомендуется принимать для предупреждения остеомаляции.

При передозировке возникает гипервитаминоз Д, который проявляется в деминерализации костей, минерализации мягких тканей, кальцификации сосудов, отложении кальция в почках, сердце, легких, кишечнике, при этом нарушаются функции соответствующих органов, наблюдается судорожный синдром, головная боль. Лечение Д-гипервитаминоза заключается в отмене витамина Д и назначении глюкокортикоидов (ускоряют распад витамина Д), ЛС магния и калия (антагонисты витамина Д), мочегонные средства, витамин А.

Витамин Е – токоферол. Регулирует процессы размножения (способствует образованию гонадотропинов, регулирует сперматогенез и развитие оплодотворенного яйца), обмен белков, жиров, углеводов, улучшает усвоение витамина А, участвует в регуляции окислительных процессов. Является сильным естественным антиоксидантом, предохраняющим вещества клеточным мембран от окисления. Геронтологи утверждают, что витамин Е является «эликсиром молодости».

Витамин Е находится практически во всех пищевых продуктах. Особенно много его в растительных маслах (облепиховом, подсолнечном, кукурузном, хлопковом, соевом), в листьях салата, зеленых бобах, зеленом горошке, овсе, шиповнике и др.

При гиповитаминозе Е возникают дегенеративные изменения в различных органах и тканях (сердце, печени, половых железах, скелетных мышцах), нарушается менструальный цикл, нормальное течение беременности; у эмбрионов возникают кровоизлияния, наступает их внутриутробная гибель; возникает гемолиз, тромбообразование, повышается проницаемость капилляров. Возможны изменения со стороны щитовидной железы, нервной системы.

В медицинской практике применяют токоферола ацетат, который получают из растительных масел и синтетическим путем. Назначают его

недоношенным детям, при гипотрофии у детей, при самопроизвольных абортах, некоторых видах бесплодия, при мышечных дистрофиях, стенокардия, гемолитических анемиях, климаксе, лучевой болезни и др.

Витамин К (филлохинон – $К_1$ и менахинон – $К_2$) регулирует свертываемость крови, участвует в образовании протромбина в печени, повышает прочность стенок капилляров, влияет на обмен веществ, синтез ряда ферментов. Витамин К широко распространен в природе. Содержится в овощах, шпинате, хвое, капусте, облепихе, шиповнике, листьях крапивы, кукурузных рыльцах, бобовых и других растениях. Из продуктов животного происхождения в качестве источника витамина К служит печень. Витамин К синтезируется также микроорганизмами толстого кишечника.

Всасывание витамина К нарушается при резком уменьшении поступления в кишечник желчи, что наблюдается при желчекаменной болезни, гепатите и других болезнях печени.

При дефиците витамина К в организме понижается свертываемость крови, обнаруживается склонность к кровотечениям, развивается геморрагический диатез.

С лечебной целью применяется ЛС витамина $К_1$ – фитоменадион и синтетический аналог витамина $К_3$ – викасол (менадион).

Вводят их при кровоточивости и геморрагических диатезах, связанных с гипопротромбинемией, при передозировке антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарин, фениндион), при различных кровотечениях, гепатитах, циррозе печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, для лечения обморожений, ожогов, пролежней.

Витамин F представляет собой сумму ненасыщенных жирных кислот. Имеет важное значение для липидного обмена, стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей.

Входит в состав ЛС Линетол, который применяется внутрь для лечения и профилактики атеросклероза, наружно – при ожогах, лучевых поражениях кожи и др.

Масло шиповника, Облепиховое масло также содержат витамин F, применяются наружно при ожогах, трофических ранах, пролежнях, внутрь для лечения язвенной болезни желудка.

Водорастворимые витамины

Витамин $В_1$ (тиамин) нормализует усвоение углеводов, белковый, жировой, минеральный обмены, функции нервной системы, перистальтику желудка и секрецию желудочного сока, кровообращение, улучшает защитные функции организма, способствует его росту.

Витамин $В_1$ содержат продукты жирового и растительного происхождения: зерна злаков, хлеб грубого помола, отруби, шелуха риса, арахис, картофель, томаты, капуста, морковь, нежирное свиное мясо, почки, печень, желтки яиц. В организме тиамин превращается в тиамин-дифосфат (кокарбоксилазу), который является кофактором ферментов, регулирующих углеводный обмен.

При гиповитаминозе тиамина наиболее выраженно страдает нервная система: развиваются полиневриты, появляются раздражительность, бессонница, быстрая утомляемость, нарушается чувствительность кожи на нижних и верхних конечностях. При отсутствии витамина B_1 в пище развивается тяжелое заболевание *бери-бери*: усиливаются колющие боли в области сердца, появляются прогрессирующие боли и слабость в мышцах ног, затем рук, изменяется походка, становится вначале шаткой, затем атрофируются мышцы и наступает паралич ног и рук. Нарушаются также функции сердечно-сосудистой системы, наблюдаются диспепсические явления.

Для медицинских целей применяют синтетические ЛС Тиамина бромид, Тиамина хлорид. Их назначают при заболеваниях нервной системы, полиневритах, болезнях сердца, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пневмонии, поражениях кожи нервного происхождения, переутомлении, нервном истощении. При введении в организм тиамина могут наблюдаться аллергические реакции, которые чаще возникают при совместном введении витамина B_1, B_2 и витамина B_{12} в одном шприце.

Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из тиамина. Обладает регулирующим действием на обменные процессы, особенно углеводный. Улучшает трофику нервной ткани, способствует нормализации функции сердечно-сосудистой системы. Применяется при недостаточности кровообращения, ИБС, периферических невритах, печеночной и почечной недостаточности и др. Возможны аллергические реакции.

Витамин B_2 (рибофлавин) входит в состав флавиновых ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, обменные процессы углеводного ряда, нормализует зрение, процессы роста, синтез гемоглобина.

Содержится витамин B_2 в дрожжах, семенах пшеницы, кукурузы, фасоли, зеленом горошке, лесных и грецких орехах, яичном белке, мясе, рыбе, печени, яйцах и др.

При пониженном содержании или отсутствии в пище витамина B_2 угнетается тканевое дыхание, появляется общая слабость, головные боли, ухудшается аппетит, понижается работоспособность, нарушаются функции ЦНС, появляются судороги. Слизистая полости рта и губ воспаляется, в углах рта образуются мокнущие болезненные трещины.

Наблюдаются покраснение, жжение слизистой глаз, слезотечение, нарушение сумеречного зрения, появляется светобоязнь, конъюнктивит, блефарит.

Рибофлавин применяют при гемералопии, конъюнктивитах, катаракте и других заболеваниях глаз в виде глазных капель, для лечения заболеваний сердца, органов пищеварения, инфекционных заболеваний, анемиях, в акушерской практике и др.

Рибофлавин выделяется из организма почками и окрашивает мочу в светло-желтый цвет.

Витамин B_3 (витамин РР, никотиновая кислота) входит в состав ферментов, участвующих в клеточном дыхании, обмене белков, окислительно-восстановительных реакциях, улучшает углеводный, липидный обмены, снижает уровень холестерина в крови; нормализует функции печени, сердца, желудочно-кишечного тракта (усиливает секрецию желудка, перистальтику кишечника); регулирует высшую нервную деятельность человека.

Витамин РР содержится в муке, картофеле, дрожжах, рыбе, моркови, смородине и др. Активность его проявляется в сочетании с витаминами С, B_1, и B_2.

Недостаточность витамина B_3 у человека приводит к развитию пеллагры, характерными признаками которой являются три «Д»: *диарея, деменция* (нарушение психики и памяти – от лат. de – из, mens – ум) и *дерматит* (развиваются воспалительные процессы в коже, ротовой полости).

Применяют никотиновую кислоту и никотинамид как специфическое средство для профилактики и лечения пеллагры. Кроме того, ее назначают при желудочно-кишечных заболеваниях (гастриты, колиты), при заболеваниях печени (гепатит, цирроз), при вяло заживающих ранах, язвах, атеросклерозе. Никотиновая кислота и комбинированные ЛС «Никоверин», «Никошпан», а также ксантинола никотинат применяются при спазмах сосудов конечностей, почек, головного мозга.

Никотиновая кислота в сочетании с лекарственными средствами календулы лекарственной может использоваться для лечения злокачественных образований в пищеварительном канале.

После приема никотиновой кислоты возможно головокружение, расширение поверхностных сосудов, особенно лица и верхней половины туловища, чувство прилива крови к голове, сыпь, падение АД при быстром введении в вену. Длительное применение витамина РР приводит к нарушению жирового обмена и ожирению печени. Никотинамид в меньшей степени проявляет сосудорасширяющее действие и побочных эффектов не вызывает.

Витамин B_5 (пантотеновая кислота) входит в состав ферментов, участвующих в углеводном и липидном обменах, синтезе ацетилхолина, кортикостероидов.

Она широко распространена в природе. Наиболее богатыми пищевыми источниками пантотеновой кислоты являются печень, почки, яичный желток, икра рыб, горох, дрожжи. В организме человека витамин B_5 вырабатывается в значительных количествах кишечной палочкой, поэтому авитаминоза кислоты пантотеновой у человека не наблюдается.

В медицинской практике применяют Кальция пантотенат (внутрь, местно и парентерально), получаемый синтетическим путем. ЛС назначают при полиневритах, невралгиях, аллергических реакциях, ожогах, токсикозах беременности, при заболеваниях органов дыхания, недостаточности кровообращения и др. Токсичность ЛС низкая, иногда могут наблюдаться диспепсические явления.

Пантенол в виде аэрозолей, мазей, гелей применяют местно для ускорения заживления ран, при ожогах, трещинах, трофических язвах, ранах, дерматитах и других кожных поражениях.

Витамин B_6 (пиридоксин) в виде кофермента пиридоксальфосфата участвует во многих процессах азотистого обмена, оказывает влияние на липидный обмен, обмен гистамина. Он участвует в кроветворении, улучшает функции печени, повышает кислотность желудочного сока, он необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы.

Содержится витамин B_6 в пивных дрожжах, неочищенных зернах злаковых культур, в мясе, печени, рыбе, фруктах, овощах, гречневой крупе и др. Частично синтезируется микрофлорой кишечника.

У людей недостаточность витамина B_6 наблюдается редко. Она может возникнуть у детей при длительном приеме антибиотиков, сульфаниламидных ЛС, противотуберкулезных ЛС из группы гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид и др.), которые угнетают синтез пиридоксальфосфата. При недостатке витамина B_6 повышается сонливость, раздражительность, появляется общая слабость, воспаляется кожа лица вокруг глаз, слизистая языка, губ, расстраивается нервная система, вплоть до судорог (особенно у детей).

Для медицинского применения выпускают Пиридоксина гидрохлорид. Его назначают при недостатке витамина B_6 на фоне приема ЛС изониазида, антибиотиков и др., при токсикозах беременных, анемиях, нервных расстройствах, атеросклерозе, для лечения паркинсонизма, радикулита, гепатита, ряда кожных заболеваний и других патологиях.

ЛС обычно хорошо переносятся, в отдельных случаях возможны аллергические реакции (сыпь и др.).

Витамин B_{12} (цианокобаламин) участвует в жировом и белковом обменах, препятствует жировому перерождению печени, улучшает кроветворение, усвоение тканями кислорода, функции ЦНС. Синтез витамина B_{12} в природе осуществляется микроорганизмами. В организме человека и животных синтезируется микрофлорой кишечника, откуда поступает в органы, накапливаясь больше всего в печени и почках.

Содержится витамин B_{12} в основном в продуктах животного происхождения – мясе, печени, почках, яичном желтке, молочных продуктах.

При недостатке в организме витамина B_{12} (при патологиях желудочно-кишечного тракта и нарушении всасывания витамина B_{12}) развивается гиперхромная (мегалобластическая) анемия. При этом страдает также пищеварительный тракт (ахилия, атрофия слизистой оболочки) и нервная система (парестезии, нарушение походки).

Для медицинского применения получают Цианокобаламин методом микробиологического синтеза. При приеме внутрь не всасывается. Применяют парентерально, при злокачественных и других видах анемии, нарушениях функции нервной системы, гепатитах и циррозах печени, лучевой болезни, спру, дистрофиях у детей, болезни Дауна, ДЦП и других заболеваниях.

ЛС обычно хорошо переносится. При повышенной чувствительности к лекарственному средству могут отмечаться аллергические реакции, нервное возбуждение, тахикардия.

Выпускается Оксикобаламин, Кобамамид.

Витамин B_c (фолиевая кислота) является составной частью комплекса витаминов группы В. В организме образуется микрофлорой кишечника. Вместе с витамином B_{12} стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов.

Содержится в зеленых листьях растений – салат, шпинат, лук, свекла, петрушка; бобовых, злаковых растениях, дрожжах, говядине, рыбе, печени.

Фолиевая кислота с пищей поступает в связанном состоянии. В кишечнике она расщепляется и всасывается. При заболеваниях кишечника и других нарушениях всасывания наступает ее дефицит в организме. При этом развивается воспалительный процесс слизистой оболочки рта, языка, появляются пузырьки и язвочки; нарушается пищеварение, процесс кроветворения, образования эритроцитов в костном мозге, приводящие к макроцитарной анемии.

Применяют фолиевую кислоту внутрь, чаще с витамином B_{12}, при различных видах анемий, спру, заболеваниях кишечника.

Витамин B_{15} (пангамовая кислота) регулирует усвоение кислорода тканями, функции надпочечников, улучшает липидный обмен. Является донором метильных групп.

Содержат пангамовую кислоту ядра косточковых плодов, зародыши семян и ростков многих растений.

В медицинской практике применяют Кальция пангамат перорально при атеросклерозе, гипоксиях, гепатитах, алкогольной интоксикации, коронарной недостаточности, пневмонии, кожных заболеваниях.

Таблица 4 Классификация основных витаминов и суточная потребность в них взрослого человека

Буквенное обозначение (лат.)	Рациональное название	Суточная потребность (мг)
	1. Водорастворимые витамины	
B_1	Тиамин	1,5—2
B_2	Рибофлавин	2,5—4
B_6	Пиридоксин, пиридоксаль	2—3
B_{12}	Цианокобаламин	0,002—0,005
B_c	Фолиевая кислота	0,2—0,3
PP	Никотинамид, никотиновая кислота	15—20
B_5	Пантотеновая кислота	10—12
C	Аскорбиновая кислота	70—100
P	Группа биофлавоноидов	Точно не установлена
	2. Жирорастворимые витамины	
A	Ретинол, аксерофтол	1,5—2 (5000—6000 МЕ)
D	Эргокальциферол, холекальциферол	для взрослых варьирует, как правило, не требуется
K	Филлохинон, метахинон	0,2—0,3
E	Токоферол	Точно не установлена
F	Эссенциальные жирные кислоты	(порядка 20—30 мг) То же

Витамин С (кислота аскорбиновая). Ее значение для организма человека очень велико. Ее основные эффекты связаны с участием в окислительно-восстановительных процессах, дыхании тканей. Она является переносчиком водородов и активизирует деятельность многих ферментов. Витамин С участвует в образовании веществ соединительной ткани и нормализует проницаемость стенок капилляров кровеносных сосудов; стимулирует свертываемость крови, улучшает всасываемость железа; способствует синтезу антител, интерферона, повышает сопротивляемость к инфекциям, стимулирует синтез стероидных гормонов. Аскорбиновая кислота в организме не образуется, расходуется непрерывно, поэтому ее необходимо употреблять с пищей ежедневно.

Содержится витамин С в основном в растениях – овощах, фруктах, ягодах. Много ее в зеленом луке, черной смородине, томатах, хрене, чесноке, капусте, апельсинах, плодах шиповника, лимонах, хвое и др. растениях. Витамин С легко разрушается под воздействием света, солнечных лучей, высокой температуры.

При недостатке витамина С наблюдается общая слабость, головные боли, быстрая утомляемость, синюшность губ, понижается трудоспособность, сопротивляемость к инфекциям, возникает гипохромная анемия, кожа становится сухой, появляется кровоточивость десен, боли в икроножных мышцах, мелкие кровоизлияния, апатия, сердцебиение, раздражительность. В тяжелых случаях – авитаминоз (цинга).

Применяют кислоту аскорбиновую для профилактики и лечения гипо- и авитаминозов, при кровотечениях, инфекционных и аллергических заболеваниях, интоксикациях химическими веществами, атеросклерозе, анемиях, повышенных нагрузках и других состояниях. Вводят ЛС внутрь и

парентерально. В терапевтических дозах кислота аскорбиновая переносится хорошо. При введении больших доз угнетается выработка инсулина поджелудочной железой, повышается АД.

Витамин Р – группа флавоноидов (биофлавоноидов), влияющих на проницаемость стенок капилляров, обладающих антиоксидантными свойствами. Флавоноиды с Р-витаминной активностью (рутин, кверцетин и др.) содержатся во многих растениях, особенно в плодах шиповника, в зеленой массе гречихи, чае, лимонах и других цитрусовых, софоре, грецких орехах.

Применяют ЛС витамина Р (Рутин, «Аскорутин») при повышенной ломкости капилляров, геморрагических диатезах, лучевой болезни, аллергических реакциях, при передозировке антикоагулянтов, салицилатов, инфекционных заболеваниях. Назначают внутрь.

Витамин U (метилметионинсульфония хлорид) является противоязвенным фактором. Содержится в капусте, томатах, спарже. Применяют витамин U (от лат. ulcus – язва) внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах, язвенных колитах.

Поливитаминные лекарственные средства

Медицинской промышленностью разных стран выпускаются готовые лекарственные формы (таблетки, растворимые таблетки, таблетки для жевания, драже, капсулы, сиропы и др.), включающие комплекс разных витаминов, часто с добавлением макроэлементов (кальций, калий, магний, фосфор), микроэлементов (железо, медь, цинк, фтор, марганец, йод, молибден, селен, никель, ванадий, бор, олово, кобальт, кремний) и другие разнообразные добавки.

Поливитаминные ЛС рекомендуются при гиповитаминозах, неполноценном питании, повышенных умственных и физических нагрузках, снижении работоспособности, переутомлении, беременности, для повышения сопротивляемости организма к инфекциям и др.

Поливитамины: «Аевит», «Тетравит», «Ревит», «Пентовит», «Антиоксикапс», «Гексавит», «Ундевит» и др

Поливитамины с макроэлементами: «Берокка», «Пиковит» и др.

Поливитамины с микроэлементами: «Биовиталь», «Триовит», «Олигогал-Se» и др.

Поливитамины с макро- и микроэлементами: «Прегнавит», «Супрадин», «Олиговит», «Теравит», «Юникап-Т, М» и др.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Retinoli acetas (Vit. A)	Драже 3300 МЕ Капс. 3300 и 5000 МЕ Табл., капс. 33000	По 1 табл. (драже, капс.) 1-3 раза в сутки По 2-3 капли 3-4

	МЕ Флак. 3,44%, 6,88%, 8,6% масляного р-ра – 10 мл Амп. 0,86%, 1,72%, 3,44% масляного р-ра – 1 мл	раза в день В мышцу по 1 мл
Ergocaliferolum (Vit. D_2)	Драже 500 МЕ Флак. 0,0625%, 0,125% масляного р-ра – 10 мл Флак. 0,05% спиртового р-ра 10 мл	По 1 драже 1-2 раза в день Внутрь в каплях
Cholecalciferolum (Vit. D_3)	Флак. 0,05% масляного р-ра – 10 мл	Внутрь в каплях
Videcholum	Флак. 0,125% масляного р-ра – 10 мл	Внутрь в каплях
Alfacalcidolum (Alpha-D_3)	Капс. 0,00000025; 0,0000005; 0,000001	По 1-2 капс. 1 раз в день
Tocopheroli acetas (Vit. E)	Драже (капс.) 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,4 Флак. 5%,10%,и 30% масляного р-ра – 10мл, 25мл, 50 мл Амп. 5%,10%, 30% масляного р-ра –1 мл	По 1 капс. (драже) 1-2 раза в сутки По 5-15 капель внутрь 1-2 раза в сутки В мышцу по 0,5-1мл
Menadionum (Vicasolum)	Табл. 0,015 Амп. 1% р-р – 1мл	По 1табл. 1-2 раза в сутки По 1 мл в мышцу
Phytomenadionum (Vit. K_1)	Капс. 0,01 (10% р-р масляный) Амп. 1% р-р – 1мл	По 1-2 капс. 3-4 раза в сутки В мышцу по 1 мл
Thiamini bromidum (Vit. B_1)	Табл. 0,00258; 0,00645; 0,0129 Амп. 3% и 6% р-р – 1мл	По ½-1 табл.1-3 раза в сутки В мышцу по 1 мл
Thiamini chloridum (Vit. B_1)	Табл. 0,002; 0,003; 0,005; 0,025 Амп. 2,5% и 5% р-р – 1мл	По ½-1 табл.1-3 раза в сутки В мышцу по 1 мл
Cocarboxylasa	Амп. 0,05 сухого вещества	Растворить содержимое в 2 мл р-ля

		Вводить в мышцу (под кожу, в вену) по 2-4 мл
Riboflavinum (Vit. B_2)	Табл. 0,002; 0,005 Глазные капли 0,01% р-р – 10 мл	По ½-1 табл. 1-3 раза в сутки По 1-2 капли в каждый глаз 2 раза в день
Calcii pantotenas (Vit. B_5)	Табл. 0,1 Амп. 10% и 20% р-р – 2 мл и 5 мл	По 1-2 табл.2-3 раза в сутки По 2 мл в мышцу (под кожу, в вену)
Acidum nicotinicum (Vit. B_3, Vit. PP)	Табл. 0,05; 0,5 Амп. 1% р-р - 1 мл	По 1-2 табл.2-3 раза в сутки В вену, в мышцу по 1 мл
Nicotinamidum	Табл. 0,005; 0,025; 0,05 Амп. 1% р-р - 1 мл	По 1-2 табл.2-3 раза в сутки По 1-2 мл в вену (в мышцу, под кожу)
Piridoxinum (Vit. B_6)	Табл. 0,002; 0,005; 0,01 Амп. 1% и 5% р-р – 1 мл	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки По 2 мл в мышцу (под кожу)
Acidum ascorbinicum (Vit. C)	Драже (табл, капс.) 0,025; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5	По 1-2 драже (табл. 1-2 раза в сутки после еды
Rutinum (Vit. P)	Табл. 0,02	По 1-2 табл.2-3 раза в сутки
Methylmethionin sulfonii chloridum (Vit. U)	Табл. 0,05	По 2 табл. 3 раза в сутки после еды

Контрольные вопросы

1.Классификация витаминов. Что такое гиповитаминоз?

2.Влияние ретинола на кожу, слизистые оболочки, зрение. Показания к применению.

3.Биологическая роль эргокальциферола для организма человека.

4.Какое действие на организм оказывает токоферола ацетат? Его применение.

5.Роль филлохинона в процессе свертывания крови.

6.Действие тиамина на нервную, сердечно-сосудистую систему, показания к применению.

7.Роль рибофлавина в функции слизистых оболочек и процессах тканевого дыхания.

8.Влияние никотиновой кислоты на сосуды, слизистые оболочки, кожные покровы и нервную систему. Показания к применению.

9.По каким показаниям назначают пиридоксина гидрохлорид?

10.Роль цианокобаламина и фолиевой кислоты в фармакотерапии анемий.

11.Фармакодинамика аскорбиновой кислоты. Влияние ее на проницаемость и эластичность сосудов, иммунную систему, кроветворение. Показания к применению.

12.В каких случаях применяют рутин?

Тесты для закрепления

1.К жирорастворимым витаминам относятся:

а) Ретинол б)Тиамин в) Токоферол г) Филлохинон д) Рибофлавин
е) Аскорбиновая кислота

2.Ретинол (витамин А):

а) Является водорастворимым витамином б) Применяется при гемералопии в) Образуется в кишечнике из каротина г) Применяется при рахите

3.Эргокальциферол (витамин Д):

а) Имеет стероидное строение б) Образуется в кишечнике
в) Применяется для лечения и профилактики рахита
г) Является антиоксидантом
д) Разрушается под воздействием ультрафиолетовых лучей

4.Отметьте виды действия, свойственные тиамину:

а) Кардиотоническое б) Нейротропное в) Иммунодепрессивное
г) Антиоксидантное

5. При пеллагре целесообразно назначать:

а) Токоферол б) Ретинол в) Тиамин г) Никотиновая кислота
д) Никотинамид

6.Аскорбиновая кислота:

а) Активирует синтез ГКС б) Способствует повышению проницаемости капилляров в) Увеличивает адаптационные возможности организма г) Ингибирует окислительно-восстановительные реакции

7.Витамины, синтезируемые в организме:

а) Холекальциферол б) Токоферол в) Филлохинон г) Рибофлавин д) Витамин С

8.При невритах и парезах рекомендуется назначение витаминов:

а) Аскорбиновая кислота б) Рибофлавин в) Тиамин г) Ретинола ацетат д) Пиридоксин

9. Какие витаминные средства применяются при кератите и гемералопии?

а) Рибофлавин б) Ретинол в) Рутин г) Кислота никотиновая

10. Показания к применению токоферола:

а) Нарушения функции репродуктивной системы у женщин и мужчин б) Дистрофия скелетных мышц в) Миокардиодистрофия

г) Атеросклероз сосудов д) Остеопороз

Правильные ответы:

1 – а,в,г;
2 – б,в;
3 – а,в;
4 – а,б;
5 – г,д;
6 – а,в;
7 – а,в;
8 – в,д;
9 – а,б;
10 – а,б,в,г;

3.5.3 Средства неспецифической стимулирующей терапии

Биогенные стимуляторы

Растительные	***Животные***	***Синтетические***
Экстракт алоэ	Солкосерил	Милдронат
Линимент алоэ	Лидаза	Карнитина хлорид
Биосед	Церебролизин	
	Апилак	
	Стекловидное тело	
	Хондроитина сульфат	

Биогенные стимуляторы – это группы веществ, образующиеся в живых изолированных тканях, помещенных в неблагоприятные условия (темнота, холод и др.). В результате адаптации тканей в них вырабатываются биологически активные вещества, которые при введении в организм

оказывают стимулирующее влияние, ускоряют процессы регенерации, активизируют эндокринную систему. Лекарственные средства биогенных стимуляторов широко применяют в офтальмологии, стоматологии, хирургии, терапии, дерматологии и др.

Лекарственные средства растительного происхождения

Экстракт алоэ жидкий для инъекций – водный экстракт из стимулированных листьев алоэ древовидного. Применяют при ряде глазных заболеваний (прогрессирующая близорукость, блефарит, конъюнктивит, кератит и др.), при язвенной болезни желудка, воспалительных гинекологических заболеваниях, бронхиальной астме и др. Противопоказан при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, артериальной гипертензии, острых желудочно-кишечных расстройствах, беременности.

Биосед – водный экстракт из консервированной свежей травы *очитка большого.* Усиливает процессы обмена и регенерации, оказывает общетонизирующее и противовоспалительное действие. Применяется при воспалениях и ожогах роговицы, пародонтозе, при трофических ранах, язвах, переломах. Вводится парентерально, местно в виде аппликаций, с помощью электрофореза. При применении лекарственного средства могут отмечаться гиперемия и сыпь в месте инъекции.

Лекарственные средства животного происхождения

Стекловидное тело получают из стекловидного тела глаз скота. Применяют для рассасывания и размягчения рубцов, воспалений суставов, при невралгиях, радикулите, язвах и ожогах ротовой оболочки.

Плазмол получают из крови человека. Применяют в качестве обезболивающего средства при невралгиях, радикулитах, артритах, а также при язвенной болезни желудка, бронхиальной астме.

Солкосерил (актовегин) – экстракт крови телят. Применяют для улучшения обменных процессов и ускорения регенерации тканей при трофических язвах, пролежнях, ожогах, гастрите, пересадке кожи, заболеваниях сосудов, травмах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительных заболеваниях слизистой полости рта. Применяют парентерально, внутрь, местно. Возможны аллергические реакции.

Апилак – сухое вещество пчелиного маточного молочка. Назначают детям при гипотрофии и анорексии, взрослым – при гипотонии, нарушении питания, неврозах, нарушении лактации, себорее кожи лица. Применяют сублингвально и местно.

Церебролизин (церебролизат) – комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи. Применяется при повреждениях сосудов и тканей мозга.

Лидаза – ЛС, полученное из семенников крупного рогатого скота, содержащее фермент гиалуронидазу, которая вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина, увеличивает проницаемость тканей и облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах. Применяют для рассасывания рубцов после ожогов и операций, для лечения

ожогов, язв, при туберкулезе легких, глазных заболеваниях. Побочное нежелательное действие – аллергические реакции.

Хондроитина сульфат (хондроитинсерная кислота) является высокомолекулярным мукополисахаридом, являющийся наряду с гиалуроновой кислотой составной частью хрящевой ткани. Хондроитина сульфат стимулирует процессы регенерации и замедляет дегенерацию хрящевой ткани, нормализует продукцию суставной жидкости. Структум, Румалон, Хондроксид, Терафлекс, Мукосат получают из хрящей крупного рогатого скота. Их применяют при воспалительных заболеваниях суставов (артроз, артрит и др.), дегенеративных заболеваниях позвоночника (остеоартроз, остеохондроз).

Синтетические лекарственные средства

Карнитина хлорид (левокарнитин) обладает антигипоксическим, анаболическим, стимулирует регенерацию тканей. Карнитин участвует в биохимических процессах в мышечной ткани. Обладает анаболическим действием, вызывает улучшение аппетита, ускорение роста и увеличение массы тела. Применятся при стенокардии, инфаркте миокарда, детям при анорексии, гипотрофии, задержке роста. Переносится хорошо.

Милдронат имеет структурное сходство с карнитином. Оказывает кардиопротекторное, антигипоксическое, антиангинальное действие, стимулирует физическую работоспособность, активирует иммунитет. Применяется при сердечно-сосудистых заболеваниях: стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Extractum Aloes fluidum pro injectionibus	Амп. 1мл	Под кожу по 1 мл
Linimentum Aloes	Флак. 50,0	На пораженную поверхность кожи
Biosedum	Амп. 1мл	В мышцу по 1 мл
Plasmolum	Амп. 1мл	Под кожу по 1 мл
Corpus vitreum	Амп. 2мл	Под кожу по 2 мл
Solcoserylum	Драже (табл.) 0,04; 0,1; 0,2 Амп. 2мл; 5мл; 10мл Мазь, крем, гель 5,0; 20,0; 30,0	По 1 драже (табл.) 2–3 раза в сутки В вену по 10 мл. В мышцу по 5 мл На пораженную поверхность 1 – 3 раза в сутки
	Табл. 0,01	По 1 табл. под

Apilacum	Свечи 0,005; 0,01 Мазь 3% – 50,0	язык 3 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 2– 3 раза в сутки На пораженные участки кожи
Lidazum	Флак. 0,1 сух. в-ва (64 у.е.)	Под кожу в ткань (с 1мл 0,5% р-ра новокаина), ингаляционно
Mildronatum (Б)	Капс. 0,25 Амп. 10% р-р – 5мл	По 1 капс. 2-4 раза в сутки В вену по 5 мл

Контрольные вопросы

1.Что такое биогенные стимуляторы?

2.Классификация ЛС биогенных стимуляторов по источникам получения.

3.Перечислите ЛС растительного и животного происхождения, полученные из грязи и торфа.

4.Назовите показания к применению ЛС неспецифической стимулирующей терапии.

5.Что такое хондропротекторы? Их применение.

Тесты для закрепления

1.Лекарственные средства биогенных стимуляторов применяют при всех заболеваниях, кроме:

а) Артрит б) Конъюнктивит в) Гастрит г) Колит д) Артериальная гипертензия

2.Укажите средства животного происхождения:

а) Апилак б) Спленин в) Биосед г) Гумизоль

3.Лидаза:

а) Средство растительного происхождения б) Средство животного происхождения в) Ферментное лекарственное средство г) Применяется при гипотрофии

4.Хондропротекторы – это:

а) Плазмол б) Структум в) Румалон г) Торфот

Правильные ответы:

1 – д;
2 – а,б;
3 – б,в;
4 – б,в.

Глава 3.6 Противовоспалительные средства

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных повреждающих факторов: физических, химических, бактериальных, вирусных и других. При этом возникает очаг поражения, в котором образуются медиаторы воспаления: простагландины, гистамин, серотонин, лейкотриены и других биологически активные вещества, стимулирующие дальнейшее развитие воспалительного процесса. Это сопровождается отеком органа, повышением температуры, изменениями кровеносных сосудов, болевым синдромом.

Классификация противовоспалительных средств:

- Стероидные
- Нестероидные
- Базисные

Противовоспалительные средства влияют на образование биологически активных веществ из фосфолипидов клеточных мембран, принимающих участие в воспалительном процессе. Основная направленность действия таких веществ сводится к следующему:

1. Ингибирование *фосфолипазы* A_2, контролирующей образование простагландинов и лейкотриенов (**стероидные** противовоспалительные средства (СПВС) – глюкокортикоиды);
2. Ингибирование *циклооксигеназы*, регулирующей биосинтез простагландинов, тромбоксана, простациклина (**нестероидные** противовоспалительные средства (НПВС);

Противовоспалительные средства оказывают действие на синтез и выделение медиаторов воспаления, устраняют воспалительный процесс, не влияя на причину воспалительной реакции.

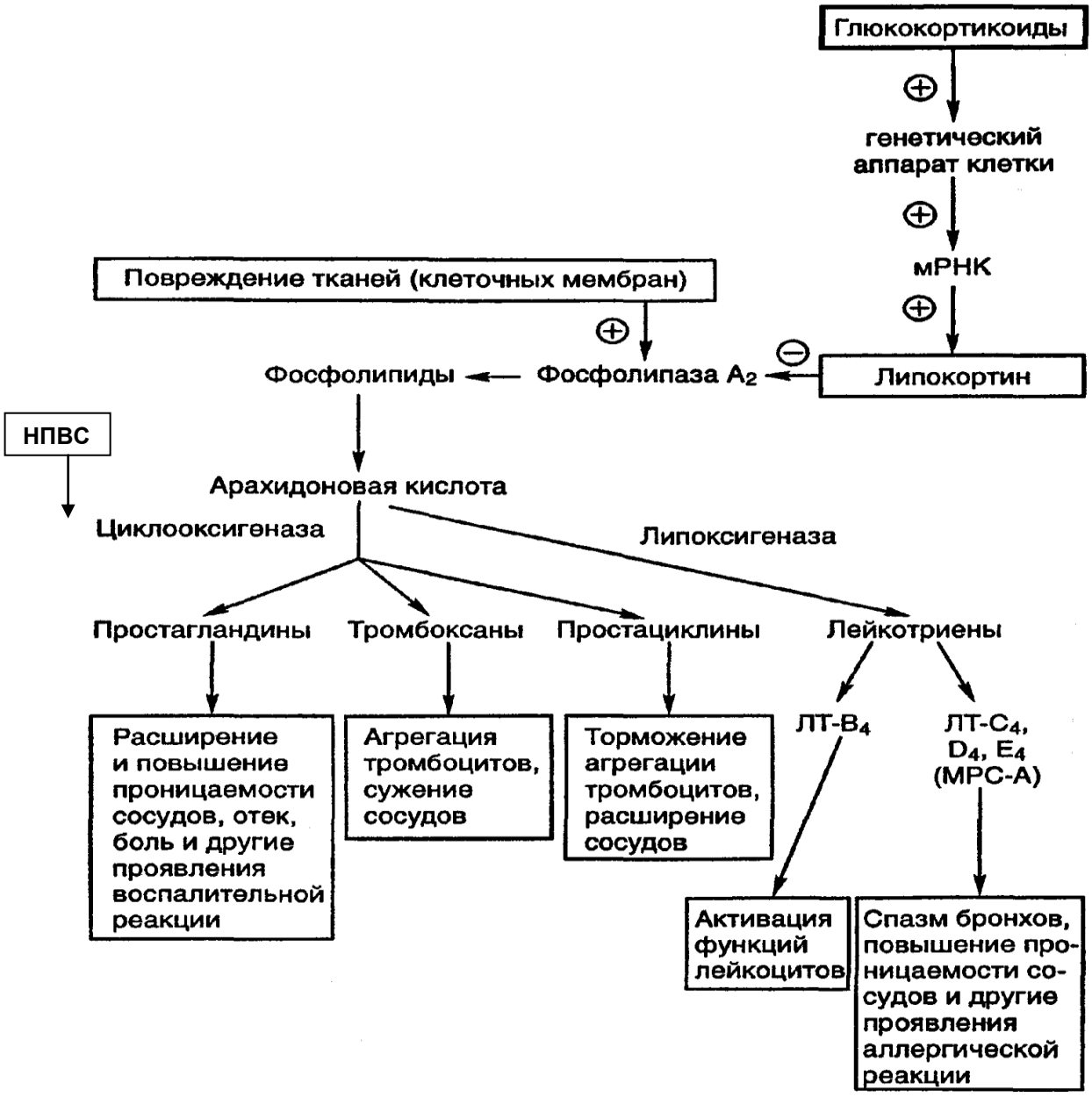


Рис. 28 «Каскад арахидоновой кислоты» и механизм действия ПВС

К **стероидным** противовоспалительным средствам относятся *глюкокортикоиды.* Механизм их противовоспалительного действия связан с угнетением синтеза простагландинов через блокаду активности фермента *фосфолипазы* A_2, необходимой для синтеза арахидоновой кислоты. Они стабилизируют мембрану клеток, угнетают образование простагландинов и лейкотриенов, снижают проницаемость стенок сосудов и обладают наиболее выраженным противовоспалительным действием. (Рис.28).

Эти лекарственные средства назначают при неэффективности НПВС при ревматоидном артрите, миозитах, коллагенозах и др. (См. «Гормональные лекарственные средства коры надпочечников»).

Механизм противовоспалительного действия **НПВС** заключается в ингибировании синтеза простагландинов путем угнетения активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). НПВС – лекарственные средства,

проявляющие противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее действие. К ним относятся ненаркотические (неопиоидные) анальгетики (См. «Анальгетики»). Их применяют при ревматических заболеваниях, травмах, ушибах, почечной и печеночной колике, радикулитах, лихорадке, болевом синдроме различной этиологии.

В связи с тем, что существует как минимум две разновидности ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), НПВС классифицируют следующим образом:

1. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2
Производные индолуксусной кислоты (индометацин)
Производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак)
Производные фенилуксусной кислоты (диклофенак-натрий)
Производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен, напроксен)
Оксикамы (пироксикам, лорноксикам, теноксикам)

2. Селективные ингибиторы ЦОГ-1
Производные салициловой кислоты
(кислота ацетилсалициловая – в малых дозах)

3.Селективные ингибиторы ЦОГ-2
Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб)

Производные индолуксусной кислоты

Индометацин (метиндол, индовис) – один из наиболее эффективных НПВС с выраженной противовоспалительной активностью. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, используется в различных лекарственных формах. Назначается 3 – 4 раза в день.

Является токсичным лекарственным средством. Нежелательные побочные эффекты проявляются в изъязвлении слизистой оболочки, желудочных кровотечениях, угнетении кроветворения (лейкопения, апластическая анемия), головной боли, депрессии, галлюцинациях, нарушении зрения, изменении хрящей. Неблагоприятное влияние наблюдается у значительной части больных – 30-50%. Индометацин противопоказан при психических заболеваниях, эпилепсии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Производные фенилуксусной кислоты

Диклофенак-натрий (ортофен, вольтарен, дикломакс, румакар, вурдон, фелоран, алмирал) является одним из наиболее эффективных противовоспалительных средств. Обладает также болеутоляющим и жаропонижающим действием. Нежелательные эффекты проявляются в меньшей степени. «Паноксен» – комбинированное ЛС с парацетамолом.

Для защиты слизистой желудка при применении НПВС одновременно назначается ЛС простагландинов Мизопростол (сайтотек, цитотек), а также выпускается комбинированный препарат «Артротек» (диклофенак+ мизопростол). Для предупреждения отрицательного воздействия НПВС на желудок промышленность выпускает таблетки, покрытые

кишечнорастворимыми оболочками. Используются также ЛС для местного применения (мази, кремы, гели).

Производные гетероарилуксусной кислоты

Кеторолак (кетанов, кеторол) наиболее эффективен как болеутоляющее средство и в этом отношении сопоставим с опиоидными анальгетиками. Противовоспалительное действие выражено у него в небольшой степени. Применяется для подавления боли в послеоперационном периоде, при опухолях, травмах, почечной колике. Выражено отрицательное влияние на ЖКТ и почки.

Производные пропионовой кислоты

Ибупрофен (бруфен, нурофен, долгит) оказывает болеутоляющее и жаропонижающее действие. Эффективен при приеме внутрь. Менее выражено противовоспалительное действие. Является малотоксичным. Наиболее типичными осложнениями являются тошнота, понос, боли в животе. Входит в состав комбинированных ЛС: «Брустан», «Ибуклин», «Брус» в сочетании с парацетамолом.

Кетопрофен (фастум, кетонал, ОКИ, фастомед) по структуре и действию близок к ибупрофену и диклофенаку.

Напроксен (напросин) оказывает более продолжительное действие, назначается 2 раза в сутки. Обладает противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим действием. Обычно хорошо переносится.

Оксикамы

Пироксикам (роксикам), Лорноксикам (ксефокам), Теноксикам (окситен) оказывают выраженное болеутоляющее действие. Отличаются более длительным эффектом, назначаются 1-2 раза в сутки. Могут вызвать диспепсические явления, кожные аллергические реакции, желудочные кровотечения, боль в животе, нарушение функции печени, головная боль, сонливость.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) угнетают активность фермента и синтез простагландинов в очаге воспаления, поэтому в значительно меньшей степени вызывают нежелательные побочные эффекты со стороны желудка, крови и других органов.

К этой группе относятся Мелоксикам (мовалис, мовалокам), Нимесулид (найз, нимесил). Назначают их при ревматоидном артрите, артрозах и других аналогичных заболеваниях 1 раз в сутки. Они обладают противоотечным, противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием.

«Диган» - комплексное ЛС, в состав которого входят *нимесулид* и спазмолитик *дицикломин*. Применяется для купирования боли, обусловленной спазмом гладких мышц, а также при мышечной, суставной боли.

Высокоселективными неконкурентными ингибиторами ЦОГ-2 являются Рофекоксиб (рофил), Целекоксиб (целебрекс). Рекомендуются при остеоартрите, ревматоидном артрите, при болях слабой и средней

интенсивности. Из побочных эффектов проявляются аллергические реакции, кардиотоксичность, нефротоксичность.

К базисным, длительно действующим противовоспалительным средствам относятся препараты золота – Кризанол, D-пеницилламин (купренил), Хлорохин, Сульфасалазин, Метотрексат и другие иммунодепрессанты. Общим свойством этих ЛС является способность тормозить развитие костных эрозий и деструкцию хрящей суставов при развитии неспецифических воспалительных реакций. Они проявляют сложное непрямое влияние на местный воспалительный процесс, опосредованное через патогенетические факторы иммунного звена воспаления. Терапевтический эффект развивается медленно (в течение 10-12 недель) и сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Indometacinum (Metindolum) (Б)	Табл. (драже, капс.) 0,025; 0,05; 0,075 Амп. 3% р-р – 1мл и 2 мл Свечи 0,05 и 0,1	По 1-2 табл. (драже) 2-4 раза в сутки после еды В мышцу по 1-2 мл 1-2 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 1-2 раза в сутки
Ibuprofenum (Brufenum, Nurofenum) (Б)	Табл. (драже) 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 Мазь (крем, гель) 5% - 20,0; 50,0	По 0,4-0,8 лекарственного средства 3 раза в сутки Для втирания в суставы
Diclofenac–natrium (Ortophenum, Voltarenum) (Б)	Табл. (драже) 0,025; 0,05; 0,1 Амп. 2.5% р-р – 3 мл Свечи 0,025; 0,05; 0,1 Мазь (крем, гель) 1% –15,0; 20,0; 30,0; 40,0; 50,0 Свечи 0,015	По 1-2 табл. (драже 2-3 раза сутки после еды В мышцу по 2-3 мл 1-2 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 1-2 раза в сутки Наносить на пораженные участки 2-4 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку на ночь
Naproxenum (Naprosinum)	Табл. 0,25; 0,5; 0,75 Свечи 0,25; 0,5	По ½ - 1 табл. 2 раза в сутки после еды По 1 свече в прямую

		кишку на ночь
Meloxicamum (Movalisum)	Табл. 0,0075; 0,015	По 1 табл. 1 раз в сутки (во время еды)
Nimesulidum (Nize, Mesulidum)	Табл. 0,1	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки после еды
Ketorolacum (Ketanov, Ketorolum)	Табл. 0,005; 0,01 Амп. 1,5%; 3% р-р – 1мл	По 2-3 табл. при болях после еды В мышцу (в вену) по 1мл
«Ibuclinum»	Офиц. табл.	По 1 табл. 2-3 раза в сутки после еды

Контрольные вопросы

1. В чем заключается механизм действия стероидных и нестероидных противовоспалительных средств? Их влияние на ферменты.
2. Что такое циклооксигеназа (ЦОГ)? Ее влияние в развитии воспалительного процесса. Типы ЦОГ.
3. Классификация НПВС на неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ.
4. Показания к применению противовоспалительных средств, их побочные нежелательные эффекты и профилактика.

Тесты для закрепления

1.Противовоспалительный эффект НПВС определяется:

а) Блокадой фосфолипазы б) Блокадой циклооксигеназы в) Усилением синтеза простагландинов г) Угнетением синтеза простагландинов

2.Индометацин обладает следующими видами действия:

а) Противовоспалительным б) Противомикробным
в) Противоревматическим г) Гипотензивным

3.Противовоспалительное действие глюкокортикоидов обусловлено:

а) Блокадой циклооксигеназы б) Увеличением проницаемости капилляров в) Блокадой фосфолипазы

4.В механизме обезболивающего действия НПВС играют роль следующие моменты:

а) Уменьшение чувствительности болевых рецепторов б) Нарушение проводимости болевых импульсов в ЦНС в) Угнетение активности болевых центров коры

5.К НПВС относятся:

а) Димедрол б) Преднизолон в) Ибупрофен г) Напроксен

6.Отметить селективные ингибиторы ЦОГ-2:

а) Индометацин б) Напроксен в) Нимесулид г) Целекоксиб

7.Гастротоксичность НПВС обусловлена:

а) Усилением выработки гастрина б) Угнетением синтеза гастропротекторных простагландинов в) Прямым раздражающим действием на слизистую оболочку желудка г) Угнетением активности ЦОГ-1

8.Отметить ненаркотические анальгетики.

а) Морфин б) Метамизол-натрий в) Промедол г) Фентанил

д) Парацетамол

9.Какие черты характерны для ненаркотических анальгетиков?

а) Устраняют боль любого происхождения б) Обладают противовоспалительным действием в) Уменьшают объем легочной вентиляции г) Вызывают лекарственную зависимость

10.Отметить нежелательные эффекты, характерные для салицилатов.

а) Нарушение слуха б) Аллергические реакции в) Отеки г) Язвы ЖКТ д) Угнетение дыхания

Правильные ответы:

1 – б,г;
2 – а,в;
3 – в;
4 – а,б;
5 – в,г;
6 – в,г;
7 – б,в;
8 – б,д;
9 – б;
10 – а,г.

Глава 3.7 Лекарственные средства, влияющие на иммунные процессы

Иммунная система, наряду с другими системами (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.) обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гомеостаза). Компонентами иммунной системы являются:

-специальные клетки иммуноциты (лейкоциты, лимфоциты, макрофаги);

-молекулы (иммуноглобулины);

-цитокины (интерлейкины, интерфероны).

Таким образом, иммунная система сложна и выключение или отклонение от нормы какого-либо звена приводит к ее дисфункции.

Иммунотерапия, как способ воздействия на систему иммунитета с целью устранения иммунопатологии или профилактики иммунных заболеваний, может носить специфический и неспецифический характер.

Специфическая иммунотерапия обеспечивает формирование иммунного ответа только на конкретные антигены и проводится с помощью активной или пассивной иммунизации (вакцины, сыворотки, иммуноглобулины, интерфероны).

При *неспецифической* иммунотерапии применяют ЛС, влияющие на различные звенья иммунной системы:

-иммуностимуляторы, активизирующие клеточный и гуморальный иммунитет;

-иммуномодуляторы, регулирующие деятельность различных факторов иммунной системы, при этом одни звенья они могут угнетать, другие стимулировать;

-иммунокорректоры, исправляющие дефекты функционирования иммунной системы;

-иммунодепрессанты, подавляющие ответ иммунной системы, иммунологические реакции.

Средства для лечения гипериммунных состояний (противоаллергические средства)

Антигистаминные средства			***Стабилизаторы мембраны тучных клеток***
1-е поколение	*2-е поколение*	*3-е поколение*	
Дифенгидрамин	Терфенадин	Фексофенадин	Кромогликат-натрий
Прометазин	Астемизол	Дезлоратадин	Недокромил-натрий
Хлоропирамин	Лоратадин		Кетотифен
Клемастин	Цетиризин		
Мебгидролин	Эбастин		
Хифенадин			

Аллергия – патологический процесс, который является следствием гиперсенсибилизации (повышенной чувствительности) организма к различным веществам и проявлениям гипериммунной реакции.

Реакции гиперчувствительности различают двух типов: немедленные и замедленные. Основными участниками аллергических реакций являются лейкоциты (Т- и В-лимфоциты, моноциты – макрофаги, гранулоциты), система комплемента, а также другие клетки и гуморальные факторы.

Аллергии немедленного типа связаны с гуморальным иммунитетом, проявляются через несколько минут или часов: бронхоспазм, ринит, конъюнктивит, крапивница, анафилактический шок, сывороточная болезнь, отек Квинке и др. (Рис. 29)

Аллергические реакции замедленного типа формируются медленно (1-2 суток и более), они связаны с клеточным иммунитетом и зависят от наличия

сенсибилизированных Т-лимфоцитов. (Рис.30). К ним относятся туберкулиновая реакция, контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, бактериальная аллергия, аутоиммунные поражения и другие заболевания.

Гипериммунные реакции *немедленного (анафилактического)* типа вызываются антигенами и представляют собой патологические измененную форму гуморального иммунного ответа. В качестве антигена, могут выступать различные вещества (аллергены). В результате контакта антигена с сенсибилизированными лимфоцитами в крови появляются антитела (иммуноглобулин Е), обезвреживающие антигены. Иммуноглобулин Е обладает особым сродством к тучным клеткам и фиксируется на их поверхности, при

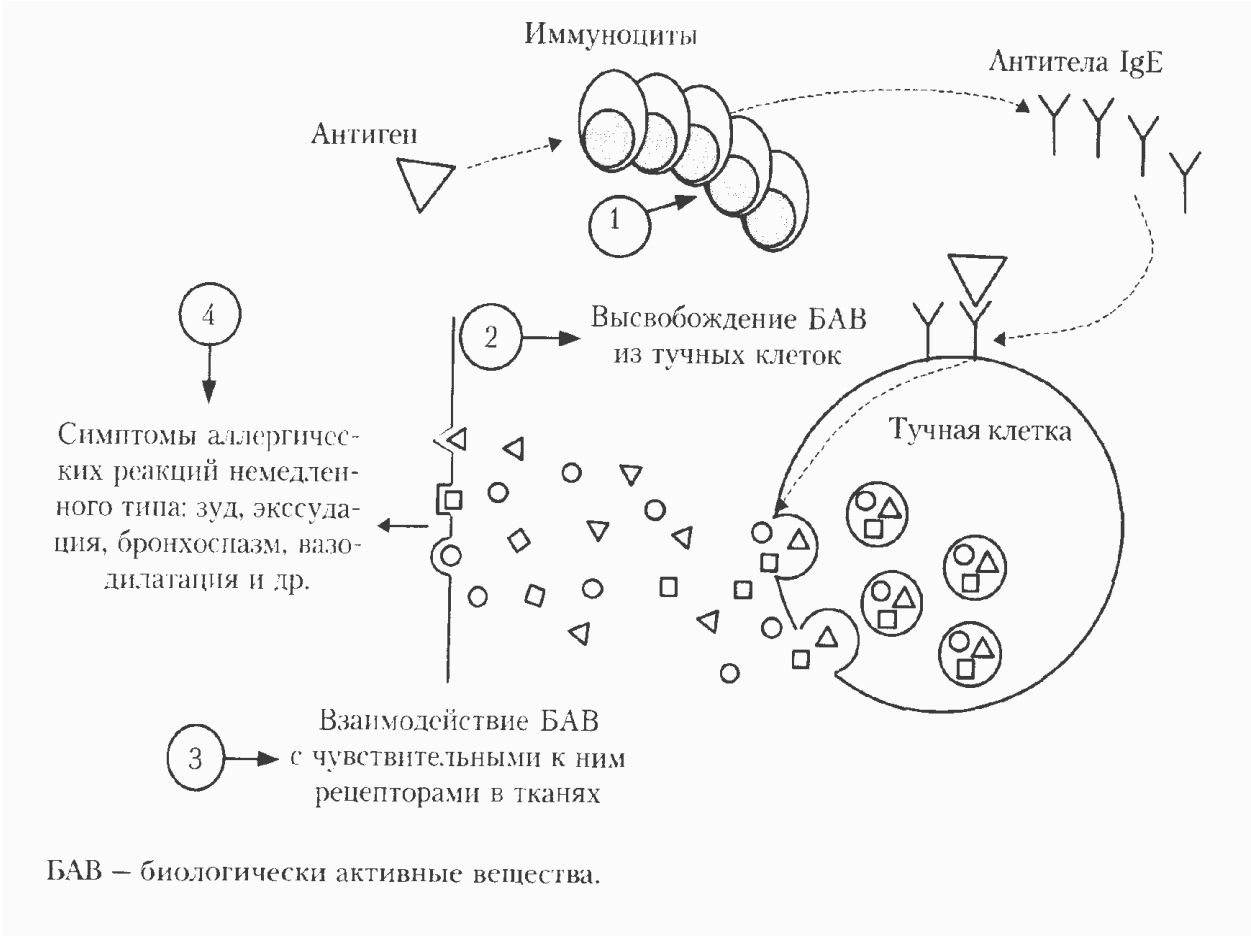


Рис. 29 Схема развития аллергической реакции немедленного типа

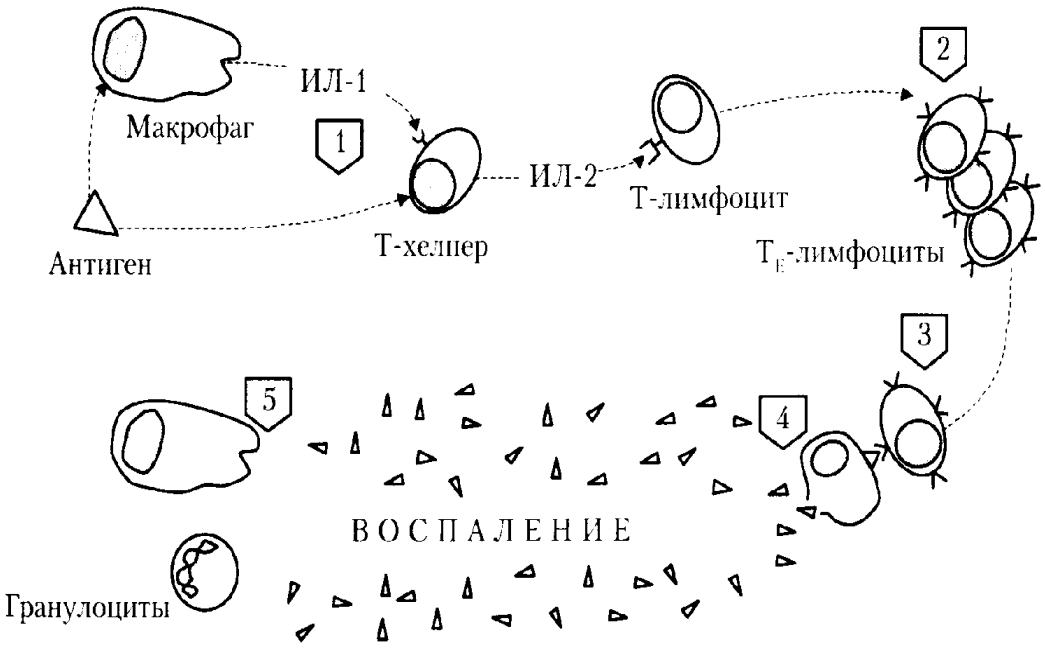
этом они становятся сенсибилизированными. Тучные клетки находятся практически во всех тканях организма. Их называют так из-за большого количества гранул, в которых депонируются гистамин, серотонин, простагландины и другие биологически-активные вещества. В наибольшем количестве тучные клетки обнаруживаются в окружающей вены соединительной ткани легких, кожи, миндалин, в слизистой носоглотки, кишечнике. При повторном поступлении антигенов в организм происходит их взаимодействие с антителами на поверхности тучных клеток, тучные клетки при этом разрушаются, и из них высвобождается гистамин. Он

взаимодействует со специфическими H_1- и H_2-гистаминовыми рецепторами, которые контролируют различные функции организма. H_1-гистаминовые рецепторы располагаются в гладкой мускулатуре бронхов, кишечника, матки, мелких сосудах, ЦНС. При взаимодействии с ними гистамина повышается тонус и возникает спазм органов, повышается проницаемость сосудов, возникает отек ткани и др., т.е. развивается аллергическая реакция немедленного типа.

H_2-гистаминовые рецепторы расположены в слизистой желудка, сердце, сосудах, тучных клетках. При взаимодействии с ними гистамина усиливается секреция желудочного сока, расширяются сосуды, возникает тахикардия и др.

Аллергическая реакция *замедленного типа* опосредуется Т-лимфоцитами. Первоначально попавший в ткань антиген захватывается макрофагом и представляется Т-лимфоциту. Последний приобретает на своей поверхности рецептор для антигена. Образуется антиген-специфический клон Т-лимфоцитов. Посредством своих специфических рецепторов Т-лимфоциты связывают антиген, который вызывает их пролиферацию и выделение лимфокинов, повреждающих ткани. Все лимфокины способствуют накоплению лейкоцитов в очаге реакции, формированию воспаления. (Рис.25).

При аллергии замедленного типа применяются две группы ЛС: иммунодепрессанты и противовоспалительные средства для уменьшения повреждения тканей.



ИЛ – интерлейкины

Рис. 30 Схема развития аллергической реакции замедленного типа

Лечение аллергических заболеваний следует начинать с выяснения природы аллергена и устранения контакта с ним. Если вследствие тех или иных причин не удается избежать воздействия аллергена, прибегают к использованию противоаллергических ЛС.

Для лечения таких состояний используются:

а) глюкокортикоиды;

б) блокаторы H_1-гистаминных рецепторов;

в) стабилизаторы мембран тучных клеток;

г) функциональные антагонисты медиаторов аллергии.

Глюкокортикоиды влияют на все этапы аллергии. Они подавляют образование иммунных клеток (лимфоцитов, плазмоцитов) и уменьшают продукцию антител, предупреждают разрушение тучных клеток, оказывают действие, противоположное медиаторам аллергии (см. также «Гормональные ЛС коры надпочечников»). Их применяют при бронхиальной астме, сенной лихорадке, в дерматологии (экзема, псориаз, дерматит и др.), анафилактическом шоке и других аллергических реакциях.

Блокаторы гистаминовых рецепторов. Выделяют H_1- и H_2-антигистаминные средства, способные блокировать тот или иной вид рецепторов и выключают соответствующие реакции. Избирательность действия ЛС на гистаминные рецепторы довольно велика.

Сам гистамин почти не используется в медицинской практике, его применяют только в диагностических целях при исследовании состояния секреторной функции желудка. Напротив, антагонисты гистамина, блокирующие H_1- и H_2-гистаминовые рецепторы, применяются очень широко (блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов – циметидин, ранитидин, фамотидин и др.) (см. «Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения»).

Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов конкурентно ингибируют рецепторы гистамина и обладают разнообразными фармакологическими эффектами: антигистаминным, седативно-снотворным, холинолитическим, противорвотным, местноанестезирующим и др. ЛС предупреждают и снимают бронхоспазм, стабилизируют проницаемость сосудистой стенки, снимают зуд, устраняют спазмы кишечника и матки, вызванные гистамином.

Эти средства применяют при крапивнице, аллергических ринитах, поллинозах, кожном зуде, аллергической сыпи, нейродермите, дерматите, экземе, как составной элемент комплексного лечения бронхиальной астмы, анафилактического шока, отека легких, а ЛС I поколения – также при затруднении засыпания, для премедикации перед наркозом, для потенцирования действия неопиоидных анальгетиков (анальгина и др.), при болевом синдроме.

Побочные нежелательные эффекты блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов связаны с их М-холинолитическими свойствами (сухость во рту, запоры и затруднение мочеотделения, тахикардия, повышение внутриглазного давления и нарушение зрения) или снотворным (сонливость, ухудшение внимания и работоспособности). Поэтому людям, профессия которых требует непрерывного внимания и быстрой реакции (водители транспорта, операторы,

летчики и др.), амбулаторное лечение такими противогистаминными лекарственными средствами противопоказано. Это касается ЛС 1 поколения, которые являются неселективными и влияют на разные рецепторы. Все ЛС этой группы противопоказаны при беременности, многие из них с осторожностью следует назначать при глаукоме и язвенной болезни, заболеваниях почек и печени.

Выделяется 3 поколения антигистаминных средств.

Свойства ЛС 1-го поколения: являются липофильными, проникают через ГЭБ; помимо влияния на рецепторы гитамина они могут блокировать М-холинорецепторы, α-адренорецепторы, серотониновые рецепторы и проявляют следующие эффекты: седативно-снотворный, холинолитический, противорвотный и противоукачивающий. При длительном приеме (2-3 недели) снижается антигистаминовая активность (тахифилаксия). Имеются лекарственные формы для инъекций.

Свойства ЛС 2-го поколения: оказывают избирательное действие на H_1-рецепторы, антигистаминное действие более выражено, не дают седативного эффекта (являются гидрофильными и плохо проникают через ГЭБ), не обладают холинолитической, адреноблокирующей активностью, не влияют на серотониновые рецепторы. Длительность действия – 12-24 часа. Отсутствует тахифилаксия при длительном применении. Способны блокировать калиевые каналы сердечной мышцы и вызывать нарушения сердечного ритма. Имеются лекарственные формы для местного применения.

Свойства ЛС 3-го поколения: являются активными метаболитами антигистаминных средств первого и второго поколений, не проникают через ГЭБ, длительность действия – 12-24 часа.

Таблица 5 Сравнительная характеристика антигистаминных средств

Лекарственные средства	**Антигистаминная активность**		**Седативный эффект**	**М-холинолитическая активность**
	Сила действия	*Длительность действия*		
Лекарственные средства I поколения				
Дифенгидрамин	++	3-5	++	++
Прометазин	+++	6-8	+++	+++
Хлоропирамин	+++	4-6	+	+
Клемастин	+++	8-12	+	+
Мебгидролин	+	24	-	-
Хифенадин	++	4-6	-	-
Лекарственные средства II поколения				
Терфенадин	+++	12	-	-
Астемизол	+++	24	-	-
Лоратадин	+++	24	-	-
Цетиризин	+++	24	-	-
Эбастин	+++	24	-	-

Лекарственные средства III поколения				
Фексофенадин	+++	12	-	-
Дезлоратадин	+++	24	-	-

Антигистаминные лекарственные средства I поколения

Дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол, дифекол) – один из основных представителей антигистаминных средств, блокирующих H_1-рецепторы, оказывает сильное седативное и снотворное действие. Применяют димедрол внутрь, внутримышечно, иногда в вену, местно на кожу и слизистые оболочки, ректально. Под кожу не вводят из-за раздражающего действия. Длительность действия 3-5 часов.

Прометазина гидрохлорид (дипразин, пипольфен) является производным фенотиазина. Проявляет сильную антигистаминную активность, оказывает выраженное влияние на ЦНС, обладает сильным седативным действием, усиливает действие наркотических, снотворных, анальгезирующих и местноанестезирующих средств. Назначают внутрь (после еды), внутримышечно, внутривенно, но не подкожно. Длительность действия – 6-8 часов.

Клемастина фумарат (тавегил) по фармакологическим свойствам сходен с димедролом, но более активен и действует более длительно – 8-12 часов. Оказывает умеренный седативный эффект.

Диметинден (фенистил) обладает седативным, антигистамииным, холиноблокирующим эффектами. Длительность действия – 12 часов. Применяется внутрь и местно. Нежелательные эффекты возникают редко.

Хлоропирамин (супрастин, субрестин) похож по действию на дипразин, длительность действия – 4-6 часов.

Квифенадин (фенкарол) обладает высокой антигистаминной активностью. Практически не оказывает седативного и снотворного действия, не обладает холинолитической активностью. Обладает раздражающим действием. Применяют внутрь после еды.

Мебгидролин (диазолин) является лекарственным средством длительного действия – до 24 часов без седативного и снотворного эффектов. Обладает умеренной антигистаминной активностью. Применяют при различных аллергических заболеваниях, когда угнетение ЦНС нежелательно. Назначают внутрь после еды.

Антигистаминные лекарственные средства II поколения

Противоаллергические средства II поколения – Терфенадин (трексил), Лоратадин (кларитин, эролин, кларистин, кларисенс), Астемизол (гисманал, гисталонг), Цетиризин (зиртек, парлазин, теларикс, аллеркапс), Эбастин (кестин) являются эффективными продолжительно действующими лекарственными средствами, применяются чаще всего 1 раз в день. Иногда возможны аритмии.

Антигистаминные средства III поколения

К III поколению относится Фексофенадин (телфаст, фексомакс, алтива), Дезлоратадин (эриус) – длительно действующие высокоэффективные ЛС без выраженных побочных эффектов. Противопоказаны детям до 12 лет.

Стабилизаторы мембраны тучных клеток

Блокируют поступление в тучные клетки ионов кальция и стабилизируют мембрану тучных клеток и их гранул, в результате чего тормозится процесс дегрануляции и выброс медиатора аллергии. (Рис. 26).

Кромогликат натрия (интал, ифирал, кромолин-натрий, кропоз, ломузол) урежает и облегчает приступы бронхиальной астмы. Является лекарственным средством I поколения *кромонов*. Его применяют для лечения бронхиальной астмы (но не для купирования приступа) ингаляционным способом с помощью ингалятора типа «Спинхалер». Ингалятор заряжается специальной капсулой, содержащей 20 мг тонкодисперсного порошка (на одну ингаляцию). Выпускается также в виде аэрозоля. Эффект проявляется не сразу, а только в течение нескольких недель регулярного применения. ЛС хорошо переносится больными, хотя может вызвать кашель и кратковременный бронхоспазм. Кромолин-натрий применяется также для лечения аллергических ринитов (назальный спрей), конъюнктивитов (глазные капли).

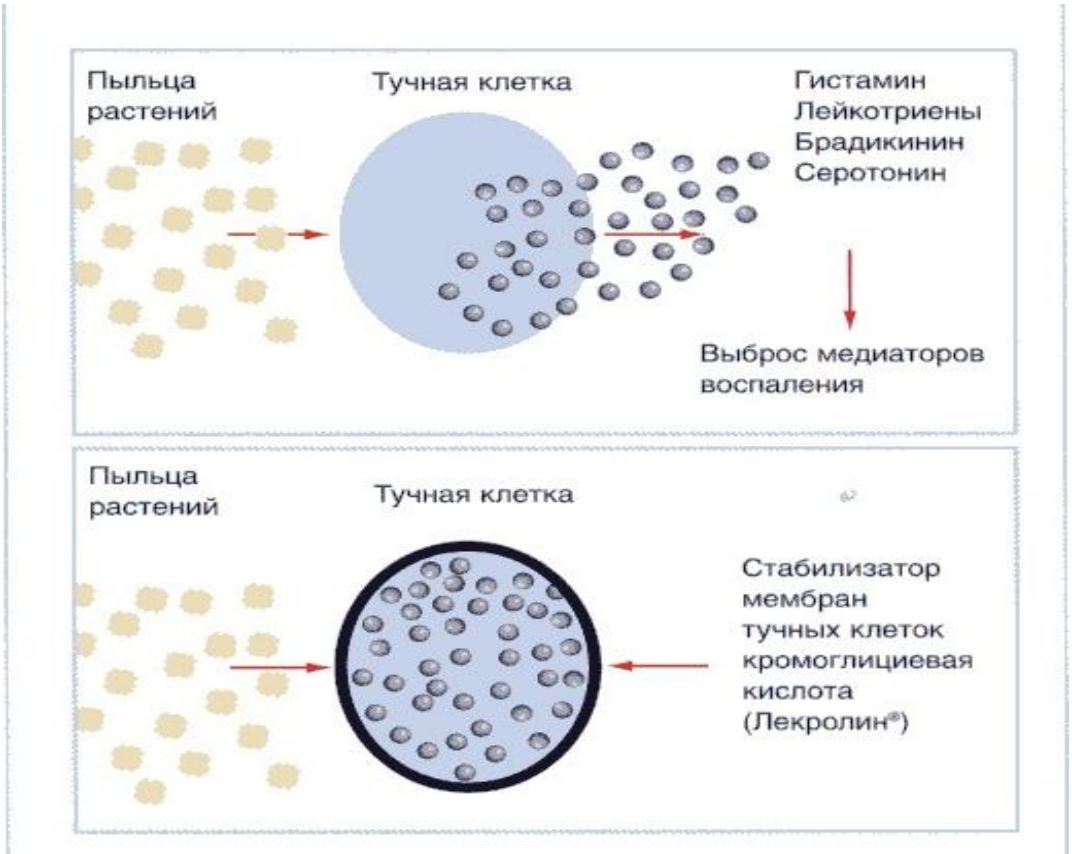


Рис. 31 Механизм действия стабилизаторов мембраны тучных клеток

Ко II поколению кромонов относится Недокромил-натрий (тайлед). ЛС ингибирует высвобождение гистамина, простагландинов, лейкотриенов из

тучных клеток и других БАВ, участвующих в воспалительной реакции бронхов. Длительное непрерывное применение тайледа уменьшает гиперреактивность бронхов, улучшает дыхательную функцию, уменьшает интенсивность и частоту возникновения приступов удушья. Применяют при бронхиальной астме, астматическом бронхите и других заболеваниях дыхательных путей. Эффект развивается к концу первой недели приема ЛС в виде ингаляций.

Кетотифен (задитен, кетасма) тормозит выброс из тучных клеток медиаторов аллергии и оказывает блокирующее действие на H_1–гистаминовые рецепторы. ЛС хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и проникает во все ткани, назначается внутрь. Применяется для предупреждения приступов бронхиальной астмы, при аллергических ринитах, конъюнктивитах, дерматитах и др. Стойкий эффект наступает через 10-12 недель ежедневного приема. Переносится хорошо, иногда наблюдается сонливость из-за угнетения ЦНС.

Функциональные антагонисты медиаторов аллергии

Активируют физиологическую реакцию, противоположную той, которая вызывается этими медиаторами. Показания к выбору того или иного средства определяются характером аллергической реакции. Так, при спастических реакциях желудочно-кишечного тракта применяют *М-холиноблокаторы* (атропин и др.) и *спазмолитики миотропного действия* (но-шпа и др.); при бронхиальной астме – *β-адреномиметики* (сальбутамол и др.), *спазмолитические средства* (аминофиллин и др.), *М-холиноблокаторы* (атровент); при аллергическом рините местно в виде капель и мазей применяют *α-адреномиметики* (галазолин и др.). Но они оказывают лишь временный симптоматический эффект.

Наиболее опасным проявлением аллергической реакции немедленного типа является *анафилактический шок* (бронхоспазм, падение давления, асфиксия и смерть). Большинство шоков обусловлено введением ЛС – вакцин, сывороток, антибиотиков, плазмозамещающих жидкостей.

Средством экстренной помощи считается *эпинефрин* (по 0,3-0,5 мл 0,1% р-ра под кожу (или в мышцу) с интервалами в 10-15 мин., затем вводят *глюкокортикоиды* (преднизолон до 100 мг и др.). При бронхоспазме – раствор аминофиллина. Проводят инфузию 5% раствора глюкозы или изотонического раствора хлористого натрия.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Diphenhydramini hydrochloridum (Dimedrolum) (Б)	Табл. 0,02; 0,05; 0,025 Амп. 1% р-р – 1мл	По ½ - 1 табл. 1-4 раза в сутки В мышцу 1-5мл. В вену капельно на р-ре глюкозы.

Promethazini hydrochloridum (Diprazinum, Pipolphenum) (Б)	Табл. (драже) 0,025; 0,05 Амп. 2,5% р-р – 1 мл	По 1 табл. 2-3 раза в сутки (после еды) В мышцу 1-2 мл
Chloropyraminum (Suprastinum) (Б)	Табл. 0,025 Амп. 2% р-р – 1 мл	По 1 табл. 2-3 раза в сутки В мышцу (в вену) по 1-2 мл
Clemastini fumaras (Tavegylum) (Б)	Табл. 0,001; 0,002	По 1 табл. 2 раза в сутки
	Амп. 0,1% р-р – 2 мл	В мышцу (в вену) по 1-2 мл
Mebhydrolinum (Diazolinum) (Б)	Драже 0,05; 0,1	По 1-2 драже 1-2 раза в сутки после еды
Quifenadinum (Phencarolum) (Б)	Табл. 0,025; 0,05	По 1-2 табл. 3-4 раза в сутки (после еды)
Astemizolum (Hismanalum) (Б)	Табл. 0,005; 0,01	По 1 табл. 1 раз в сутки
Loratadinum (Claritinum)	Табл. 0,01 Сироп 0,1% – 100мл,120мл	По 1 табл. 1 раз в день По 1 чайной ложке 1 раз в день
Sodium – cromoglicatum (Cromolynum – natrium, Intalum)	Капс. 0,02; 0,1 Аэрозоль 100; 200; 400 доз Флак. 2% р-р – 5 мл, 10 мл	Ингаляционно по 1-2 капс. 4 раза в сутки Ингаляционно По 1-2 капли в полость конъюнктивы 4 раза в сутки
Nedocromilum – sodium (Tiladum)	Аэрозоль 56 и 112 доз	Ингаляционно 2 раза в сутки
Ketotifenum (Zaditenum, Ketasma) (Б)	Табл. (капс.) 0,001; 0,002	По 1 табл. (капс.) 1-2 раза в сутки

Контрольные вопросы

1.Схема развития аллергической реакции немедленного типа. Роль гистамина.

2.В чем заключается механизм действия и классификация противоаллергических средств?

3.Как действуют противоаллергические средства прямого и непрямого действия?

4.Чем отличаются антигистаминные средства 1 и 2 поколений? Какие лекарственные средства к ним относятся?

5.Показания к применению антигистаминных средств, глюкокортикоидов.

6.Основные нежелательные побочные эффекты противоаллергических средств.

7.Принцип купирования анафилактического шока.

Тесты для закрепления

1. Дифенгидрамин:

а) Блокирует H_1-гистаминовые рецепторы б) Применяется при крапивнице в) Возбуждает ЦНС г) Повышает секрецию кислоты в желудке д) Оказывает седативный эффект

2.При аллергических реакциях целесообразно:

а) Затормозить реакцию антиген-антитело б) Нарушить выход гистамина из тучных клеток в) Перевести острое воспаление в аллергию замедленного типа г) Уменьшить образование антител д) Стимулировать H_2-гистаминовые рецепторы

3.Антиаллергическое действие оказывают:

а) Кеторолак б) Дексаметазон в) Астемизол г) Анальгин

4.Астемизол назначают при:

а) Крапивнице б) Сенной лихорадке в) Аллергическом рините
г) Депрессиях д) Стенокардии

5.Отметьте антигистаминные средства непрямого действия:

а) Димедрол б) Лоратадин в) Интал г) Кетотифен

Правильные ответы:

1 – а,б,д;
2 – а,б,г;
3 – б,в;
4 – а,б,в;
5 – в,г.

Средства, применяемые при гипоиммунных состояниях

ЛС бактерий и грибов	*ЛС тимуса*	*Синтетические ЛС*	*Растительные ЛС*	*ЛС заместительной терапии*
Продигиозан	Тималин	Левамизол	Н-ка эхинацеи	Реаферон
Пирогенал	Т-активин	Бендазол	Иммунал	Бетаферон
Имудон	Вилозен	Полиоксидоний	Иммунитал	Виферон
Бронхо-мунал	Тимостимулин	Ликопид	Стимунал	Интрон
ИРС-19	Тимоген	Метилурацил	Эстифан	Кипферон
Рибомунил		Лейкоген	Тримунал	Ронколейкин
			Фитонсол	Иммуноглобулин G

Варианты дефицита и дисфункции иммунной системы многочисленны, и они являются показаниями для лечения иммуностимулирующими и иммуномодулирующими средствами.

Иммуностимуляторы и иммуномодуляторы применяют при затяжных инфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваниях, вялотекущих регенеративных процессах (ожоги, трофические язвы, тяжелые травмы), после химиотерапии у онкобольных, рассеянном склерозе, псориазе и др.

Среди них выделяют несколько групп:

Лекарственные средства бактерий и грибов

Продигиозан и Пирогенал являются очищенными полисахаридами бактериальных мембран, усиливают неспецифическую резистентность организма, стимулируют Т-систему иммунитета и образование интерферонов.

Имудон, Бронхо-Мунал, ИРС-19 – лиофилизированные лизаты бактерий; Рибомунил – смесь титрованных рибосом и протеогликанов мембран бактерий. Стимулируют функцию Т- и В-лимфоцитов, продукцию иммуноглобулинов, активизируют фагоцитоз.

Применяются при хронических инфекционных заболеваниях, для коррекции воспалительных процессов с затяжным течением, вялозаживающих ранах, лучевой терапии.

Лекарственные средства тимуса (вилочковой железы)

Являясь центральным органом иммунной системы, тимус вырабатывает несколько пептидных гормонов, которые обеспечивают созревание лимфоцитов и регуляцию разных стадий иммунного ответа. Из тимуса крупного рогатого скота получено ряд ЛС, содержащих комплексы тимических гормонов – Тималин, Т-активин, Вилозен, Тимостимулин, Тимоген и др. При их применении активизируются клеточный и Т-зависимый гуморальный иммунитет, фагоцитоз, продукция цитокинов, процессы регенерации тканей и кроветворения.

ЛС тимуса назначают при первичных и вторичных иммунодефицитах, в периоды их обострений, гнойных процессах, аутоиммунных заболеваниях,

новообразованиях, хронических инфекциях, трофических язвах, пролежнях, ожогах и др.

Вилозен применяется местно при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей.

Синтетические лекарственные средства

Левамизол (декарис) обладает иммуностимулирующим действием, стимулирует систему клеточного и гуморального иммунитета, повышает фагоцитарную активность макрофагов, выработку Т-лимфоцитов, интерферонов и интерлейкинов. Его используют при системной красной волчанке, опухолях, хронических инфекциях.

Бендазол (дибазол) активирует неспецифическую резистентность организма, повышая фагоцитарную активность макрофагов, увеличивая синтез антител, интерферонов и других факторов. Действие ЛС развивается медленно, поэтому его используют для профилактики инфекционных заболеваний (гриппа и других ОРВИ в период эпидемий).

Метилурацил, Пентоксил, Натрия нуклеинат – стимуляторы лейкопоэза. Применяются при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания.

Ликопид – синтетический аналог фрагмента пептидогликана клеточной стенки бактерий; стимулирует синтез интерлейкинов. Показан при псориазе, аутоиммунных заболеваниях.

Полиоксидоний – синтетическое лекарственное средство, активирует фагоцитирующие клетки, клетки-киллеры, продукцию цитокинов, антител. Назначают внутримышечно и внутривенно при иммунодефицитных состояниях, связанных с вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями.

Иммунофан представляет собой синтетический гексапептид, обладающий иммуномодулирующей активностью. Применяют при хронических инфекционных заболеваниях, в комплексной терапии ВИЧ-инфекции и др.

Лекарственные средства растительного происхождения

ЛС *эхинацеи пурпурной* – Иммунал, Иммунитал (сок из травы), Эхинацин (жидкий экстракт), Эстифан (сухой экстракт корней эхинацеи) являются стимуляторами неспецифического иммунитета, активизируют костно-мозговое кроветворение, фагоцитоз, обладают противовирусным и противоопухолевым действием.

Иммуностимулирующим действием обладают ЛС корня *солодки* (сироп), микроводоросли *спирулины* (Фитосплат и др.), растительные адаптогены – ЛС *женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой, аралии, алоэ, шиповника, чеснока*. Они активизируют преимущественно клеточный иммунитет, способствуют высвобождению интерферонов, повышают неспецифическую резистентность организма. Применяются для профилактики и лечения (в составе комбинированной терапии) простудных заболеваний: гриппа, инфекционно-воспалительных процессов и т.п. Выпускаются комбинированные таблетки, содержащие экстракты растений: «Фитонсол» –

эхинацея + женьшень, «Эхингин» - эхинацея + солодка, «Тримунал» – эхинацея + женьшень + солодка.

Средства заместительной иммунотерапии

Их получают из крови, плазмы сыворотки крови человека или других биологических источников. Эти ЛС возмещают недостаток факторов системы иммунитета.

Среди них выделяются ЛС *иммуноглобулинов, интерферонов, интерлейкинов.*

Иммуноглобулин G человеческий нормальный содержит белки плазмы человека, антитела против широкого диапазона часто встречающихся инфекционных заболеваний. Применяется для создания краткосрочного пассивного иммунитета к большому числу вирусных и бактериальных инфекций, иммунодефицитных состояниях, недостаточности антител. Возможно развитие аллергических реакций.

Интерфероны подразделяются на *природные* (первое поколение), получаемые из донорской крови и *рекомбинантные,* полученные методом генной инженерии (второе поколение).

Из первого поколения используют интерфероны: человеческий лейко- и лимфоцитарный α-, β- и γ-интерфероны. Их применяют при вирусных заболеваниях, опухолях. (см. «Противовирусные средства»).

γ-интерферон (имукин) вырабатывается Т-лимфоцитами и оказывает многогранное модулирующее влияние на иммунную систему: повышает фагоцитоз, модулирует антителообразование, усиливает действие Т-киллеров на инфицированные, поврежденные и опухолевые клетки и др.

Применяется γ-интерферон для лечения онкологических заболеваний, коллагенозов, ревматоидного артрита, хронических вирусных, грибковых и других инфекциях. Побочными эффектами могут быть кратковременное повышение температуры тела, кожные сыпи.

К рекомбинантным относятся Реаферон, Бетаферон, Виферон, Интрон, Кипферон и др. Они обладают противовирусным, иммуномодулирующим и противоопухолевым свойствами.

Из группы интерлейкинов используются рекомбинантные Беталейкин (интерлейкин-1), Ронколейкин (интерлейкин-2). Их применяют при врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях, для лечения злокачественных опухолей, септических состояний различной этиологии. При введении препаратов интерлейкинов могут наблюдаться повышение температуры тела, озноб, головная боль.

Для повышения неспецифической резистентности используются различные витаминные ЛС (витамины С, А, Е и др.)

Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) применяются для подавления реакции тканевой несовместимости при пересадке органов, при некоторых аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном полиартрите, неспецифическом язвенном колите, системной красной волчанке, гепатите и др. Особенно сильным иммунодепрессивным действием обладают цитостатические лекарственные средства – Циклофосфан, Меркаптопурин, Хлорбутин и др.,

а также *глюкокортикоиды*. Их иммунодепрессивный эффект проявляется в снижении количества лимфоцитов, торможении образования иммунных комплексов, снижении уровня иммуноглобулинов, угнетении фагоцитоза.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Pyrogenalum	Амп. 1 мл (100; 250; 500 и 100 МПД (минипирогенных доз)	В мышцу 1 раз в сутки до 1000 МПД
Ribomunylum	Офиц. табл.	По 3 табл. утром натощак
Licopidum	Табл. 0,001; 0,01	Под язык по 1-2 табл. 1 раз в сутки

Immunalum	Флак. 50 мл; 100 мл	По 20 кап. 3 раза в сутки после еды
Aestifanum	Табл. 0,2	По 1-2 табл. 3 раза в сутки после еды
Broncho-munalum	Капс. 0,0035; 0,007	По 1 капс. утром натощак
Betaleukinum	Амп. 0,05; 0,5; 1,0 мг сухого порошка	Под кожу или в вену (капельно) на 0,9% р-ре натрия хлорида
Reaferonum	Амп., флак..500000МЕ, 1000000МЕ, 3000000МЕ, 5000000 МЕ сухого в-ва	В мышцу, под кожу на 0,9% р-ре по схеме
Viferonum	Свечи по 500000 МЕ	По 1 свече в прямую кишку 2 раза в сутки

Контрольные вопросы

1.Назовите факторы клеточного и гуморального иммунитета.

2.В чем заключается специфическая и неспецифическая иммунотерапия?

3.Чем отличаются иммуностимуляторы и иммуномодуляторы?

4.Что такое иммунодепрессанты? Какие ЛС обладают таким действием?

5.Назовите ЛС иммуностимуляторов растительного происхождения, бактерий и грибов, вилочковой железы. Их показания к применению.

6.Назовите ЛС интерферонов, интерлейкинов. Укажите применение.

Тесты для закрепления

1.Антидепрессивным действием обладают:
а) Ликопид б) Преднизолон в) Циклофосфан г) Полиоксидоний

2. Иммунал:
а) ЛС эхинацеи б) ЛС солодки в) ЛС спирулины г) ЛС женьшеня

3.Укажите лекарственные средства тимуса:
а) Пирогенал б) Тималин в) Вилозен г) Ликопид

4.Показания к применению иммуностимуляторов, кроме:
а) АГ б) Бронхит в) Рассеянный склероз г) Псориаз

Правильные ответы:

1 – б,в;
2 – а;
3 – б,в;
4 – а.

Глава 3.8 Противомикробные и противопаразитарные средства

Значительная часть заболеваний человека вызывается живыми возбудителями: бактериями, грибами, вирусами, простейшими, риккетсиями и др. Противомикробные средства предназначены для борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний человека. Они представлены тремя группами ЛС: *дезинфицирующими* средствами, которые уничтожают возбудителей во внешней среде; *антисептическими* средствами, которые используются для уничтожения возбудителей на поверхности кожи и слизистых оболочек; *химиотерапевтическими* средствами, предназначенными для уничтожения возбудителей заболеваний внутри организма и лечения инфекционных заболеваний.

Все противомикробные средства в зависимости от концентрации и ряда других условий могут оказывать на возбудителей заболеваний бактериостатическое (нарушают внутриклеточный синтез белка и задерживают рост и размножение микроорганизмов) или бактерицидное действие (нарушают синтез и проницаемость клеточной мембраны микроорганизмов и вызывают их гибель).

Антисептики и дезинфектанты (от греч. anti – против, septicas – гнилостный и от лат. – de – устранение, греч. – infectio – заражение) не обладают избирательностью противомикробного действия, в то время как

химиотерапевтические средства оказывают влияние на определенные виды микроорганизмов.

3.8.1 Антисептические и дезинфицирующие средства

Галогенсодержащие	*Ароматического ряда*	*Алифатического ряда*	*Окислители*	*Красители*
Хлорамин Б	Фенол	Формальдегид	Перекись водорода	Метиленовый синий
Хлоргексидина биглюконат	Ферезол	Спирт этиловый	Калия перманганат	Бриллианто-вый зеленый
Себидин	Орасепт	Инол	Гидроперит	Этакридина лактат
Р-р йода спиртовой	Ихтиол	Септоцид		
Йодинол	Деготь березовый	Септоцид-Р		
Йодовидон	Линимент Вишневского			

Соли тяжелых металлов	*Нитрофураны*	*Детергенты*	*Кислоты*	*Растительные*
Серебра нитрат	Фурацилин	Дегмицид	Кислота борная	Хлорофил-липт
Протаргол		Роккал	Кислота салициловая	Настойка календулы
Колларгол		Хибискраб		Настойка эвкалипта
		Церигель		Ротокан
		Мирамистин		

Эти ЛС не обладают избирательностью действия, в соответствующих концентрациях губительно влияют на большинство микроорганизмов. Их используют при лечении инфицированных ран, поражений слизистых оболочек, для обработки воды и пищи, обеззараживания медицинских инструментов, белья, выделений больного и т.п.

Антисептики должны обладать высокой активностью, низкой токсичностью, быть клинически стойкими, не должны оказывать местного раздражающего и отрицательного резорбтивного действия.

Провести резкую границу между антисептиками и дезинфектантами не всегда возможно, т.к. многие вещества в определенных концентрациях используют как антисептики, а в более высоких – с целью дезинфекции.

Галогенсодержащие соединения

К данной группе антисептиков относятся соединения хлора и йода.

Хлорамин Б – соединение, содержащее 25-29% активного хлора и способен его отщеплять. Оказывает антисептическое и дезодорирующее действие. Применяют 1-2% растворы для промывания ран, смачивания салфеток, тампонов; 0,25-0,5% растворы для обработки рук и дезинфекции неметаллического инструментария; 1-5% растворы для обеззараживания предметов ухода и выделений больных.

Хлоргексидина биглюконат (хибискраб, пливасепт) оказывает противомикробное действие в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов. Применяют в виде 0,02-0,05% растворов для промывания полостей тела, глаз, для обработки рук, стерилизации инструментов, 0,1% р-р – для общей дезинфекции.

При длительном наружном применении ЛС возможны зуд, сухость кожных покровов. Хлоргексидин входит в состав таблеток «Гексорал», «Дрилл», «Себидин» для лечения заболеваний полости рта и горла.

К хлорсодержащим лекарственным средствам относится также Пантоцид в таблетках, используемый для обеззараживания воды.

Раствор йода спиртовой (настойка йода) содержит активный йод. Широко применяется как антисептик в виде 5% растворов для обработки операционного поля, рук хирурга, краев ран. Это лекарственное средство оказывает сильное раздражающее действие на кожу и может вызвать ожоги.

Йодоформ – органическое соединение йода, обладающее способностью отщеплять активный йод. По антисептической активности значительно уступает раствору йода. Применяется в виде присыпок и мазей для лечения инфицированных ран и язв.

Йодинол – комплекс йода с поливиниловым спиртом. В виде 1% раствора применяется для лечения ран, ожогов, гнойно-воспалительных процессов кожи, хроническом тонзиллите, гнойном отите. С этой целью применяется раствор Люголя (раствор йода в водном растворе калия йодида). При применении ЛС йода возможны явления *йодизма*.

Йодовидон (бетадин) – комплекс иода с поливинилпирролидоном. Выпускается в виде 1% растворов и применяется для лечения инфицированных ран, ожогов.

Йодискин – 0,2% раствор йода. Применяется для обработки операционного поля, рук хирурга, дезинфекции слизистых оболочек и кожи. Сожержит увлажняющие компоненты.

Соединения ароматического ряда

К этой группе ЛС относятся производные бензола.

Фенол является первым антисептиком, который был применен в хирургической практике. Его получают из продуктов перегонки каменного угля. Растворы фенола оказывают сильное бактерицидное действие в отношении вегетативных форм микроорганизмов, на споры оказывают слабое влияние. Применяют в виде 3-5% растворов для дезинфекции помещений, инструментов, белья, выделений; в виде 0,1-0,5% растворов – для консервирования лекарственных веществ, сывороток и др.

Фенол оказывает на кожу и слизистые оболочки раздражающее и прижигающее действие, легко через них всасывается и в больших дозах может вызывать токсические резорбтивные явления: головокружение, слабость, расстройство дыхания, коллапс. При попадании концентрированных растворов фенола на кожу ее следует обработать спиртом.

Фенол входит в состав лекарственных средств: «Ферезол» – для удаления бородавок, сухих мозолей, папиллом; «Орасепт» – для лечения заболеваний горла.

Ихтиол получают при перегонке сланцев. Обладает антисептическим и противовоспалительным действием. Представляет собой почти черную сиропообразную жидкость со своеобразным запахом. Применяется наружно в мазях (10%-30%) при заболеваниях кожи (ожоги, экзема, рожистое воспаление и др.), при артритах и других воспалительных заболеваниях.

Деготь березовый – продукт переработки коры березы. Содержит фенол, смолы и другие вещества. Оказывает дезинфицирующее, инсектицидное (вызывает гибель насекомых) и местнораздражающее действие.

Применяют наружно в виде 10-30% мазей и линиментов для лечения кожных заболеваний (экзема, лишай, чесотка и др.). Входит в состав мази Вилькинсона (для лечения чесотки и грибковых заболеваний) и бальзамического линимента по А.В. Вишневскому (для лечения ран и язв).

Соединения алифатического ряда

Из этой группы к антисептиккам относятся некоторые соединения альдегидов и спиртов.

Раствор формальдегида (формалин) содержит 36,5-37,5% формальдегида. Оказывает сильное бактерицидное действие на вегетативные формы микроорганизмов и споры. Применяют в виде 0,5-1% растворов для мытья рук, обмывания кожи при повышенной потливости, для дезинфекции белья, посуды, металлического и неметаллического инструментария.

При местном действии на кожу и слизистые оболочки раствор формальдегида дегидратирует ткани и оказывает дубящий эффект, вызывает уплотнение кожи.

Спирт этиловый обладает выраженными противомикробными свойствами. Его применяют для дезинфекции инструментов, обработки рук хирурга, операционного поля. Противомикробная активность спирта этилового повышается с увеличением его концентрации. Однако для обеззараживания кожи лучше пользоваться 70% спиртом этиловым, который проникает в более глубокие слои эпидермиса, чем 95%. 95% спирт этиловый обладает вяжущим действием и применяется для лечения ожогов.

Полиспиртовые антисептики – Инол, Септоцид, Септоцид-Р – содержат этиловый, пропиловый, изопропиловый спирты. Применяются для обработки рук, операционного поля.

Окислители

К данной группе антисептиков относятся вещества, которые, разлагаясь, выделяют молекулярный или атомарный кислород. Благодаря этому они способны окислять белки протоплазмы микробных клеток, вызывая гибель микроорганизмов.

Раствор перекиси водорода (пергидроль) содержит 27,5-31% перекиси водорода. Применяют для полосканий и смазываний при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек (стоматитах, ангине), для лечения гнойных ран.

Раствор перекиси водорода, содержащий 2,7-3,3% перекиси водорода, применяют в качестве дезинфицирующего и дезодорирующего (от лат. de – устранение, odor – запах) средства для промываний и полосканий при стоматите, ангине, гинекологических заболеваниях, гнойных ранах и др. При нанесении растворов перекиси водорода на кожу, слизистые оболочки, раневую поверхность под влиянием фермента каталазы перекись водорода разлагается с образованием молекулярного кислорода, который, выделяясь в виде пузырьков, способствует механическому очищению ран, язв, полостей от инфекции и гноя. Кроме того, перекись водорода способствует остановке кровотечений.

Используются также таблетки «Гидроперит», представляющие собой комплексное соединение перекиси водорода с мочевиной. Применяют вместо перекиси водорода в качестве антисептического, депигментирующего средства.

Калия перманганат, в сравнении с перекисью водорода, оказывает более выраженное противомикробное действие за счет отщепления атомарного кислорода.

Кроме того, растворы калия перманганата обладают дезодорирующими, вяжущими и прижигающими свойствами. В качестве антисептика используются 0,01-0,1% растворы для полоскания горла, промывания ран, спринцевания в гинекологической и урологической практике. Для смазывания язвенных и ожоговых поверхностей применяется 2-5% растворы. Для промывания желудка при отравлениях морфином, фосфором и другими используется 0,05% раствор калия перманганата.

Красители

Красители являются лекарственными средствами с относительно невысокой токсичностью для человека, что позволяет в ряде случаев назначить их внутрь. В белковой среде (гной, кровь) противомикробное действие красителей резко ослабевает.

Бриллиантовый зеленый является наиболее активным антисептиком из числа красителей. Применяют наружно в виде 1-2% спиртового раствора или водного растворов для обработки ссадин, царапин, при пиодермиях (гнойничковые заболевания кожи), блефаритах (воспаление век) и других поражениях кожи. Входит в состав жидкости Новикова.

Метиленовый синий является менее активным ЛС по сравнению с бриллиантовым зеленым. Он используется наружно в виде 1-3% спиртовых растворов при ожогах и гнойничковых заболеваниях кожи. При отравлениях некоторыми ядами (синильная кислота, сероводород, нитриты) растворы метиленового синего вводят в вену. Его действие в качестве основано на способности переводить гемоглобин крови в метгемоглобин, который связывает цианиды.

Этакридина лактат в виде растворов, присыпок, мазей используется в дерматологии, офтальмологии, урологии, хирургии, гинекологии для обработки и лечения гнойных ран, промывания полостей, слизистых оболочек рта, зева, носа. Входит в состав мази Конькова.

Кислоты

Многие кислоты оказывают противомикробное действие путем гидролиза белков протоплазмы микроорганизмов. Однако большинство их невозможно использовать в качестве антисептиков из-за выраженного раздражающего действия. Поэтому лишь некоторые из них, оказывающие слабое раздражающее действие на ткани, применяются как антисептики.

Кислота борная обладает противомикробной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, в том числе к синегнойной палочке. Применяется 2-4% водные растворы для орошения ран и гнойных полостей, полоскания ротовой полости, промывания глаз, в виде 5-10% мази и присыпок при воспалительных заболеваний кожи.

Раствор борной кислоты спиртовой 1-5% применяют как антисептическое средство в виде ушных капель при отитах.

Кислота салициловая оказывает противомикробное, отвлекающее, раздражающее и кератолитическое действие. Применяется при кожных заболеваниях и для обработки инфицированных ран в виде присыпок (2-5%), мазей, паст и спиртовых растворов (1-10%). Входит в состав ЛС: паста Лассара, паста Теймурова, мозольный пластырь, Персалан и др.

Нитрофураны

Антисептики, относящиеся к производным нитрофурана, характеризуются высокой противомикробной активностью и относительно малой токсичностью для человека.

Фурацилин обладает широким спектром действия. Наружно фурацилин применяют в виде растворов 1:5000 для лечения гнойных ран, язв, ожогов, пролежней; для промывания полостей тела при гнойно-воспалительных процессах в них; для полоскания рта и горла при стоматитах, ангине; при конъюнктивитах в виде глазных капель и многих других заболеваниях. Внутрь иногда назначают при бактериальной дизентерии. Входит в состав лекарственного средства «Фурапласт» для обработки ссадин, царапин, порезов и других мягких травм кожи.

Детергенты

Детергенты (от лат. – detergeo – стирать, чистить) – поверхностно-активные вещества, которые способны изменять поверхностное натяжение воды, тем самым способствуют очищению кожи и различных предметов от жира, инородных частиц, микроорганизмов, т.е. обладают моющими свойствами. Кроме этого, они изменяют проницаемость клеточных мембран микроорганизмов, нарушают транспорт веществ через оболочку микробной клетки.

Дегмицид, Роккал, Хибискраб, Церигель применяются для обработки рук хирурга, операционного поля, для дезинфекции хирургического инструментария и др.

Мирамистин (септомирин) – антисептик группы катионных детергентов. Применяется в виде 0,01% раствора для лечения ран, ожогов,

остеомиелита, воспалительных заболеваний женских половых органов, уретритов, простатитов, хламидиоза, грибковых поражений кожи.

Соли тяжелых металлов

Механизм противомикробного действия солей металлов в низких концентрациях связан с блокированием сульфгидрильных групп ферментов микроорганизмов.

Соли тяжелых металлов оказывают также местное действие на ткани: вяжущее, раздражающее, прижигающее. Оно зависит от способности ионов металлов при взаимодействии с белками образовывать альбуминаты. Если происходит коагуляция белков тканей в самых поверхностных слоях ткани, ткань уплотняется, образуется пленка – вяжущее действие. При более глубоком проникновении вещества происходит раздражение клеток и нервных окончаний. Если свертывание белков охватывает большое число клеток и вызывает их гибель (некроз), проявляется необратимое прижигающее действие.

Сила противомикробного и местного действия возрастает при увеличении концентрации ЛС, длительности действия и степени его диссоциациии. Сила их противомикробного действия значительно уменьшается в присутствии гноя и крови, т.к. они реагируют со всеми белками, независимо от природы.

ЛС серебра. Как антисептик применяется *нитрат серебра* (ляпис). В небольших концентрациях (1-2%) оказывает вяжущее и противовоспалительное действие, а в высоких концентрациях (5% и более) – прижигающее. Применяется для лечения кожных язв, эрозий, трещин, в офтальмологии при конъюнктивитах, бленнорее, для промываний мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, а также для прижигания бородавок, избыточных грануляций.

Протаргол и колларгол – недиссоциирующие соединения серебра. Прижигающего действия на ткани не оказывают. Их растворы применяют для промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря (1-3% растворы), при бленнорее, блефаритах, конъюнктивитах (1-3% растворы), для смазывания слизистой оболочки верхних дыхательных путей, при ринитах (1-5% раствор).

При острых отравлениях солями тяжелых металлов при попадании яда внутрь возникают острые боли в животе, рвота, понос с примесью слизи и крови, головные боли, металлический привкус и чувство жжения во рту. Помощь при отравлении заключается в промывании желудка водой с активированным углем, назначении солевых слабительных, для обезвреживания яда в мышцу или под кожу вводится 5% раствор унитиола.

Комбинированные дезинфектанты многофункционального применения

Эти средства производятся на основе четвертичных аммониевых соединений, полигексаметиленгуанидина, альдегидов, органических кислот, алкоголей. Полидез, Дескоцид, КДИ, КДП, Гексадекон, Славин обладают дезинфицирующим, антикоррозионным, дезодорирующим свойствами.

Антисептическими свойствами обладает ряд ЛС *растительного происхождения:* Хлорофиллипт – из листьев эвкалипта; настойка календулы, настойка эвкалипта, «Ротокан», «Миррамил» - комбинированные лекарственные средства, содержащие экстракт ромашки, тысячелистника, календулы и многие другие лекарственные средства.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Chloraminum B	Порошок	1-2% р-ры для промывания ран, смачивания салфеток; 0,25-0,5% р-ры для обработки рук и неметаллических инструментов; 1-5% р-ры для обеззараживания предметов ухода и выделений
Chlorhexidini bigluconas (Hibiscrab, Plivasept)	Флак. 4%. 5%, 20% р-р – 300 мл, 500 мл	0,02-0,05% растворы для промывания полостей, глаз, ран; 0,5-1% растворы для обработки рук, инструментов, 0,1% раствор для дезинфекции
Sebidinum, Drill	Офиц. табл.	По 1 табл. каждые 2-4 часа до полного рассасывания во рту
Sol. Iodi spirituosa (Б)	Флак. 5% р-р – 10 мл Амп. 5% – 1 мл	Для обработки операционного поля, краев ран
Iodinolum(Б)	Флак. 100 мл	Для лечения ран, язв, ожогов Для промывания миндалин Капли в ухо, нос
Phenolum (Acidum carbolicum) (Б)	Флак. 3% глицериновый р-р - 10 мл	Ушные капли (по 10капель 2-3 раза в день в теплом виде)
Ichthyolum	Мазь 10% и 20% – 15.0; 25,0	На пораженные участки кожи

	Свечи 0,2	По 1 свече в прямую кишку 1-2 раза в сутки
Pix liquida Betulae	Мазь и линимент 10%-30,0	На пораженные участки кожи
Sol. Formaldehydi (Formalinum)	Флак. 10% р-ра 100мл (официнальный раствор)	Наружно 0,5-1% раствор; 0,05-0,1% для спринцеваний
Sol. Hydrogenii peroxydi diluta	Официнальный 3% р-р во флаконе	Наружно для обработки кожи, ран и др.
Sol. Hydrogenii peroxydi concentrata (Perhydrolum) (Б)	Официнальный р-р 27,5-31% р-р во флаконе	Смешивают с водой 1:10. используют для промываний, полосканий
Kalii permanganas	Порошок	0,1% - 0,5% раствор для промывания ран, 0,01-0,05% раствор для полоскания рта и промывания полостей; при отравлениях для промывания желудка; 2-5% раствор для смазывания ожогов, язв
Viride nitens	Флак. 1% и 2% спиртовой р-р – 10 мл и 15 мл	На пораженные участки кожи и слизистых
Methylenum coeruleum	Порошок	1-3% спиртовые растворы наружно; 0,02% водный р-р для промывания мочевого пузыря
Aethacridini lactas (Rivanolum) (Б)	Порошок	0,05-0,2% водный раствор для промываний, спринцеваний, присыпки, мази, пасты – наружно

Acidum boricum	Порошок Флак. 3% спиртовой р-р – 10 мл	Наружно в присыпках, мазях Капли в ухо (3-5 кап. 2-3 раза в сутки)
Acidum salicylicum	Порошок Флак. 1% спиртовой р-р- 40 мл	Наружно для нанесения на кожу
Furacilinum (Б)	Порошок Табл. 0,1	0,02% растворы для промываний, полосканий
Degmicidum, Roccalum	Флак. 100 мл; 250 мл; 500 мл	Для обработки рук, предметов ухода, инструментов и др.
Argenti nitras (А)	Порошок	2-10% растворы для смазывания кожи и прижиганий 1-2% глазные мази и растворы 0,25%-0,5% растворы для смазывания слизистых
Collargolum (Б) Protargolum	Порошок	1-3% растворы для промываний; 1-5% растворы для смазывания слизистых оболочек
Miramistinum (Septomirinum)	Флак. 0,01% р-р – 100 мл	На ожоговую или раневую поверхность По 2-3 мл в уретру По 1-2 мл в наружный слуховой проход
Chlorophylliptum	Флак. 1% спиртовой р-р – 100 мл Флак. 2% масляный р-р – 20 мл	Наружно для промываний, полосканий

Контрольные вопросы

1.На чем основан механизм действия галогенсодержащих антисептических средств?

2.Для чего применяют спиртовой раствор йода?

3.Каков механизм противомикробного действия окислителей?
4.Какие антисептики относятся к красителям?
5.В каких случаях применяют раствор фурацилина?
6.Какие антисептические средства можно использовать для обработки рук хирурга?
7.Назовите растительные антисептики.

Тесты для закрепления

1.Настойка йода оказывает действие:
а) Противомикробное б) Противогрибковое в) Прижигающее
г) Обволакивающее д) Анестезирующее

2.Калия перманганат:
а) Является окислителем б) Оказывает вяжущее действие
в) Активируется под действием каталазы
г) Отщепляет молекулярный кислород
д) Оказывает прижигающее действие

3.Хлоргексидин:
а) Является красителем
б) Применяется в виде 20% раствора
в) Применяется в виде 0,5% раствора
г) Дезинфицирует операционное поле
д) Применяется при конъюнктивитах

4.К антисептикам алифатического ряда относятся:
а) Спирт этиловый
б) Раствор формальдегида
в) Цинка сульфат
г) Деготь березовый

5.При микробном конъюнктивите можно назначить:
а) Хлоргексидин б) Церигель в) Цинка сульфат г) Протаргол

Правильные ответы
1 – а,б,в;
2 – а,б,д;
3 – в,г;
4 – а,б;
5 – в,г.

3.8.2 Химиотерапевтические средства

К химиотерапевтическим средствам относят противомикробные и противопаразитарные вещества, которые воздействуют на микроорганизмы и

паразиты, находящиеся в различных тканях и внутренних органах. Применяются для лечения и профилактики инфекционных и паразитарных болезней, химиотерапии злокачественных новообразований.

Основоположником химиотерапии является немецкий ученый П.Эрлих. Он первым в 1907 году синтезировал ряд соединений мышьяка и доказал их избирательное действие на возбудителя сифилиса. Важными этапами в развитии химиотерапии были открытие сульфаниламидных ЛС – в 30-годы, антибиотиков – в 40-е годы.

Лечение химиотерапевтическими средствами имеет свои особенности, т.к. при его проведении необходимо учитывать взаимодействие не двух, а трех факторов: ЛС, возбудитель заболевания и больной. Химиотерапевтические средства устраняют причину заболевания, уничтожая возбудителя или задерживая его рост.

Для эффективного и в то же время безопасного лечения инфекционных и паразитарных болезней следует учитывать основные принципы антибактериальной терапии.

1. При химиотерапии необходимо пользоваться тем ЛС, к которому чувствителен возбудитель данной инфекционной болезни. Поэтому необходимо прежде всего установить точный диагноз и чувствительность возбудителя к лекарственному средству. Желательно использовать антибактериальные ЛС как можно более направленного действия. Учитываются особенности больного, локализация инфекции, симптомы заболевания и данные лабораторных исследований возбудителя.
2. Лечение необходимо начинать как можно раньше после начала заболевания. При серьезных инфекциях, особенно внутрибольничных, когда очевидно наличие множественных возбудителей, следует как можно раньше начать лечение антибиотиками широкого спектра действия.
3. Если возбудитель чувствителен ко многим антимикробным средствам, то выбор лекарственного средства основывается на сравнительной оценке токсичности ЛС, особенностей фармакокинетики (возраст, функция почек и печени) и фармакодинамики (проникновение ЛС в очаги поражения и его активность в них). ЛС, обладающие выраженным побочным действием, применяют, только если у них есть преимущества по сравнению с менее токсичными ЛС.
4. Лечение начинают и продолжают максимально допустимыми дозами, точно соблюдая интервалы между введениями, чтобы не возникло устойчивости микроорганизмов к лекарственному средству. В большинстве случаев совершенно недопустимо уменьшать число введений за счет увеличения разовой дозы.
5. При выборе антибиотика следует учитывать особенности его фармакокинетики (проникновение в различные органы, ткани, среды, через плаценту, в грудное молоко, скорость элиминации и др.), нежелательные эффекты и противопоказания.
6. Необходимо знать разовые и суточные дозы антибиотиков, кратность введения, а также сроки лечения антибактериальными средствами при различных локализациях инфекции.

7. Большинство инфекций поддается лечению одним лекарственным средством, но в ряде случаев рекомендуется комбинированная антимикробная терапия: когда возбудитель неизвестен или чувствительность возбудителя к антимикробным средствам варьирует, для достижения синергизма, при тяжелых и смешанных инфекциях, для уменьшения токсичности ЛС, т.к. в комбинациях берутся более низкие дозы каждого ЛС и в некоторых других случаях.

8. Лечение острой неосложненной инфекции должно продолжаться не менее 72 часов после нормализации температуры и улучшения состояния. При локализованных инфекционных процессах, при сепсисе необходима более длительная терапия.

9. Отменять ЛС необходимо одномоментно, чтобы не возникало резистентных штаммов возбудителя.

Основные причины, приводящие к утрате чувствительности микроорганизмов к антибиотикам могут быть следующие:

а) микробы начинают вырабатывать ферменты, которые разрушают антибиотики, например бета-лактамазы, разрушающие пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики;

б) изменяется проницаемость цитоплазматической мембраны микробов для антибиотиков (тетрациклинов, аминогликозидов, бета-лактамов), и препараты уже не могут проникать внутрь клетки и оказывать свое действие;

в) у микроорганизмов изменяется структура определенных участков рибосом, белков или ферментов, с которыми ранее связывались антибиотики, что приводит к утрате эффекта (аминогликозиды, макролиды).

Возможны и другие причины, а также сочетание у одного микроба разных способов реализации устойчивости к антибиотикам.

Преодолеть устойчивость позволяет комбинированное применение антибиотиков, сочетание антибиотиков группы бета-лактамов с веществами, ингибирующими бета-лактамазы. Разработан и ряд организационных мер, предупреждающих быстрое развитие устойчивости: запрет на применение антибиотиков без достаточных оснований, строжайшее соблюдение асептики (режима), чтобы ограничить распространение резистентных штаммов по больнице и др. Один из радикальных путей преодоления резистентности микробов состоит в постоянном поиске новых полусинтетических и полностью синтетических ЛС.

В качестве лечебных мероприятий должны включаться средства, активизирующие защитные силы организма – витамины, адаптогены, иммуностимуляторы. Необходимо также принимать меры по устранению или ослаблению нежелательного побочного действия химиотерапевтических ЛС.

Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками можно разделить на три группы.

1.Связанные с прямым отрицательным воздействием на организм человека. Они связаны с химическим строением ЛС и их способностью поражать отдельные органы. Их степень зависит от дозы и частоты применения. Например, нефротоксичностью обладают аминогликозиды, полимиксины, угнетают кроветворение – левомицетины и т.д.

2.Общие (неспецифические) осложнения чаще всего проявляются в виде аллергических реакций разной формы и тяжести. В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются при лечении пенициллинами, особенно у детей, страдающих аллергическими заболеваниями.

3.Осложнения, связанные с противомикробным действием антибиотиков. При длительном назначении антибиотиков внутрь подавляется нормальная микрофлора кишечника, нарушается синтез некоторых витаминов, угнетается иммунитет. Кроме того, при гибели чувствительной к антибиотику кишечной палочки создаются благоприятные условия для размножения других микроорганизмов, устойчивых к антибиотику, например, золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов типа Candida. Нарушения нормального баланса микрофлоры называется дисбактериозом. В условиях дисбактериоза грибы, которые обычно являются сапрофитами, приобретают патогенные свойства и вызывают поражение слизистой оболочки кишечника и других органов. Возникают кандидамикозы. Для профилактики и лечения кандидамикозов используются специальные противомикробные средства (нистатин и др.)

Таблица 8 Возможные неблагоприятные влияния ряда антибиотиков

	Аллер-гические реакции	Неблагоприятные влияния неаллергической природы					
Антибиотики		местно раздра-жающее действие	угнетение функции печени	угнетение функции почек	угнетение кроветворения	нарушение слуха	супер-инфекция (дисбактериоз)
Пенициллины	+	+					+
Цефалоспорины	+	+		+			+
Макролиды	+	+					+
Аминогликозиды	+	+		+		+	+
Тетрациклины	+	+	+				+
Левомицетин	+	+			+		+
Полимиксины	+	+		+			+

Для профилактики и лечения дисбактериозов применяются *пробиотики.* Они представляют собой высушенные ЛС микроорганизмов кишечной флоры человека. Попадая в кишечник, микроорганизмы оживают и создают нормальную микрофлору, подавляя рост патогенных микроорганизмов. Их выпускают в виде сухих микробных масс во флаконах, ампулах, капсулах, таблетках, пакетах для перорального применения: Бифидумбактерин, Колибактерин, Лактобактерин, Линекс, Биофлор и др. Их принимают за 20-30 минут до еды. Применяют при дисбактериозах, кишечных инфекциях, колитах, энтероколитах.

Антибиотики

Бактерицидные	***Бактериостатические***
β-лактамные	Аминогликозиды
Пенициллины	Тетрациклины
Цефалоспорины	Левомицетины
Карбапенемы	Макролиды
Монобактамы	Линкозамиды
Полимиксины	Рифамицины
Гликопептиды	Оксазолидиноны

Антибиотики – соединения микробного, растительного, животного и синтетического происхождения, способные избирательно подавлять рост, развитие и размножение микроорганизмов.

Термин «антибиотики» появился в 1942 году и происходит от слова «антибиоз» - антагонизм между микроорганизмами. Одни микроорганизмы подавляют жизнедеятельность других с помощью выделяемых специфических веществ – антибиотиков (от греч. anti – против, bios – жизнь).

В 1929 году микробиолог А.Флеминг опубликовал сообщение о том, что зеленая плесень подавляет рост стафилококков. Культуральная жидкость этой плесени, содержащая антибактериальное вещество, была названа А.Флемингом пенициллином. В 1940 году Х.Флори и Э.Чейн получили пенициллин в чистом виде. В 1942 году З.В.Ермоловой был получен первый отечественный пенициллин (крустозин). В настоящее время имеется несколько тысяч антибиотических веществ.

Антибиотики классифицируются по трем основным признакам: химическому строению, механизму и спектру действия.

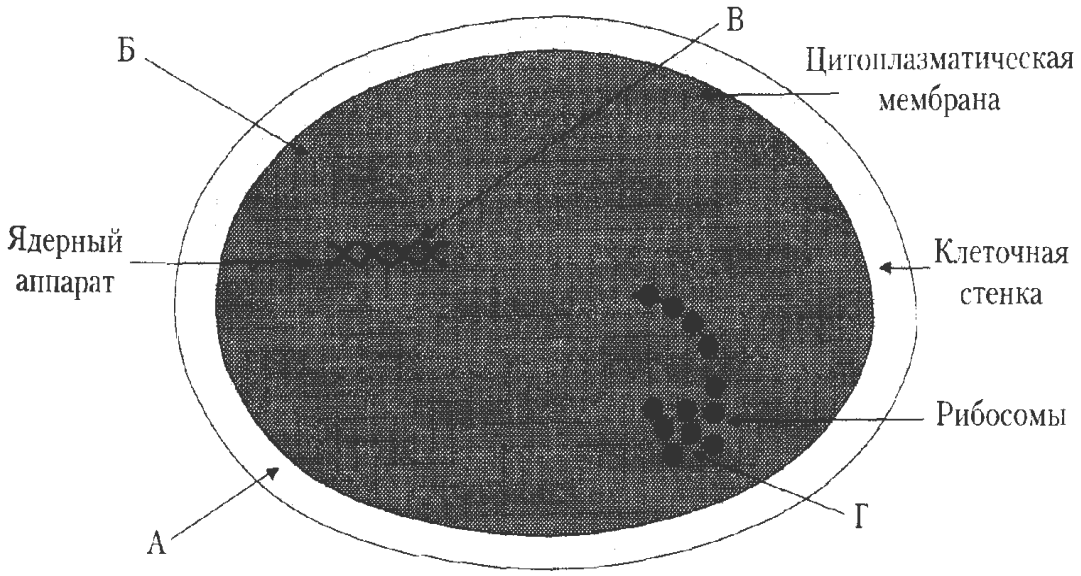
По химической структуре антибиотики делятся на β-лактамные антибиотики, макролиды, аминогликозиды, тетрациклины и др.

По типу противомикробного действия выделяются антибиотики с *бактерицидным* (β-лактамные, полимиксины, гликопептиды) и *бактериостатическим* (макролиды, линкозамиды, тетрациклины, хлорамфениколы) типом действия.

Антибиотики, которые являются наиболее эффективными при данной инфекции, к которым наиболее чувствителен возбудитель, называются *основными* или *антибиотиками выбора* (β-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, левомицетины). Антибиотики *резерва* (макролиды, линкозамиды) применяются в тех случаях, когда основные антибиотики неэффективны, при возникновении устойчивости микроорганизмов или при непереносимости основных антибиотиков (Рис. 32).

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам объясняется:

1) образованием специфических ферментов, инактивирующих или разрушающих антибиотик (например, некоторые штаммы стафилококков вырабатывают фермент *пенициллиназу (β-лактамазу*), разрушающую пенициллин и другие антибиотики; 2) уменьшением проницаемости микробной стенки для антибиотиков; 3) изменением обменных процессов в клетке.



Механизм противомикробного действия	***Группа антибиотиков***
Нарушение синтеза микробной клетки	**А** - Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) Гликопептиды
Нарушение функции цитоплазматической мембраны	**Б** - Полимиксины Полиены (противогрибковые)
Нарушение синтеза белка на уровне рибосом	**Г** - Аминогликозиды Тетрациклины Левомицетины Макролиды Линкозамиды
Нарушение синтеза нуклеиновых кислот	**В** - Рифампицин Гризеофульвин

	Разных групп

Рис. 32 Классификация антибиотиков по механизму действия

β-лактамные антибиотики

Эти соединения β-лактамной структуры с бактерицидным типом действия. β-лактамные антибиотики нарушают синтез клеточной стенки микроорганизмов. Они могут разрушаться β-лактамазой. К ним относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы и др.

Пенициллины

Природные	***Полусинтетические***
Бензилпенициллин-натрий	Оксациллин
Бензилпенициллин-калий	Ампициллин
Бензилпенициллин-прокаин	Амоксициллин
Феноксиметилпенициллин	Ампиокс
Бициллин-1	Амоксициллин+клавулановая к-та
Бициллин-5	Ампициллин+сульбактам
	Карбенициллин
	Метициллин
	Пиперациллин

В настоящее время группа пенициллина представлена большим количеством ЛС. Различают природные и полусинтетические пенициллины.

Биосинтетические (природные) пенициллины продуцируются некоторыми штаммами зеленой плесени рода Penicillum. Все они сходны по химическому строению. Основой их молекулы являются 6-аминопенициллановая кислота, которая может быть выделена из культуральной жидкости в кристаллическом виде.

Механизм противомикробного действия пенициллинов связан с их специфической способностью ингибировать биосинтез клеточной стенки микроорганизмов (бактерицидное действие), находящихся в фазе роста или деления, вызывать лизис бактерий. На покоящийся микроб пенициллины не действуют. Спектр действия природных пенициллинов одинаков: кокки, возбудители газовой гангрены, столбняка, ботулизма, сибирской язвы, дифтерии, спирохеты, лептоспиры. На другие возбудители природные пенициллины не влияют.

Пенициллины проникают во все органы и ткани (за исключением костей и мозга). Выводятся с мочой в неизмененном виде.

Применяют для лечения заболеваний, вызванных чувствительными к нему возбудителями ангины, скарлатины, пневмонии, сепсиса, раневых инфекций, остеомиелита, сифилиса, менингита, гонореи, рожистом воспалении, инфекций мочевыводящих путей и др.

В настоящее время ЛС пенициллина считаются наименее токсичными лекарственными средствами, однако в ряде случаев могут вызвать побочные реакции: головную боль, повышение температуры тела, крапивницу, бронхоспазм и другие аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока.

ЛС пенициллина противопоказаны при повышенной чувствительности и аллергических заболеваниях.

В качестве ЛС природных пенициллинов используются различные соли бензилпенициллина. Их назначают только парентерально, т.к. в кислой среде желудка он разрушается.

Бензилпенициллина натриевая соль хорошо растворима в воде, вводят ее в основном в мышцу, растворив в изотоническом растворе хлорида натрия. ЛС быстро всасывается из мышцы, создавая в крови максимальную концентрацию через 15-30 минут после инфекции, и через 4 часа практически полностью выводится из организма, поэтому внутримышечные инъекции ЛС необходимо производить через каждые 4 часа. При тяжелых септических состояниях растворы вводят в вену, а при менингитах – под оболочку спинного мозга, при плевритах, перитонитах – в полости тела. Могут использовать также растворы в виде глазных, ушных капель, капель в нос, аэрозолей.

Бензилпенициллина калиевая соль по свойствам идентична натриевой соли, но ее нельзя вводить эндолюмбально и внутривенно, т.к. ионы калия могут вызвать судороги и угнетение сердечной деятельности.

Бензилпенициллина прокаиновая соль отличается меньшей растворимостью в воде и более длительным (до 12-18 часов) действием. ЛС образует с водой суспензию и вводится только в мышцу.

К лекарственным средствам бензилпенициллина пролонгированного действия относятся производные *бензатинпенициллина*. Они содержат растворимые (натриевую и калиевую) и нерастворимые (новокаиновую) соли бензилпенициллина.

Бициллин-1 (ретарпен) оказывает противомикробное действие в течение 7-14 дней, действие его начинается через 1-2 дня после введения.

Бициллин –3 оказывает действие 4 -7 дней, а Бициллин-5 - до 4 недель.

Бициллины с водой образуют суспензии и назначают только в мышцу. Их применяют в том случае, когда необходимо длительное лечение сифилиса, для профилактики обострений ревматизма и др.

Феноксипенициллин (V-пенициллин, оспен) несколько отличается от бензилпенициллина химическим строением и кислотоустойчивостью, что делает его пригодным для применения внутрь. Под действием пенициллиназы он разрушается. Назначают его при легких инфекциях и средней тяжести, главным образом, в детской практике.

Полусинтетические пенициллины получают на основе 6-аминопенициллановой кислоты путем замещения водорода аминной группы различными радикалами. Обладают основными свойствами бензилпенициллинов, но являются пенициллиназоустойчивыми, кислотоустойчивыми и обладают широким спектром действия (кроме

возбудителей, в отношении которых активны природные пенициллины). Ряд ЛС оказывают губительное влияние на ряд грамотрицательных микроорганизмов (шигеллы, сальмонеллы, кишечная палочка, протей и др.).

Оксациллина натриевая соль (оксациллин) активна в отношении грамположительных микроорганизмов, особенно стафилококков, не активна в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, риккетсий, вирусов, грибов. Устойчива к β-лактамазе. Назначают при инфекциях, вызванных грамположительными бактериями, продуцирующими пенициллиназу (абсцессы, ангина, пневмония и др.). Применяют 4-6 раз в сутки внутрь, в мышцу, в вену.

Ампициллин (росциллин, пентарцин) – антибиотик широкого спектра действия. Активен в отношении грамположительных (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу) и грамотрицательных микроорганизмов. Ампициллин разрушается под действием пенициллиназы. Выпускают в форме *тригидрата* (таблетки, капсулы, суспензии для приема внутрь), *натриевой соли* (сухое вещество для инъекций). Кратность введения – 4-6 раз в сутки.

Применяют при бронхитах, пневмонии, дизентерии, сальмонеллезе, коклюше, пиелонефрите, эндокардите, менингите, сепсисе и других заболеваниях, вызванных чувствительными к лекарственному средству микроорганизмами. Малотоксичен.

Амоксициллин (флемоксин, оспамокс, амоксикар, жульфамокс) обладает, как и ампициллин, широким спектром антимикробного действия. К нему устойчивы микроорганизмы, продуцирующие пенициллиназу. Кислотоустойчив, эффективен при пероральном приеме. Назначают 2-3 раза в сутки. Показания к применению: бронхит, пневмония, синусит, отит, ангина, пиелонефрит, гонорея и др. Переносится хорошо.

Карбенициллина динатриевая соль (карбенициллин) – антибиотик широкого спектра действия. Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *синегнойной палочки*, протее, некоторых анаэробных микроорганизмов. Активен в отношении грамположительных стафилококков и стрептококков. Применяют при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, синегнойной палочкой, смешанных инфекциях. Кратность введения – 4 раза в сутки. Таким же действием обладают антибиотики Пиперациллин, Азлоциллин, Дикарциллин и др.

Ампиокс (оксамп) – комбинированное ЛС, состоящий из смеси натриевых солей ампициллина и оксациллина в соотношении 2:1. Применяют внутримышечно и внутрь. Кратность приема – 4-6 раз в сутки. Применяют при инфекциях дыхательных путей, желчевыводящих, мочевыводящих путей, инфекциях кожи, гонорее и др.

Клавулановая кислота и Сульбактам являются β-лактамными соединениями с низкой антибактериальной активностью, но высоким сродством к большей части β-лактамаз, с которыми они вступают в необратимую связь. При назначении в сочетании с амоксициллином и ампициллином клавулановая кислота и сульбактам, перехватывая β-лактамазы, защищают тем самым антибиотики.

Комбинированные ЛС – «Амоксиклав», «Аугментин», «Флемоклав», «Тароментин», «Уназин», «Амписульбин», «Сультасин», «Сультамициллин» – показаны при инфекциях, вызванных микроорганизмами, устойчивость которых к амоксициллину и ампициллину вызвана их β-лактамазной активностью.

Цефалоспорины

1-е поколение	***2-е поколение***	***3-е поколение***	***4-е поколение***
Цефалексин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим
Цефазолин	Цефаклор	Цефоперазон	Цефпирром
	Цефамандол	Цефтриаксон	

Цефалоспорины – полусинтетические антибиотики, являющиеся производными 7-аминоцефалоспорановой кислоты, которая сходна с основой структуры антибиотиков-пенициллинов – 6-аминопеницилановой кислотой. В отличие от большинства пенициллинов, цефалоспорины устойчивы в кислой среде и к пенициллиназе.

Механизм противомикробного действия такой же, как и у пенициллинов: ингибирование синтеза клеточной стенки возбудителей, находящихся в фазе роста и деления. Обладают широким спектром действия, превосходят пенициллины по антибактериальной активности, характеризуются низкой токсичностью. Хорошо всасываются из ЖКТ, в организме распределяются относительно равномерно.

Существуют 4 поколения цефалоспоринов.

Цефалоспорины 1 поколения являются антибиотиками широкого спектра действия, более активны в отношении грамположительных стафилококков, стрептококков, в том числе штаммов, образующих пенициллиназу, а также умеренно подавляют кишечную палочку, протей.

Цефалексин (кефлекс) – ЛС 1 поколения для перорального приема. Хорошо всасывается в ЖКТ. Применяют при инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, отитах, остеомиелитах, гонорее. Кратность приема – 3-4 раза в сутки.

Цефазолин (кефзол, оризолин, тотацеф) – ЛС для парентерального применения. Применяется при инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи, костей, суставов, раневых, сифилисе, гонорее и др. Кратность введения – 2-3 раза в сутки.

Цефалоспорины II поколения обладают широким спектром антимикробного действия. Практически не уступая антибиотикам 1 поколения по влиянию на грамположительные кокки, они значительно превосходят их по активности в отношении грамотрицательных возбудителей, в том числе и устойчивые к пенициллинам. К ним устойчивы энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

Цефуроксим (кетоцеф, зинацеф, зиннат) – ЛС для перорального применения широкого спектра действия. Проникает через гематоэнцефалический барьер.

Применяется при сепсисе, менингите, эндокардите, инфекциях костей, суставов, инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей и др. Кратность приема – 2-3 раза в сутки.

К цефалоспоринам II поколения относятся также Цефамандол (мандол), Цефаклор (цеклор, верцеф) и др. Выпускаются в разных лекарственных формах.

Цефалоспорины III поколения более активны в отношении грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. На грамположительные кокки (особенно стафилококки) их воздействие несколько слабее, чем у цефалоспоринов 1 поколения. Обладают высокой активностью против синегнойной палочки. Проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому можно назначать при менингите. Выводятся почками.

Цефотаксим (клафоран, оритаксим, тарцефоксим), Цефоперазон (цефобид), Цефтриаксон (лонгацеф) – ЛС для парентерального введения. Применяется при тяжелых инфекциях в мышцу или в вену. Кратность введения 1-2 раза в сутки.

Цефалоспорины IY поколения – Цефепим (максипим), Цефпирром (кейтен). Обладают широким спектром действия в отношении аэробных и анаэробных бактерий. Устойчивы к β-лактамазе. Применяются инъекционно при тяжелых смешанных инфекциях 1 раз в сутки.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, рвота, аллергические реакции, изменение картины крови, нефротоксичность. Больше проявляются у цефалоспоринов 1-го и 2-го поколений.

Все цефалоспорины противопоказаны при повышенной чувствительности к ним, нарушении функции почек. Нельзя сочетать с диуретиками.

Карбапенемы

1-е поколение	***2-е поколение***
Имипенем	Меропенем

Это новая группа β-лактамных антибиотиков, по химическому строению отличаются от пенициллинов и цефалоспоринов. Обладают необычайно широким спектром действия, бактерицидным типом действия, активны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных возбудителей.

Имипенем – полусинтетический антибиотик, являющийся производным тиенамицина. Угнетает синтез клеточной стенки и благодаря этому оказвает бактерицидное действие. Из ЖКТ не всасывается, вводится инъекционно. Влияет на все устойчивые штаммы микроорганизмов, не разрушается β-лактамазой. Более активен в отношении грамположительных микроорганизмов.

Имипенем инактивируется в почках. Возникающие при этом метаболиты нефротоксичны, поэтому его комбинируют с ингибитором почечных пептидаз *циластатином*, который препятствует гидролизу имипенема и снижает его

нефротоксичность. Такая комбинация выпускается в виде ЛС «Тиенам» для инъекций. Он обладает рядом свойств, выгодно отличающих его от других β-лактамных антибиотиков: низкая частота устойчивости микроорганизмов, отсутствие угнетения иммунитета и др.

Тиенам эффективен для монотерапии полимикробных и смешанных аэробно-анаэробных инфекций. Его можно назначать даже детям первого года жизни. Применяется при тяжелых инфекциях различной локализации: пневмонии, перитоните, менингите, сепсисе, а также в случае обострения хронического бактериального бронхита, инфекциях мочевыводящих путей, кожи.

Нежелательные побочные эффекты: тошнота, рвота, угнетение кроветворения, может быть почечная недостаточность. При введении в вену возможны судороги.

Меропенем (меронем) по механизму, характеру действия аналогичен имипенему, но проявляет большую активность в отношении грамотрицательных микробов. Отличается значительной устойчивостью к почечным пептидазам. Хорошо проникает в ткани, метаболизируется в печени. Реже вызывает судороги.

Монобактамы

Азтреонам

Синтетическим моноциклическим β-лактамным антибиотиком является Азтреонам. Эффективен в отношении грамотрицательных аэробных возбудителей. На грамположительные бактерии и анаэробы не действует. Проявляет бактерицидное действие за счет угнетения синтеза клеточной стенки микроорганизмов, устойчив к β-лактамазе. Выводится с мочой. Применяют при инфекциях мочевыводящего тракта, дыхательных путей, кожи и др. Возможны диспепсические нарушения, кожные аллергические реакции, головная боль, редко – гепатотоксическое действие.

Тетрациклины

Биосинтетические	***Полусинтетические***
Тетрациклин	Доксициклин
	Метациклин

Биосинтетические тетрациклины представляют собой продукт жизнедеятельности лучистых грибов. Синтезированы и внедрены в клиническую практику полусинтетические тетрациклины (доксициклин, метациклин и др.). В основе их структуры лежит конденсированная четырехциклическая тетрациклиновая система.

Тетрациклины действуют бактериостатически: угнетают биосинтез белков микробной клетки в рибосомах. Наиболее активны в отношении

размножающихся бактерий. Обладают широким спектром действия, который распространяется на грамположительные и грамотрицательными кокки и палочки. Тетрациклины эффективны против стафиллококков, стрептококков, пневмококков и актиномицетов, а также против спирохет, риккетсий, хламидий и простейших. На протея, синегнойную палочку, микобактерии, вирусы и грибы не действуют.

Тетрациклины являются средствами выбора при бруцеллезе, трахоме, холере, чуме, сыпи и тифе. Эффективны при пневмонии, вызванной микоплазмами, хламидийных инфекциях, гонорее, сифилисе, лептоспирозах, амебной дизентерии, риккетсиозах и др.

Тетрациклинам свойственна перекрестная устойчивость: микроорганизмы, устойчивые к одному из тетрациклинов, устойчивы также к другим лекарственным средствам этой группы.

Тетрациклины хорошо проникают через многие тканевые барьеры, в том числе через плацентарный. Определенные количества проходят через гематоэнцефалический барьер. Выделяются тетрациклины с мочой и желчью, часть их подвергается обратному всасыванию из кишечника.

Тетрациклины образуют труднорастворимые невсасывающиеся комплексы с ионами металлов, при этом снижается их противомикробная активность. Поэтому не следует одновременно принимать внутрь тетрациклины с молочными продуктами, антацидными средствами, лекарственными средствами железа и другими металлами.

Тетрациклины нередко вызывают нежелательные побочные эффекты и осложнения:

-раздражающее действие при приеме ЛС внутрь является одной из основных причин диспептических явлений (тошноты, рвоты, поноса), глоссита, стоматита и других нарушений в слизистой пищеварительного канала;

-оказывают токсическое действие на печень, почки, систему крови;

-способны вызывать фотосенсибилизацию и связанные с ней дерматиты;

-угнетают синтез белка, усиливают выделение из организма аминокислот, воды, некоторых витаминов группы В и других соединений;

-депонируются в тканях, богатых кальцием (костной, эмали зубов, связываются с ионами кальция, при этом нарушается структура скелета, происходит окрашивание (в желтый цвет) и повреждение зубов;

-угнетают кишечную микрофлору и способствуют развитию кандидамикоза, суперинфекции (стафиллококковый энтерит). Для предупреждения и лечения кандидамикоза тетрациклины сочетают с противогрибковым антибиотиком нистатином.

Противопоказано применение тетрациклинов беременным и кормящим женщинам, детям в возрасте до 12 лет. С осторожностью назначают при нарушениях функции печени и почек, лейкопении, заболеваниях ЖКТ.

Биосинтетические тетрациклины

Тетрациклина гидрохлорид является антибиотиком короткого действия – 6-8 часов. Назначается внутрь в таблетках, входит в состав комбинированного лекарственного средства «Олететрин».

Мазь тетрациклиновую глазную используют для лечения местных процессов – трахомы, блефаритов, бактериальных конъюнктивитов.

Полусинтетические тетрациклины

Доксициклина гидрохлорид (вибрамицин) хорошо всасывается из ЖКТ, медленно выводится из организма, поэтому назначают в меньшей суточной дозе, 1-2 раза в сутки. Доксициклин можно применять при почечной недостаточности без снижения дозы.

Метациклина гидрохлорид (рондамицин) лучше всасывается и дольше сохраняется в крови, не вызывает фотосенсибизизации. Назначается 2 раза в сутки.

Левомицетины (хлорамфениколы)

Левомицетин (хлорамфеникол)
Левомицетина стеарат
Левомицетина сукцинат растворимый
Синтомицин

Существует четыре стереоизомера природного хлорамфеникола, из которых активным в отношении микроорганизмов является только левовращающий, получивший название левомицетин.

Механизм антимикробного действия левомицетина связан с нарушением синтеза белка микроорганизмов (бактериостатическое действие).

Хлорамфеникол (левомицетин) имеет широкий спектр действия. Он охватывает грамположительные и грамотрицательные бактерии и кокки, риккетсии, спирохеты, хламидии. Не активен в отношении анаэробов, синегнойной палочки, простейших, микобактерий, грибков и вирусов. Устойчивость микроорганизмов к нему развивается относительно медленно. Из ЖКТ левомицетин всасывается хорошо. Проникает во все ткани, в том числе проходит через гематоэнцефалический барьер и плаценту. В печени подвергается химическим превращениям и в виде метаболитов выделяется почками.

Основные показания к его применению – брюшной тиф, паратиф, кишечные инфекции, риккетсиозы, бруцеллез, коклюш и другие инфекции.

В качестве нежелательных побочных эффектов известны:

- выраженное угнетение кроветворения вплоть до апластической анемии с летальным исходом; поэтому применение левомицетина требует регулярного контроля картины крови;
- раздражение слизистых оболочек пищеварительного тракта (тошнота, рвота);
- угнетение нормальной кишечной флоры, дисбактериоз, кандидамикоз;
- аллергические реакции в виде кожных высыпаний, дерматита, лихорадки и др.

Противопоказания: угнетение кроветворения, болезни печени, беременность, псориаз, детский возраст. Хлорамфеникол нельзя назначать более 2 недель, одновременно с ЛС, угнетающими кроветворение (сульфаниламиды, пирозолоны и др.)

Левомицетин (хлорамфеникол) получают из культуральной жидкости и синтетическим путем. Обладает очень горьким вкусом, что затрудняет его применение внутрь в таблетках. Левомицетина стеарат – не горького вкуса, содержит 55% левомицетина. Для парентерального введения выпускают Левомицетина сукцинат растворимый.

Местно используют Синтомицин – синтетический рацемат левомицетина в виде линиментов, свечей. Левомицетин входит в состав аэрозольных ЛС «Олазоль», «Левовинизоль», комбинированных мазей «Ируксол», «Левомеколь» и др. для лечения ран, ожогов.

Аминогликозиды

1-е поколение	***2-е поколение***	***3-е поколение***
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Канамицин	Тобрамицин	Нетромицин
Мономицин		
Неомицин		

Антибиотики данной группы в своей структуре содержат аминосахара, связанные с агликоном, т.е. имеют гликозидную структуру. Они обладают бактериостатическим и бактерицидным типом действия в зависимости от дозы, их механизм антимикробного действия заключается в нарушении синтеза белков в рибосомах микробной клетки.

Являются антибиотиками широкого спектра действия: эффективны в отношении ряда грамположительных (стафилококки, пневмококки и др.) и грамотрицательных (кишечная палочка, протей, сальмонеллы и др.) микроорганизмов. Высокоактивны в отношении кислотоустойчивых бактерий, в т.ч. микобактерий туберкулеза, синегнойной палочки, простейших. Не влияют на грибки, вирусы, риккетсии, анаэробы. Резистентность возбудителей развивается медленно, но возможна перекрестная устойчивость ко всем лекарственным средствам данной группы.

Аминогликозиды при пероральном применении из кишечника не всасываются, поэтому их вводят инъекционно. Могут назначаться местно при заболеваниях кожи и глаз. Плохо проникают в клетки и эффективны лишь при внеклеточном расположении возбудителей. Выводятся почками, создавая в моче высокие концентрации.

Аминогликозиды относятся к токсичным антибиотикам. Основными специфическими нежелательными эффектами являются повреждение слуховых нервов (ототоксическое действие вплоть до глухоты) и поражение почек (нефротоксическое действие). Выраженность этих нежелательных эффектов зависит от дозы. Аминогликозиды могут нарушать нервно-мышечную проводимость, что может быть причиной угнетения дыхания. При

лечении аминогликозидами необходимо проводить не реже 1 раза в неделю исследование мочи и аудиометрию. Отмечаются также и аллергические реакции.

Аминогликозиды противопоказаны при заболеваниях почек, нарушениях функции печени и слухового нерва. Их нельзя назначать вместе с диуретиками.

В зависимости от времени открытия, спектра действия и других характеристик выделяется три поколения аминогликозидов.

Аминогликозиды 1 поколения более эффективны в отношении микобактерий туберкулеза, возбудителей кишечных инфекций.

Стрептомицина сульфат – продукт жизнедеятельности лучистых грибов. Имеет широкий спектр противомикробного действия. При низких концентрациях действует бактериостатически, при больших – бактерицидно. Применяют стрептомицина сульфат главным образом при лечении туберкулеза, а также чумы, туляремии, инфекций мочевыводящих путей, органов дыхания. Вводят лекарственное средство чаще всего в мышцу 1-2 раза в сутки, а также в полости тела.

Для инъекций под оболочку спинного мозга при менингите используют Стрептомицин–хлоркальциевый комплекс. Это ЛС обладает меньшим раздражающим действием, но большой токсичностью.

Канамицина сульфат по свойствам близок к стрептомицину, но является более токсичным. Назначают 2 раза в сутки в мышцу при туберкулезе, бруцеллезе, сальмонеллезе, сепсисе и других инфекциях, вызванных чувствительными к канамицину возбудителями.

Неомицина сульфат в отличие от стрептомицина и канамицина неактивен в отношении микобактерий туберкулеза. Более токсичен. Парентерально не используется. Его применяют местно для лечения инфицированных ран, ожогов. Входит в состав комбинированных ушных капель «Полидекса», вагинальных таблеток «Тержинан», «Сикожинакс».

Аминогликозиды II поколения обладают наибольшей активностью в отношении синегнойной палочки, протея, кишечной палочки и некоторых стафилококков.

Гентамицина сульфат (гарамицин) оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы. Устойчивость при инфекциях мочевыводящих путей, сепсисе, раневых инфекциях, ожогах и др. Назначается 2 раза в сутки. Является менее токсичным. Применяется в инъекциях, мазях.

Тобрамицина сульфат (бруламицин) высокоактивен в отношении синегнойной палочки. Показания к применению аналогичны гентамицину.

Аминогликозиды III поколения обладают более широким спектром противомикробного действия, включая аэробные грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка, протей, кишечная палочка и др.), и микобактерии туберкулеза. На большинство грамположительных анаэробных бактерий не влияют.

Амикацина сульфат (амикин) является полусинтетическим производным канамицина. Является высокоактивным ЛС. Назначают при бактериальных

инфекциях тяжелого течения: перитонит, сепсис, менингит, остеомиелит, пневмония, абсцесс легкого, туберкулез, гнойные инфекции кожи и мягких тканей и др. Кратность введения инъекций - 2-3 раза в сутки.

Нетромицин (нетилмицин) назначается парентерально 1-2 раза в сутки.

Макролиды и азалиды

Биосинтетические	***Полусинтетические***
Эритромицин	Рокситромицин
Мидекамицин	Кларитромицин
Джозамицин	Азитромицин

В эту группу объединяются антибиотики, в структуру которых входит макроциклическое лактонное кольцо. Природные макролиды являются продуктом жизнедеятельности лучистых грибов, в последнее время получены также полусинтетические ЛС. Механизм антимикробного действия макролидов связан с торможением синтеза белков микробной клетки. Проявляют бактериостатическое действие, в зависимости от концентрации могут действовать бактерицидно.

По спектру противомикробного действия макролиды напоминают бензилпенициллины: активны в основном в отношении грамположительных микроорганизмов. В отличие от пенициллинов макролиды активны в отношении риккетсий, хламидий, анаэробов и др. К макролидам чувствительны те микроорганизмы, которые выработали устойчивость к пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам. Их используют в качестве антибиотиков резерва при непереносимости пенициллинов, особенно при инфекциях, вызванных стрептококками, пневмококками и клостридиями.

Устойчивость к ним развивается быстро.

Достаточно всасываются при назначении через рот, хорошо проникает во все ткани. Через гематоэнцефалический барьер не проходят. Выделяются с желчью, частично с мочой.

Применяют для лечения пневмонии, тонзиллитов, ангины, скарлатины, дифтерии, коклюша, рожистого воспаления, трофических язв, инфекций мочевых и желчевыводящих путей и др.

Макролиды являются достаточно безопасными антимикробными средствами. Нежелательные побочные явления наблюдаются относительно редко: диарея, аллергические реакции, поражения печени. Противопоказаны при повышенной индивидуальной чувствительности, заболеваниях печени.

Биосинтетические макролиды

Эритромицин (эритран, эрик, даверцин) является активным антибиотиком. Назначают его внутрь и местно для лечения ожогов, пролежней в мазях и растворах. В кислой среде желудка эритромицин частично разрушается, поэтому его следует применять в капсулах или таблетках (драже), покрытых оболочкой, обеспечивающей освобождение ЛС только в тонком кишечнике. Интервал приема - 6 часов. Часто применяют в

детской практике. Используется также Эритромицина фосфат для внутривенного введения.

Мидекамицин (макропен) – природный макролид второго поколения. Обладает широким спектром действия. Назначают 3 раза в сутки.

Джозамицин (вильпрафен) применяется в детской практике.

Полусинтетические макролиды

Обладают более широким спектром действия. Эффективны в лечении инфекций, передающихся половым путем, стафилококковых инфекций кожи и мягких тканей, инфекционных заболеваниях ЖКТ. Проявляют противовоспалительный эффект.

Рокситромицин (рулид) является эффективным полусинтетическим макролидом. Обладает широким антибактериальным спектром. Быстро всасывается при приеме внутрь, накапливается в тканях дыхательных путей, почек, печени. Назначают при инфекциях дыхательных путей, кожи, мягких тканей, инфекциях мочеполовой системы 2 раза в сутки.

Кларитромицин (клацид) в 2-4 раза активнее эритромицина в отношении стафилококков и стрептококков. Эффективен в отношении Helicobacter pylori. Хорошо всасываются из ЖКТ, выделяется почками. Назначают 2 раза в сутки при инфекциях дыхательных путей, кожи, мягких тканей, язвенной болезни желудка и др.

Азитромицин (сумамед) – антибиотик широкого спектра действия. Является первым представителем новой группы макролидных антибиотиков – азалиды. В высоких концентрациях в очаге воспаления оказывает бактерицидное действие. Применяют при инфекциях дыхательных путей, ЛОР - органов, кожи, мягких тканей, гонорее и др. Назначают 1 раз в сутки. Нежелательные эффекты проявляются крайне редко.

Полимиксины

Полимиксина М сульфат
Полимиксина В сульфат

Продуцируются споровой палочкой. В химическом отношении представляют собой группу циклических *полипептидов*. Оказывают бактерицидное действие, связанное с нарушением проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки. Происходит лизис микроорганизмов.

Антимикробное действие полимиксинов выражено преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов: синегнойной палочки, возбудителей кишечных инфекций (кишечной палочки, шигелл, сальмонелл). Не влияют на протей, грамположительные бактерии, микобактерии и грибы. При назначении через рот и местно практически не всасываются. Основная масса принятого внутрь ЛС выделяется в неизмененном виде с калом в

концентрации, достаточной для проявления терапевтического эффекта при кишечных инфекциях.

Полимиксина М сульфат назначают энтерально при дизентерии, энтероколитах, сальмонеллезе и других кишечных инфекциях, при подготовке больных к операциям на ЖКТ.

Наружно применяют в виде мазей и растворов при раневых инфекциях, различных гнойно-воспалительных процессах, вызванных синегнойной палочкой.

Нежелательные побочные эффекты при энтеральном и местном применении полимиксина М сульфата возникают редко. При длительном применении возможны аллергические реакции и изменение мочи (нефротоксичность).

Полимиксина В сульфат применяют парентерально при сепсисе, менингите, пневмонии, отите, синусите, инфекциях мочевых путей и других тяжело протекающих инфекциях. Применение его ограничено, т.к. при инъекционном введении возникают тяжелые нейро- и нефротоксические нарушения.

Полимиксины противопоказаны при нарушениях функции печени и почек.

Линкозамиды

Биосинтетические	***Полусинтетические***
Линкомицин	Клиндамицин

Линкомицина гидрохлорид (линкоцин, линкомицин) относится к группе линкозамидов. В терапевтических дозах действует на микробную клетку бактериостатически, при более высоких концентрациях может наблюдаться бактерицидный эффект. Подавляет синтез белка в микробной клетке.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: аэробных кокков (стафилококков, стрептококков, пневмококков), анаэробных бактерий. Устойчивость микроорганизмов к линкомицину развивается медленно. Относится к антибиотикам резерва, назначаемым при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами, резистентными к пенициллину и другим антибиотикам.

Хорошо всасывается при назначении через рот, проникает во все ткани, накапливается в костной ткани. Выделяется почками и с желчью.

Применяют при сепсисе, остеомиелите, пневмонии, абсцессе легкого, гнойных и раневых инфекциях, местно – при гнойно-воспалительных заболеваниях в виде мазей, рассасывающихся пленок (Линкоцел, Феранцел).

Нежелательные побочные эффекты: диспепсические явления, стоматит, псевдомембранозный колит, нарушения кроветворения; при быстром внутривенном введении – понижение АД, головокружение, слабость.

Противопоказания: нарушение функции почек, печени, беременность.

Клиндамицин (климицин, далацин) – полусинтетическое производное линкомицина, схожее с ним по спектру противомикробного действия, но

более активное – в 2-10 раз. Лучше всасывается из кишечника. Назначается внутрь, парентерально и местно (кремы, гели).

Гликопептиды

Ванкомицин
Ристомицин

Ванкомицина и Ристомицин относятся к группе гликопептидов. Являются антибиотиками с бактерицидным действием (нарушают синтез клеточной стенки бактерий) и узким противомикробным спектром: активны в отношении грамположительных микроорганизмов, главным образом, кокков. Из пищеварительного тракта всасываются плохо. Применяют только внутривенно при тяжелых септических заболеваниях в условиях стационара. Проникают через ГЭБ, поэтому применяют при менингите. Используют при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к пенициллину.

Нежелательные эффекты: ототоксичность, нефротоксичность, угнетение кроветворения, флебиты.

Оксазолидиноны

Линезолид

Линезолид (зивокс) нарушает синтез белка с принципиально новым механизмом действия, отличающимся от уже известных. Спектр действия: грамположительные микроорганизмы (стафилококки, энтерококки), грамотрицательные микроорганизмы: гемофильная палочка, легионелла, гонококк, анаэробы. Хорошо всасывается из ЖКТ, создает высокие концентрации во многих органах и тканях. Проникает через ГЭБ. Выводится через почки. Применяется инъекционно при пневмониях, инфекциях кожи и мягких тканей.

Нежелательные эффекты: тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, анемия, головная боль.

Антибиотики разных групп

Фузидин-натрий
Рифампицин

Фузидин-натрий является производным фузидиевой кислоты. Антибиотик с узким спектром действия, в основном влияет на грамположительные бактерии: стафилококки, менингококки, гонококки, в отношении пневмококков и стрептококков менее активен. Не влияет на грамотрицательные бактерии, грибы и простейшие. Действует бактериостатически. Хорошо всасывается при энтеральном приеме. Проникает

во все ткани, накапливается в костной ткани. Применяется при стафилококковых инфекциях, особенно при остеомиелите.

Нежелательные побочные эффекты: диспепсические явления, кожные сыпи, желтуха.

Рифампицин (бенемицин, Р-цин) – полусинтетическое производное **рифамицина.** Является антибиотиком широкого спектра действия. Оказывает бактериостатическое, а в больших дозах – бактерицидное действие. Высокоактивен в отношении микобактерий туберкулеза, является противотуберкулезным ЛС 1 ряда. Активен в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных бактерий (кокки, палочки сибирской язвы, клостридии, бруцеллы, сальмонеллы, протей и др.) Устойчивость к ЛС развивается быстро.

Основными показаниями к применению ЛС является туберкулез легких и других органов. Рекомендуется при инфекциях дыхательных путей, моче- и желчевыводящих путей, остеомиелите, гонорее, менингите.

Нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции, диспепсические явления, дисфункция печени, почек, лейкопения.

Противопоказания: гепатит, нарушение функции почек, беременность, лактация, детям грудного возраста.

Комбинированное применение антибиотиков

При одновременном назначении двух и более антибиотиков между ними могут быть явления синергизма и антагонизма. Явления синергизма между антибиотиками с бактерицидным типом действия способствует уничтожению микроорганизмов. Например, пенициллин, нарушая синтез микробной стенки, способствует проникновению в них стрептомицина и их совместное применение вызывает более четкий эффект. Антибиотики бактериостатического типа действия тормозят размножение микроорганизмов, и их рационально комбинировать друг с другом.

Явление антагонизма, при котором уменьшается лечебный эффект, проявляется, как правило, при совместном применении бактериостатических и бактерицидных антибиотиков. Это возникает потому, что бактериостатические антибиотики прекращают деление микроорганизмов, и в этих условиях действие бактерицидных ЛС, нарушающих синтез микробной клетки, практически не проявляется. В этой связи не рекомендуется комбинировать антибиотики с разным типом противомикробного действия. Однако при лечении туберкулеза такая комбинация используется.

Рациональное комбинирование антибиотиков друг с другом и с прочими химиотерапевтическими средствами осуществляется в расчете на взаимное потенцирование противомикробного эффекта, расширение спектра действия. Комбинированная терапия показана в следующих случаях:

а)при заболеваниях, обусловленных смешанной флорой, все представители которой не подавляются одним антибиотиком (перитонит, раневые, гинекологические, урологические инфекции), с целью достижения

более полного лечебного эффекта и предупреждения развития суперинфекции устойчивыми к одному антибиотику бактериями;

б)при необходимости получения синергического эффекта против одного возбудителя с умеренной чувствительностью к каждому из антибиотиков;

в)для профилактики развития резистентности бактерий по ходу терапии, а также для преодоления резистентности к антибиотикам при недостаточном их выборе («ампиокс»);

г)при острых тяжелых, угрожающих жизни заболеваниях, инфекционная природа которых весьма вероятна, а бактериологический диагноз затруднен, – антибиотики применяют в комбинации друг с другом, с сульфаниламидами и другими химиотерапевтическим препаратами. Состав химиотерапевтических комбинаций определяется локализацией и течением инфекции, динамикой процесса на фоне проводимого лечения.

При прочих равных условиях предпочтительно лечение одним антибиотиком с бактерицидным действием; рекомендуется также воздерживаться от применения комбинаций, если эффективность и безопасность их не доказаны. Особой осторожности (вплоть до отказа) требует комбинирование антибиотиков, которые обладают однонаправленным нежелательным действием на макроорганизм – нефротоксическим, ототоксическим, гепатотоксическим и т.п.

Рациональное сочетание:
пенициллин+стрептомицин
пенициллин+ оксациллин
ампициллин + оксациллин
тетрациклин + эритромицин
Нерациональное сочетание:
пенициллин + эритромицин
стрептомицин + левомицетин
пенициллин + левомицетин
пенициллин + тетрациклин
аминогликозиды друг с другом
макролиды друг с другом

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы введени
Benzylpenicillinum natrium (Б)	Флак. 250000ЕД, 50000ЕД, 1000000ЕД сухого в-	В мышцу (под кож каждые 4-6 часов Перед введением растворить в 4-5мл 0,9% р-ра натрия хлорида. В вену 1-2 раза в сут растворить в 100-200мл 0,9% р-

		хлорида натрия
Benzylpenicillinu procainum (Benzylpenicillinum- novocainum) (Б)	Флак. 600000ЕД, 1200000ЕД сухого в-ва	В мышцу по 30000 600000ЕД 3-4 раза в сутки. Содержимое флак смешать с 2-4 мл воды для инъекций или 0,9% натрия хлорида
Bicillinum-1 (Б) Retarpenum (Б)	Флак. 300000ЕД, 600000ЕД, 1200000ЕД, 2400000ЕД сухого в-	В мышцу 1 раз в нед изотонич. р-ре нат хлорида (4-5 мл) по 30000 600000;1200000
Bicillinum-5 (Б)	Флак. 1500000ЕД сухого в-ва	В мышцу 1 раз в мес с 4-5 мл изотонич. р- натрия хлорида
Phenoxymethilpenicillinu (Ospen, V-Penicillinu (Б)	Табл. 0,1; 0,25; 0, Флак. 0,3; 0,6; 1,2 гранулят Сироп 60 и 150мл	По 2 табл. 4-6 раз в с Разводят кипячено водой до получени суспензии. По ½ мер ложки 3-4 раза в сут По ½ мерной ложк 3-4 раза в сутки
Oxacillinum-natriu (Oxacillinum) (Б)	Табл. (капс.) 0,25; Флак. 0,25; 0,5; 1,(сухого в-ва	По 1-2 табл. 4-6 раз сутки В мышцу 4-6 раз в сут (развести в 2 мл растворителя) В вену капельно на р- глюкозы
Ampicillinum (Roscillinum, Pentarcinum) (Б	Табл. (капс.) 0,25; (	По 2 табл. (капс.) 4-6 раз в сутки
Ampicillini trihydr (Б)	Табл. (капс.) 0,25;	По 2 табл. (капс.) 4-6 раз в сутки
Ampicillinum-natri (Б)	Флак. 0,25; 0,5; 1, сухого в-ва	В мышцу по 0,5 4- сутки В вену капельно на р-ре глюкозы
Ampioxum-natriu (Ampioxum)	Капс. 0,25 Флак. 0,2; 0,5 сухого в-ва	По 2 капс. 4 раза в сут В мышцу 3-4 раза в сут В вену капельно н 0,9% р-ре натрия хлорида

Amoxicillinum (Flemoxinum, Hiconcilum)	Табл. (капс.) 0,25; Флак. 0,5; 1,0 сухого в	По 0,5-1,0 2-3 раз сутки В вену капельно
Carbenicillinum-dinatrium	Флак. 1,0; 2,0 сухого в	В мышцу 4-6 раз в вену
Amoxyclavum	Офиц. табл.	По 1 табл. 3 раза в су
Cefalexinum (Keflex, Sporidex, Ceporex) (Б)	Табл. (капс) 0,25; 0,5	По 1-2 капс. 3-4 раза в сутки
Cefazolinum (Orizolinum, Kefzolum, Totacef) (Б)	Флак. 0,25; 0,5; 1,0 сухого в-ва	В мышцу 2-3 раза в сутки на воде для инъекций В вену капельно
Cefuroximum (Zinnat)	Табл. 0,125; 0,25; 0,5	По 1 табл. 2-3 раза в сутки
Cefotaximum (Claforanum, Tarcefoxymum) (Б)	Флак. 0,25; 0,5; 1,0 сухого в-ва	В мышцу (в вену) 1-2 раза в сутки на воде для инъекций
Tienamum	Флак. сод. 0,5 имипенема	В мышцу (в вену) 2-4 раза в сутки (по инструкции)
Tetracyclini hydrochloridum (Б)	Табл.(драже) 0,05; 0,1; 0,25 Мазь 3% - 5,0; 10,0; 20,0; 30,0; 50,0 Мазь 1% - 3,0; 7,0; 10,0	По 0,2-0,25 3-4 раза в сутки после еды На пораженные участки кожи 1-2 раза в сутки Закладывать за нижнее веко 3-5 раз в сутки
Doxycyclinum (Vibramycinum) (Б)	Капс. 0,05; 0,1 Флак. 0,1; 0,2 сухого в-ва	По 1-2 капс 1 раз сутки после еды В вену капельно на изотонич. растворе натрия хлорида

Metacyclinum (Rondomycinum) (Б)	Капс. 0,15; 0,3	По 1-2 капс 2 раза в сутки после еды
Chloramphenicolum (Laevomycetinum) (Б)	Табл. (капс.) 0,25; 0,5	По 1-2 табл (капс) 3-4 раза в сутки до еды
Laevomycetini stearas (Б)	Табл. 0,25	По 4 табл. 3-4 раза в сутки
Synthomycinum (Б)	Свечи 0,25 Линимент 1%; 5%; 10% – 25,0	Во влагалище по 1 свече На пораженную поверхность 1-2 раза в сутки
Streptomycini sulfas (Б)	Флак. 0,5; 1,0 сухого в-ва	В мышцу 2 раза в сутки на изотонич. р-ре натрия хлорида Ингаляционно
Kanamycini sulfas (Б)	Флак. 0,5; 1,0 сухого в-ва Амп. 5% р-р – 10 мл	В мышцу 2 раза в сутки (растворить) В вену капельно на изотонич. р-ре натрия хлорида
Gentamycini sulfas (Garamycinum) (Б)	Флак. 0,08 сухого в-ва Амп. 2%; 4% и 6% р-р –1 мл и 2 мл Мазь (крем) 0,1% - 10,0;15,0; 25,0 Аэрозоль 0,1% – 140мл Глазные капли 0,3% р-р - 1,5мл и 10мл	В мышцу 2 раза в сутки (растворить) по 1 мл На пораженную поверхность 2-3 раза в сутки По 1-2 капли 3-4 раза в сутки
Amikacyni sulfas (Amikinum) (Б)	Амп. 5%; 12,5% и 25% – 2 мл и 4 мл Флак. 0,1; 0,25; 0,5 сухого в-ва	В мышцу 2-3 раза в сутки В мышцу 2-3 раза в сутки (растворить)
	Табл. (капс.) 0,1; 0,2;	По 1-2 табл. (капс.) 4

Erythromycinum (Erythranum, Eryc) (Б)	0,25; 0,4; 0,5 Мазь 1% - 7,0 Мазь 1% и 2% - 15,0; 20,0; 30,0	раза в сутки до еды Закладывать за веко 3-5 раз в сутки На пораженные участки кожи 2-3 раза в сутки
Roxithromycinum (Rulidum) (Б)	Табл. 0,05; 0,1; 0,15	По 1 табл. 2 раза в сутки перед едой
Clarithromycinum (Klacidum) (Б)	Табл. 0,25 Флак. 0,5 сухого в-ва	По 1 табл. 2 раза в сутки В вену 1 раз в сутки
Azithromycinum (Sumamedum) (Б)	Табл. 0,125; 0,5 Капс. 0,25	По 1 табл. (капс.) 1 раз в сутки
Polymyxini M sulfas (Б)	Флак. 500000ЕД и 1000000ЕД сухого в- Мазь 0,2% – 15,0 Табл. 500000ЕД	Растворить в 50 мл изотонич. р-ра натрия хлорида для смачивания салфеток (наружно) На пораженную поверхность По 1-2 табл. 4 раза в сутки
Lincomycini hydrochloridum (Lincocinum) (Б)	Капс.0,25; 0,5 Амп. 30% р-р – 1мл и 2 мл Мазь 2% – 10,0	По 2 капс. 3-4 раза в сутки В мышцу (в вену) 2-3 раза в сутки На пораженную поверхность
Fusidinum-natrium(Б)	Табл. 0,125; 0,25	По 2-4 табл. 3 раза в сутки с молоком
Rifampicinum (Benemycinum) (Б)	Капс. 0,15; 0,3; 0,45 и 0,6 Амп. 0,15 сухого в-ва	По 1-2 капс. 2-3 раза в сутки до еды В вену капельно на

		р-ре глюкозы

Контрольные вопросы

1.Основные принципы химиотерапии и классификации антибиотиков.

2.Что относится к β-лактамным антибиотикам?

3.Укажите спектр действия природных и полусинтетических антибиотиков, показания к применению.

4.В чем особенность действия и применения бициллинов?

5.На какие группы микроорганизмов действуют аминогликозиды? Назовите их ЛС.

6.В каких случаях показано применение тетрациклина? Особенности его применения.

7.Отличие природных и полусинтетических макролидов. Показания к применению их ЛС.

8.В чем особенности применения левомицетина?

9.Укажите наиболее и наименее токсичные группы антибиотиков.

Тесты для закрепления

1.Отметить полусинтетические пенициллины:

а) Амоксициллин б) Феноксиметилпенициллин в) Бициллин-1

г) Ампициллин д) Ампиокс

2.Что характерно для бензилпенициллина?

а) Действуют бактерицидно б) Действуют бактериостатически

в) Инактивируются β-лактамазами в) Не разрушаются в кислой среде желудка г) Применяются парентерально

3.Нежелательные эффекты тетрациклинов:

а) Аллергические реакции б) Дисбактериоз в) Снижение слуха

г) Фотодерматозы д) Тошнота

4.Что характерно для тетрациклинов?

а) Широкий спектр действия б) Влияют в основном на грам-отрицательную флору в) Действуют бактериостатически г) Действуют бактерицидно

5.Имипенем:

а) Влияет преимущественно на грамположительную флору б) Влияет преимущественно на грамотрицательную флору в) Устойчив к β-лактамазе г) Действует бактериостатически г) Назначают перорально д) Назначают парентерально

6.Отметить антибиотики-аминогликозиды:

а) Эритромицин б) Оксациллин в) Стрептомицин г) Амикацин

д) Канамицин

7.Укажите бактериостатические антибиотики:
а) Ампициллин б) Линкомицин в) Эритромицин г) Цефотаксим
д) Доксициклин

8.Отметить комбинированные антибиотики:
а) Сулациллин б) Ампициллин в) Аугментин г) Метациклин

Правильные ответы:
1 – а,г,д;
2 – а,в,г;
3 – а,б,г,д;
4 – а,в;
5 – в,д;
6 – в,г,д;
7 – б,в,д;
8 – б,в.

Синтетические противомикробные средства

Сульфаниламидные лекарственные средства

Всасывающиеся из ЖКТ	***Не всасывающиеся из ЖКТ***	***Комбинированные***
Короткого действия	Фталилсульфатиазол	Ко-тримоксазол
Сульфадимезин	Сульфагуанидин	Лидаприм
Сульфаэтилтиадиазол	Фтазин	Сульфатон
Сульфацетамид		Салазопиридазин
Сульфаниламид		Месалазин
Длительного действия		
Сульфадиметоксин		
Сульфамонометоксин		
Сульфаметоксазол		
Пролонгированные		
Сульфаметоксипиридазин		

Являются производными амида сульфаниловой кислоты. Химиотерапевтическая активность сульфаниламидов была обнаружена в 30-х годах XX века, когда немецкий исследователь Домагк открыл и предложил для медицинского применения *пронтозил* или *красный стрептоцид,* за что ему была присуждена Нобелевская премия.

Вскоре было установлено, что в молекуле пронтозила противомикробным свойством обладает амид сульфаниловой кислоты, который назвали белым стрептоцидом. На основе его молекулы синтезировано большое количество производных сульфаниламидных ЛС.

Механизм действия сульфаниламидов связан с конкретным антагонизмом с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК) – фактором роста и развития микробной клетки. ПАБК необходима для синтеза микроорганизмами дигидрофолиевой кислоты, участвующей в дальнейшем образовании пуриновых и пиримидиновых оснований, которые необходимы для синтеза нуклеиновых кислот микроорганизмов. Благодаря схожести структуры ПАБК сульфаниламидные ЛС вытесняют ее и вместо ПАБК захватываются микробной клеткой, тем самым задерживают рост и развитие микроорганизмов. (Рис.28). Для получения терапевтического эффекта сульфаниламиды необходимо назначать в дозах, достаточных для предупреждения возможности использования микроорганизмами ПАБК, находящиеся в тканях.

Активность сульфаниламидов снижается в гнойном содержимом, крови, где наблюдаются высокие концентрации ПАБК. Активность их снижается также в присутствии веществ, распадающихся с образованием ПАБК (новокаин, бензокаин, производные сульфонилмочевины), при совместном назначении с фолиевой кислотой и лекарственными средствами, участвующими в ее синтезе.

Сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Спектр действия этих соединений довольно широк и включает следующие возбудители инфекций: грамположительные и грамотрицательные бактерии (стрептококки, пневмококки, гонококки, менингококки, кишечная палочка, шигеллы, возбудители сибирской язвы, чумы, дифтерии, бруцеллеза, холеры, газовой гангрены, туляремии), простейшие (плазмодии малярии, токсоплазмы), хламидии, актиномицеты.

Большинство сульфаниламидов хорошо всасываются из ЖКТ преимущественно в тонком кишечнике. Распределение в организме происходит равномерно, они обнаруживаются в спинномозговой жидкости, проникают в полость суставов, проходят через плаценту.

В организме сульфаниламиды подвергаются ацетилированию, при этом теряется их химиотерапевтическая активность. Ацетильные производные менее растворимы в воде и выпадают в осадок. Степень ацетилирования для различных ЛС сильно колеблется. Выделяются сульфаниламиды из организма главным образом почками.

Сульфаниламидные средства применяются для лечения инфекционных заболеваний разной локализации. Средства, хорошо всасывающиеся из кишечника, используются для лечения пневмонии, менингита, сепсиса, инфекций мочевыводящих путей, ангины, рожистого воспаления, раневых инфекций и др. Их часто применяют в сочетании с антибиотиками.

Некоторые сульфаниламиды плохо всасываются из кишечника, создают в нем высокую концентрацию и активно подавляют кишечную микрофлору (фталазол, сульгин, фтазин).

Сульфаниламидные ЛС считаются малотоксичными соединениями, однако могут вызвать следующие нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции (сыпь, дерматит, лихорадку), диспепсические расстройства (тошноту, рвоту, снижение аппетита), кристаллурию

(ацетилированные продукты могут выпадать в почках в виде кристаллов и закупоривать мочевые пути), нарушение функции почек, лейкопению, анемию, нервно-психические расстройства. Для предупреждения кристаллурии рекомендуется обильное щелочное питье (до 3 л в сутки).

Противопоказаны сульфаниламиды при повышенной чувствительности к ним, нарушении выделительной функции почек, заболеваниях системы крови, поражении печени, беременности.

Сульфаниламиды резорбтивного действия

Эти ЛС хорошо всасываются их ЖКТ, накапливаются во всех тканях и различаются по длительности антибактериального эффекта и скорости выделения из организма.

ЛС короткого действия с периодом полувыведения (на 50%) до 8 часов. Для поддержания бактериостатических концентраций их назначают через 4-6 часов.

Сульфадимезин (сульфаметазин) практически не растворим в воде. Относительно малотоксичен, но вызывает кристаллурию, изменение картины крови.

Сульфаэтилтиадиазол (этазол) практически не растворим в воде. Меньше ацетилируется, чем другие сульфаниламиды, не вызывает кристаллурии и меньше влияет на кровь. Этазол-натрий легко растворим в воде и его можно использовать парентерально при тяжелых инфекциях.

Сульфацетамид(сульфацил-натрий) хорошо растворим в воде. Применяется местно в глазной практике в виде капель, мазей для лечения конъюнктивитов, блефаритов, гнойных язв роговицы, для лечения ран. Используют также парентерально для системного действия при тяжелых инфекциях.

Сульфаниламид(стрептоцид) для системного действия применяется в таблетках и порошках, при этом он быстро всасывается в кровь. Для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи, язв, ран применяют мазь стрептоцидовую или линимент стрептоцида местно на пораженную поверхность кожи или на салфетки для перевязок. Входит в состав комбинированных мазей «Сунорэф», «Нитацид», аэрозоля «Ингалипт».

ЛС длительного действия с периодом полувыведения до 24-48 часов. Они хорошо всасываются из ЖКТ, но медленно выводятся из организма, их назначают 1-2 раза в сутки.

Сульфадиметоксин (мадрибон), сульфаметоксазол значительно подвергаются реабсорбции в почечных канальцах, накапливаются в больших количествах в желчи, проникают в плевральную жидкость, но плохо и медленно проникают через гематоэнцефалический барьер.

Сульфапиридазин (сульфаметоксипиридазин) также подвергается реабсорбции в почках. Проникает в спинномозговую, плевральную жидкость, накапливается в желчи. Эффективен в отношении некоторых вирусов и простейших (возбудителей малярии, трахомы, лепры).

ЛС сверхдлительного (пролонгированного) действия с периодом полувыведения до 84 часов.

Сульфаметоксипиридазин (сульфален) быстро всасывается из ЖКТ, поэтому в просвете кишечника создаются его высокие концентрации. Их применяют при лечении кишечных инфекций – бациллярной дизентерии, колитов, энтероколитов, для профилактики кишечной инфекции, в послеоперационный период.

Сульфаниламиды, не всасывающиеся из ЖКТ

Фталилсульфатиазол (фталазол) – порошок, практически нерастворимый в воде. В кишечнике отщепляется сульфаниламидная часть молекулы – норсульфазол. Часто фталазол комбинируют с антибиотиками и хорошо всасывающимися сульфаниламидами. Токсичность у него низкая, переносится хорошо. Назначают 4-6 раз в день при кишечных инфекциях.

Сульфагуанидин (сульгин) действует аналогично фталазолу.

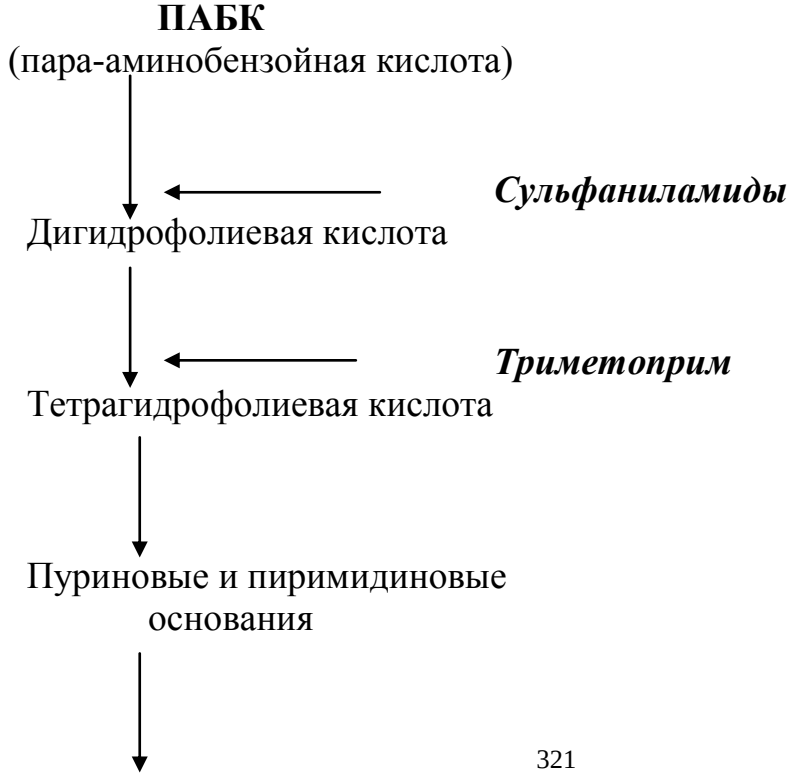
Фтазин – ЛС более длительного действия, его назначают 2 раза в сутки при дизентерии, сальмонеллезе и других кишечных инфекциях.

Комбинированные лекарственные средства сульфаниламидов

Наиболее часто используется комбинация сульфаниламидов с *триметоприм*ом. Триметоприм блокирует переход дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. В подобной комбинации повышается антимикробная активность и эффект становится бактерицидным. (Рис. 28).

Ко-тримаксазол (бисептол, септрин, гросептол, бактрим, ориприм и др.) представляет собой сочетание *сульфаметоксазола и триметоприма.* ЛС хорошо всасывается из ЖКТ, продолжительность эффекта около 8 часов. Выделяется в основном почками. Назначают 2 раза в сутки при инфекциях дыхательных путей, кишечных, ЛОР-инфекциях, мочеполовой системы и др.

Побочные эффекты такие же, как у других сульфаниламидов.



РНК и ДНК

Рис. 33 Механизм действия сульфаниламидов и триметоприма

Аналогичными ЛС являются Лидаприм (сульфаметрол + триметоприм), Сульфатон (сульфамонометоксин + триметоприм).

Созданы ЛС, сочетающие в своей структуре фрагменты *сульфаниламида и салициловой кислоты.* К ним относятся Салазопиридазин (салазодин), Месалазин (месакол, салофальк и др.). Эти ЛС обладают антибактериальным и противовоспалительным действием. Применяют при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона (гранулематозный колит) внутрь и ректально. При применении возможны аллергические реакции, лейкопения, анемия.

Производные нитрофурана

Нитрофурантоин	Фуразолидон
Фуразидин	Нитрофурал

Производные нитрофурана являются противомикробными средствами широкого спектра действия, они эффективны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробов, простейших, риккетсий, грибков. К ним устойчивы синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза, вирусы.

Нитрофураны нарушают процессы тканевого дыхания у микроорганизмов и оказывают бактериостатическое действие. Они эффективны при устойчивости микроорганизмов к другим противомикробным средствам.

Нитрофураны хорошо всасываются из ЖКТ, приблизительно равномерно распределяются в тканях. В спиномозговую жидкость проникают плохо. Выделяются с мочой почками, частично с желчью в просвет кишечника.

Применяют в основном для лечения инфекций кишечника и мочевыводящих путей, а некоторые – местно в качестве антисептиков (фурацилин).

К основным нежелательным побочным эффектам в результате приема нитрофуранов внутрь относятся диспепсические и аллергические реакции, головокружение. Они обладают тетурамоподобным действием (повышают чувствительность организма к алкоголю). С целью уменьшения побочных эффектов при приеме производных нитрофурана рекомендуется обильное питье, прием ЛС после еды, витамины группы В. Противопоказаны при тяжелых заболеваниях почек, печени, сердца, повышенной чувствительности к нитрофуранам, беременности, лактации.

Нитрофурантоин (фурадонин) обладает широким спектром противомикробного действия, высокоактивен в отношении стафиллококка и кишечной палочки. Обнаруживается в высокой концентрации в моче, поэтому

применяется при инфекциях мочевых путей. Кроме того, фурадонин выделяется с желчью и может использоваться при холециститах.

Фуразидин (фурагин) обладает широким спектром действия. Применяют при острых и хронических уретритах, циститах, пиелонефритах и других инфекциях мочевыводящих путей и почек в таблетках. Для лечения гнойных ран, ожогов, для спринцеваний и промываний применяют местно раствор на изотоническом растворе хлорида натрия.

Фуразолидон угнетает рост и размножение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Плохо всасывается из ЖКТ. Особенно активен по отношению к грамотрицательным микробам, в частности к возбудителям кишечных инфекций. Обладает противотрихомонадной и противолямблиозной активностью.

Применяют при кишечных инфекциях, сепсисе, трихомонадных кольпитах, лямблиозе, инфицированных ожогах и др. Иногда используется для лечения алкоголизма. Таким же действием обладает Нифуроксазид.

Нитрофурал (фурацилин) используется в виде водных, спиртовых растворов, мазей как антисептическое средство для обработки ран, полосканий и промываний полостей, при гнойно-воспалительных процессах на коже. Перорально в таблетках может применяться для лечения дизентерии, инфекций мочевых путей.

Производные нитроимидазола

Метронидазол	Орнидазол
Тинидазол	Ниморазол

Проявляют бактерицидное действие в отношении всех анаэробов, простейших, Helicobacter pylori. В отношении аэробных бактерий и грибов неактивны. Являются универсальными противопротозойными средствами. При приеме внутрь быстро и полно всасываются, проникают во все ткани, в том числе проходят через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Метаболизируются в печени, выводятся с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов, окрашивая ее в красно-коричневый цвет.

Метронидазол (трихопол, флагил, клион, метрогил) назначают при трихомониазе, лямблиозе, внеклеточном амебиазе, язвенной болезни желудка и других заболеваниях. Назначают внутрь, парентерально, ректально, местно.

Из побочных эффектов чаще всего отмечаются диспепсические явления (нарушение аппетита, металлический привкус, диарея, тошнота), может вызвать нарушение со стороны ЦНС (нарушение координации движений, судороги). Оказывает тетурамоподобное действие, не совместим с алкоголем.

К производным нитроимидазолов относится также Тинидазол (фазижин), Орнидазол (тиберал), Ниморазол (наксоджин). Они действуют более продолжительно, чем метронидазол. Тинидазол входит в состав

комплексного ЛС в сочетании с норфлоксацином «Н-Флокс–Т». Обладает антибактериальной и антипротозойной активностью.

Хинолоны
***1 поколение* - Нефторированные**

Производные 8-оксинолина

Интетрикс
Нитроксолин

ЛС обладают широким спектром противомикробного действия, а также противогрибковой и противопротозойной активностью.

Механизм антибактериального действия состоит в нарушении синтеза белка микробных клеток. Применяют ЛС оксихинолинов при кишечных инфекциях, инфекциях мочеполовой системы и др.

Различают ЛС производные 8-оксихинолина плохо всасывающиеся и хорошо всасывающиеся из ЖКТ.

Интетрикс плохо всасывается из пищеварительного канала. Эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных патогенных кишечных бактерий, грибов рода Candida. Принимают при острой диарее, кишечном амебиазе. Малотоксичен.

Нитроксолин (5-НОК, 5-нитрокс) быстро всасывается из ЖКТ и выделяется почками в неизмененном виде. Применяют при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных различными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Активен в отношении некоторых дрожжеподобных грибов. Назначают внутрь. Из побочных эффектов возможны диспепсические явления, невриты. При приеме нитроксолина моча приобретает ярко-желтый цвет.

Противопоказаны производные 8-оксихинолина при повышенной чувствительности к ним, нарушениях функции почек, печени, поражениях периферической нервной системы.

Производные нафтиридина

Кислота налидиксовая
Кислота пипемидиевая

Кислота налидиксовая (невиграмон, неграм) проявляет сильное антибактериальное действие в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Синегнойная палочка, грамположительные возбудители и анаэробы устойчивы к налидиксовой кислоте.

В зависимости от концентрации действует бактерицидно и бактериостатически. Хорошо всасывается при приеме внутрь, выделяется с мочой в неизмененном виде. Применяют при инфекциях мочевых путей, особенно острых формах, а также при холециститах, отитах, энтероколитах.

ЛС обычно хорошо переносится, иногда возможны диспепсические расстройства, аллергические реакции, фотодерматозы.

Противопоказана кислота налидиксовая при нарушении функции печени, почек, беременности, детям до 2-х лет.

Кислота пипемидиевая (палин, пимидел, пипемидин, пипем) обладает бактерицидным действием в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов. Хорошо всасывается из ЖКТ, выделяется почками в неизмененном виде, создавая в моче высокие концентрации. Применяют при острых и хронических заболеваниях мочевых путей и почек.

Возможны диспепсические явления и аллергические реакции в виде сыпи.

***2 поколение* – фторированные (фторхинолоны)**

1-е поколение	***2-е поколение***
Ципрофлоксацин	Левофлоксацин
Норфлоксацин	Моксифлоксацин
Пефлоксацин	
Ломефлоксацин	
Офлоксацин	

Эти ЛС являются производными хинолона, содержащими в структуре атомы фтора. Являются высокоактивными антибактериальными средствами широкого спектра действия. Влияют на метаболизм ДНК бактерий. Оказывают бактерицидное действие на аэробные грамотрицательные бактерии, несколько слабее действуют на грамположительных возбудителей. Активны в отношении микобактерий туберкулеза, хламидий.

Фторхинолоны хорошо всасываются и эффективны при приеме внутрь, выделяются почками чаще в неизмененном виде. Проникают в различные органы и ткани, проходят через гематоэнцефалический барьер.

Применяются при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, почек, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-инфекциях, менингите, туберкулезе, сифилисе и других заболеваниях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к фторхинолонам.

Привыкание микроорганизмов к фторхинолонам развивается относительно медленно.

Могут вызвать нежелательные побочные явления: головокружение, бессонницу, фотосенсибилизацию, лейкопению, изменение хрящей, дисбактериоз.

Противопоказаны при беременности, лактации, до 18 лет.

1- е поколение – системного действия:

Ципрофлоксацин (ципробай, цифран, ципринол), Пефлоксацин (абактал), Норфлоксацин (норбактин, нолицин), Офлоксацин (таривид, офломакс), Ломефлоксацин (максаквин, ломитас) имеют широкое применение в урологии, пульмонологии, офтальмологии, отоларингологии, дерматологии для лечения

инфекционных заболеваний различного течения. Применяются внутрь, инъекционно, местно.

2 – поколение – респираторные фторхинолоны:

Они избирательно накапливаются в дыхательных путях. Левофлоксацин (таваник), Моксифлоксацин (авелокс) применяются при инфекциях дыхательных путей, туберкулезе легких, кожи и мягких тканей 1 раз в день. Эффективны при инфекциях, резистентных к β-лактамным антибиотикам, макролидам и другим химиотерапевтическим средствам. Реже вызывают нежелательные эффекты.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Sulfadimidinum (Sulfadimezinum) (Б)	Табл. 0,5	Первый прием 4 табл., затем по 2 табл. через 4 часа
Sulfanilamidum (Streptocidum) (Б)	Табл. 0,3; 0,5 Порошок Мазь 10% – 15,0; 20,0; 30,0; 50,0 Линимент 5% – 30,0	По 1-2 табл. 5-6 раз в сутки В полость раны Наружно на пораженные участки кожи Наружно на пораженные участки кожи
Sulfaaethylthiadizolum (Aethazolum) (Б)	Табл. 0,5 Порошок	По 2 табл. 4-6 раз в сутки В полость раны
Aethazolum-natrium (Б)	Амп. 10% и 20% р-р – 5мл и 10 мл	В мышцу (в вену медленно) 3 раза в сутки
Sulfacetamidum (Sulfacylum-natrium) (Б)	Флак. (тюбик-капельница) 10%, 20%, 30% р-р – 1,5 мл, 5 мл и 10 мл Мазь 30% - 10,0 Амп. 30% р-р – 5 мл	По 2 капли в полость конъюнктивы 3 раза в сутки Закладывать за веко 3 раза в сутки В вену медленно 2 раза в сутки
Sulfadimethoxinum (Madribonum) (Б)	Табл. 0,5	По 1-2 табл. 1 раз в сутки (1 день – 4 табл.)
		По 1 табл. 1 раз в

Sulfalenum (Б)	Табл. 0,2	сутки (1 день 5 табл.). при хронической инфекции по 1 табл. 1 раз в неделю
Phthalylsulfathiazidum (Phthalazolum)	Табл. 0,5	По 2 табл. 4-6 раз в сутки
Sulraguanidinum (Sulginum)	Табл. 0,5	По 2 табл.4-6 раз в сутки
Co-Trimoxazolum (Bactrinum, Biseptolum, Septrinum, Oriprinum)	Табл. 0,12; 24; 0,48; 0,96 Усп. 80мл и 100мл Амп. 5мл	Па 2 табл. утром и вечером после еды По 2 чайн. ложке 2 раза в сутки В вену по 10 мл 2 раза в сутки
Salazopyridazinum (Salazodinum)	Табл. 0,5 Суспензия 5% – 250 мл Свечи 0,5	По 1 табл. 4 раза в сутки В прямую кишку по 20-40 мл 2 раза В прямую кишку по 1 свече 2 раза в сутки
Mesalasinum (Mesacolum, Salofalk)	Табл. (драже) 0,25; 0,5 Свечи 0,25; 1,0	По 2 табл. 3-6 раз в сутки По 1-2 свечи в прямую кишку 2 раза в сутки
Nitrofurantoinum (Furadoninum) (Б)	Табл. 0,05	По 1 табл. 3-4 раза в сутки после еды
Furazidinum (Furaginum) (Б)	Табл. 0,05	По 2 табл. 3-4 раза в сутки после еды
Furazolidonum (Б)	Табл. 0,05	По 2 табл. 3-4 раза в сутки после еды
“Intetrixum”	Офиц. капс.	По 1-2 капс. 3-4 раза в сутки перед едой
Nitroxolinum (5-NOK, 5-Nitroxum) (Б)	Табл. (драже) 0,05	По 2 табл. (драже) 4 раза в сутки
Ofloxacinum (Tarividum) (Б)	Табл. 0,2 Флак. 0,2% р-р – 100 мл	По 1-2 табл. 2 раза в сутки В вену капельно
Ciprofloxacinum (Ciprobay, Cifran) (Б)	Табл. 0,25; 0,5; 0,75 Флак. 0,2% р-р – 50	По 0,25-0,75 2 раза в сутки В вену капельно 2

	мл и 100 мл Амп. 1% р-р – 10 мл	раза в сутки В вену струйно 2 раза в сутки
Norfloxacinum (Norbactinum, Nolicinum) (Б)	Табл. 0,2; 0,4; 0,8 Флак. 0,3% р-р – 5 мл	По 1 табл. 2 раза в сутки Глазные и ушные капли (по 2-3 капли 2 раза в сутки)
Acidum nalidixicum (Novigramonum, Negram) (Б)	Капс. (табл.) 0,5	По 1-2 капс. (табл.) 3-4 раза в сутки
Acidum pipemidiecum (Palinum, Pimidelum)	Капс. 0,2; 0,4 Табл. 0,4 Свечи 0,2	По 1-2 капс. 2 раза в сутки По 1 табл. 2 раза в сутки По 1 свече во влагалище на ночь
Metronidazolum (Trichopolum, (Klionum, Flagulum) (Б)	Табл. 0,25 Свечи 0,5; 1,0 Амп. 0,5% р-р – 20 мл Флак.0,5%р-р – 100 мл	По 1табл. 3 раза в сутки после еды По 1 свече во влагалище на ночь В вену капельно
Tinidazolum (Fazigynum) (Б)	Табл. 0,5	4 табл. однократно (после еды)

Контрольные вопросы

1.Укажите принципы классификации сульфаниламидных средств.
2.Объясните механизм действия сульфаниламидов.
3.Какие сульфаниламиды оказывают длительное действие?
4.Назовите антибиотики, применяемые при кишечных инфекциях.
5.Какое значение триметоприма в составе ко-тримоксазола?
6.Какие нежелательные эффекты вызывают сульфаниламиды?
7.Какой противомикробный спектр действия фуразолидона?
8.Укажите показания к применению и противопоказания для фторхинолонов.

Тесты для закрепления

1.Отметить сульфаниламиды, применяемые для резорбтивного действия:

а) Этазол б) Фталазол в) Бисептол г) Сульфадиметоксин

2.Нежелательные эффекты сульфаниламидных средств:
а) Снижение АД б) Аритмия в) Кристаллурия г) Анемия

3.Синонимы ко-тримоксазола, кроме:
а) Лидаприм б) Бактрим в) Бисептол г) Гросептол

4.Отметьте сульфаниламид для лечения конъюнктивитов:
а) Фталазол б) Сульфацил-натрий в) Этазол-натрий г) Бисептол

5.В каких случаях используют фуразолидон?
а) Туберкулез б) Дизентерия в) Лямблиоз г) Пневмония

6.Укажите фторхинолоны:
а) Ципробай б) Фурагин в) Норфлоксацин г) Палин д) Нолицин

Правильные ответы:
1 – а,в,г;
2 – в,г;
3 – а;
4 – б;
5 – б,в;
6 – а,в,д.

3.8.3 Противотуберкулезные средства

Основные	***Резервные***
Антибиотики	*Антибиотики*
Рифампицин	Канамицин
Рифабутин	Амикацин
Стрептомицин	Моксифлоксацин
Синтетические	Ломефлоксацин
Изониазид	*Синтетические*
Фтивазид	Этионамид
Этамбутол	Протионамид
Пиразинамид	ПАСК-натрий

Туберкулез – инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза. Преимущественная локализация – органы дыхания и в первую очередь легкие. В процесс могут вовлекаться лимфатические узлы, пищеварительная система, кожа, кости, суставы, мозг. В месте внедрения возбудителя туберкулеза возникает очаг поражения. Дальнейшее развитие и течение болезни зависит от защитных свойств организма, его реактивности, условий жизни и лечения больного. При локализации микобактерий в легких возникает некроз ткани, что приводит к образованию полостей (каверн), заполненных гноем, легочным кровотечениям, повышению температуры, сильному кашлю, истощению организма.

Химиотерапия является основным методом лечения больных туберкулезом. Ей принадлежит важная роль и в большинстве профилактических противотуберкулезных мероприятий. Внедрены и используются специальные схемы и методики лечения туберкулеза.

Лечение туберкулеза длительное. При свежих впервые выявленных формах противотуберкулезные средства назначают непрерывно от 6 до 12 месяцев, а для лечения хронических форм туберкулеза – в течение 12-24 месяцев.

Микобактерии туберкулеза достаточно быстро приобретают устойчивость к противотуберкулезным лекарственным средствам. Для замедления скорости развития резистентности обычно комбинируют 2-4 лекарственных средства. Чем раньше начато лечение, тем оно успешнее. Во многих странах разработана методика химиотерапии укороченной длительности - до 6 месяцев под непосредственным наблюдением.

Противотуберкулезные ЛС делятся на *основные* (1 ряда) и *резервные* (2 ряда).

ЛС 1 ряда (основные) назначают нелечившимся больным с впервые выявленным туберкулезом. К ним наиболее чувствительны микобактерии, они наиболее эффективны и менее токсичны по сравнению с лекарственными средствами 2 ряда.

Рифампицин (тубоцин, Р-цин.) – полусинтетический антибиотик, полученный путем химической модификации антибиотика рифамицина. Обладает широким спектром противомикробной активности, оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие, подавляет синтез белка микроорганизмов. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, терапевтическая концентрация сохраняется в крови в течение 12 часов. Выводится с мочой, с желчью, бронхиальными и слезными железами. Подвергается кишечно-печеночной циркуляции.

Показан главным образом для лечения различных форм туберкулеза. Однако к рифампицину довольно быстро возникает устойчивость микобактерий и его комбинируют с другими противотуберкулезными средствами. Назначают в один прием.

Нежелательные побочные эффекты: отрицательное влияние на функции печени, лейкопения, диспепсические нарушения, аллергические реакции в виде сыпи. Рифампицин усиливает действие микросомальных ферментов печени, усиливает катаболизм многих ЛС, окрашивает мочу, мокроту, слезную жидкость в красный цвет.

Противопоказан при заболеваниях печени, нарушении функции почек, беременности (особенно первый триместр), повышенной к нему чувствительности.

Рифабутин (микобутин) – полусинтетическое производное рифампицина. Оказывает выраженное бактерицидное действие на широкий спектр микробной флоры. Влияет на микобактерии туберкулеза, устойчивые к рифампицину. По антимикробному действию микобутин в 4-16 раз активнее рифампицина, что связано с его лучшим внутриклеточным проникновением. ЛС быстро всасывается, длительность действия до 30 часов.

Микобутин менее токсичен, реже вызывает побочные эффекты. Назначается в меньших дозах. Не угнетает иммунитет, что позволяет применять его у больных с иммунодефицитом, в том числе больных СПИДом.

Основным антибиотиком из группы аминогликозидов является стрептомицина сульфат.

К синтетическим противотуберкулезным ЛС 1 ряда относятся *производные гидразида изоникотиновой кислоты* (ГИНК).

Изониазид (тубазид) обладает высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза. В зависимости от концентрации проявляет бактерицидное или бактериостатическое действие. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во все ткани, в том числе в туберкулезные очаги и в спинномозговую жидкость. Выводится в основном почками.

Большая часть изониазида в организме подвергается ацетилированию. Этот процесс проходит у больных с разной скоростью. Имеются лица, медленно инактивирующие изониазид, при этом концентрация в организме снижается также медленнее, чем у «быстрых ацетиляторов». Эти особенности учитывают при дозировании ЛС для поддержания бактериостатических концентраций вещества.

Устойчивость микобактерий к изониазиду развивается достаточно быстро, но несколько медленнее, чем к рифампицину. Но в условиях организма он продолжает действовать эффективно.

Назначают в один прием внутрь, ректально, в мышцу, в вену. Применяют при всех формах туберкулеза у взрослых и детей для лечения и профилактики.

Нежелательные побочные эффекты: нейротоксичность (бессонница, судороги, психические нарушения, расстройства памяти), сухость во рту, тошнота, рвота. Возможны периферические полиневриты (из-за дефицита вит.B_6, т.к. изониазид является его антагонистом), неврит зрительного нерва. В связи с этим с целью предупреждения этих побочных эффектов одновременно с изониазидом назначают пиридоксин.

Противопоказан при эпилепсии, нарушениях функции почек, печени, органических заболеваниях ЦНС.

К производным ГИНК относятся также Фтивазид, Метазид, Салюзид растворимый для инъекций. Все они менее активны, чем изониазид. Их назначают обычно при непереносимости изониазида.

Часто используют комбинированные ЛС изониазида с рифампицином: «Рифадин», «Рифакомб» и др.

Синтетические противотуберкулезные средства *другого строения.*

Этамбутол (амбутол, комбутол) – бактериостатическое ЛС, устойчивость микобактерий развивается относительно медленно. Применяется только внутрь. Нежелательные побочные эффекты: нарушение зрения, аллергические реакции. Лечение этамбутолом проводят под систематическим контролем функции зрения. Противопоказан при невритах зрительного нерва.

Пиразинамид (пизина) – высокоактивное бактерицидное ЛС. К нему быстро развивается устойчивость микобактерий. Всасывается из желудочно-

кишечного тракта, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Особенно ценен при краткосрочной химиотерапии и менингитах. Нежелательные побочные эффекты: поражение печени, боль в суставах, диспепсические явления.

ЛС 2 ряда (резервные). Их назначают при устойчивости микобактерий туберкулеза к основным ЛС или при непереносимости последних, а также для комбинации с ними. Активность резервных ЛС, как правило, меньше, чем основных, многие из них более токсичны и чаще вызывают побочные эффекты.

К резервным антибиотикам относятся аминогликозиды: канамицина сульфат, амикацина сульфат (см. «Антибиотики»).

В последнее время в качестве резервных ЛС используются фторхинолоны: ломефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин (см. «Синтетические противомикробные средства»).

Синтетические резервные противотуберкулезные ЛС – этионамид, протионамид.

Этионамид применяют в сочетании с другими ЛС, т.к. устойчивость микобактерий к нему развиается быстро. Назначают его внутрь и ректально, хорошо всасывается из ЖКТ.

Нежелательные побочные эффекты: диспепсические расстройства, часто тяжело протекающие, металлический привкус, иногда могут быть нарушения со стороны ЦНС.

Аналогичным ЛС является Протионамид (тревентикс).

Натрия пара-аминосалицилат (ПАСК-Na) является синтетическим лекарственным средством с умеренной эффективностью. Оказывает бактериостатическое действие, по активности уступает другим лекарственным средствам. Его применяют только в комбинации с другими, более активными лекарственными средствами. Устойчивость микобактерий к ПАСК развивается медленно. Выводится почками в неизмененном виде или в виде метаболитов.

Из побочных эффектов возможны диспепсические расстройства, связанные с раздражающим действием (тошнота, рвота, понос, нарушение аппетита, боли в области живота), аллергические реакции (сыпь, лихорадка).

3.8.4 Противопротозойные средства

Простейшие (protozoa) представляют собой одноклеточные микроорганизмы, которые вызывают различные заболевания: трихомоноз, лямблиоз, амебиаз и др.

Средства для лечения амебиаза

ЛС, применяемые при амебной дизентерии	*ЛС, применяемые при внекишечном амебиазе*
Эметина гидрохлорид	Хингамин
Хиниофон	Метронидазол
Тетрациклин	

Амебиаз – заболевание, вызываемое дизентерийной амебой, которая чаще всего поражает толстый кишечник и вызывает *дизентерию* с характерными болями в животе, кровавым поносом, повышением температуры тела. Характерно образование язв в стенке толстого кишечника. Амебы могут паразитировать в просвете кишечника и в глубоких слоях слизистой оболочки толстого кишечника.

Из стенки кишки амебы способны проникать по кровеносным сосудам в печень, легкие, почки, мозг и другие органы, вызывая *внекишечный амебиаз*. Поэтому для лечения амебиаза используются ЛС, способные оказывать действие на возбудителей в просвете кишечника и за его пределами.

Средства, применяемые при амебной дизентерии

Эметина гидрохлорид – алкалоид корня ипекакуаны. При приеме внутрь вызывает сильное раздражение слизистой оболочки, поэтому применяют только парентерально. Назначают в остром периоде заболевания при амебной дизентерии, а также при внекишечном амебиазе.

Нежелательные побочные эффекты: боль в области сердца, аритмии, боль в мышцах нарушение функции почек, диспепсические явления.

Противопоказан при органических заболеваниях сердца и почек.

Хиниофон назначают при амебной дизентерии в таблетках и в клизмах. ЛС плохо всасывается из кишечника.

Тетрациклины не оказывают прямого воздействия на амеб в кишечнике. При их использовании подавляется кишечная флора и микроорганизмы, поглощающие кислород. Это неблагоприятно сказывается на росте и размножении амеб в просвете и стенке кишечника, т.к. они являются анаэробами. Т.о., тетрациклины называют противоамебными средствами непрямого действия.

Средства, применяемые при внекишечном амебиазе

Хингамин (хлорохин, делагил) хорошо всасывается при приеме внутрь, поэтому слабо действует на кишечные формы амеб. Эффективен при локализации амеб в печени. Обладает также противомалярийным, противоаритмическим действием.

Переносится ЛС хорошо. Побочные эффекты возникают главным образом при длительном применении в больших дозах в виде дерматита, головокружения, диспептических явлений. Возможны нарушение зрения, лейкопения.

Метронидазол (трихопол) и другие производные имидазола применяют при всех формах амебиаза.

Средства, применяемые для лечения лямблиоза

Аминохинол
Метронидазол
Фуразолидон

Лямблиоз (жиардоз) вызывают лямблии – жгутиковые из класса простейших. Они паразитируют в тонком кишечнике и желчных ходах, вызывая энтериты, энтероколиты, холециститы и другие заболевания, сопровождающиеся воспалением слизистой оболочки, диареей, метеоризмом, болями в животе, нарушением аппетита.

При лямблиозе эффективны Аминохинол, Метронидазол, Фуразолидон (см. «Производные нитрофурана»).

Аминохинол является производным хинолина. Его применяют при лямблиозах, токсоплазмозе, красной волчанке. В большинстве случаев переносится хорошо. Возможны диспепсические нарушения, головная боль, общая слабость.

Средства, применяемые для лечения трихомоноза

Метронидазол	Гиналгин
Тинидазол	Трихомонацид
Орнидазол	Октилин
Ниморазол	Поликресулен

Трихомоноз – заболевание мочеполовой системы, возбудителем которого являются трихомонады. Передается половым путем. Местными проявлениями являются зуд, жжение, обильные выделения из влагалища пенистого характера. У мужчин трихомоноз проявляется незначительными слизистыми выделениями из уретры, иногда резью при мочеиспускании.

Лекарственными средствами выбора для лечения трихомоноза являются производные нитроимидазола – Метронидазол, Тинидазол, Орнидазол, Ниморазол. Назначают внутрь, местно (интравагинально) и внутривенно. Метронидазол входит в состав вагинальных таблеток «Гиналгин», «Сикожинакс», «Клион-Д».

Трихомонацид (атрикан) обладает высокой активностью в отношении трихомонад. Применяют внутрь и интравагинально в суппозиториях и растворах. Обладает раздражающим действием.

Для обработки влагалища используют эмульсию Октилин, раствор Поликресулен (ваготил). Обладают бактерицидным действием, способствуют эпителизации слизистой. Эффективен также Фуразолидон.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Rifampicinum (Tubocinum, R-cinum) (Б)	Капс. 0,15;0,3; 0,45; 0,6 Амп. 0,15 сух. в-ва	По 1-2 капс. 1-2 раза в сутки В вену капельно на изотон. р-ре натрия хлорида
Rifabutinum (Micobutinum) (Б)	Капс. 0,15	По 2 капс. 1 раз в сутки

Isoniazidum (Tubosidum) (Б)	Табл.0,1;0,2;0,3;0,4 Амп.10%р-р – 5 мл	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки В вену капельно (в виде 0,2% р-ра на изотон. р-ре натрия хлорида)
Phthivazidum (Б)	Табл. 0,1;0,3;0,5	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки
Ethionamidum (Б)	Табл. 0,25;0,5	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки
Pirazinamidum (Pizina)(Б)	Табл. 0,5;0,75	По 1-2 табл. 1-2 раза в сутки
Natrii paraaminosalicylas (Б)	Табл. 0,5 Флак. 3% р-р – 250 и 500 мл	По 3-4 г внутрь 3 раза в день после еды В вену капельно
Emetini hydrochloridum (Б)	Амп. 1% р-р – 1мл	Под кожу (в мышцу) 2 раза в сутки
Chlorochinum (Chingaminum)(Б)	Табл. 0,25 Амп. 5%р-р – 5 мл	По 1-2 табл. 2-3 раза в день после еды В мышцу, в вену
Aminochinolum (Б)	Табл. 0,05	По 3 табл. 3 раза в сутки (после еды)
Metronidazolum (Trichopolum, (Klionum, Flagulum) (Б)	Табл. 0,25 Свечи 0,5; 1,0 Амп. 0,5% р-р – 20 мл Флак.0,5%р-р – 100 мл	По 1табл. 3 раза в сутки после еды По 1 свече во влагалище на ночь В вену капельно
Tinidazolum (Fazigynum) (Б)	Табл. 0,5	4 табл. однократно (после еды)
Trichomonacidum (Atricanum) (Б)	Табл. 0,05; 0,1 Свечи 0,05	По 1 табл. 2 раза в сутки По 1 свече на ночь
Nimorazolum (Naxoginum) (Б)	Табл. 0,25; 0,5	По 0,5 2 раза в сутки

Контрольные вопросы

1.Классификация противотуберкулезных средств на основные и резервные.

2.Укажите основные антибиотики, применяемые для лечения туберкулеза, особенности их действия и применения.

3.Назовите основные нежелательные эффекты стрептомицина.

4.Какое ЛС является основным в лечении и профилактике туберкулеза?

5.Дать характеристику производным нитроимидазола.

6.Какие средства применяются для лечения амебиаза, лямблиоза, трихомоноза?

Тесты для закрепления

1.Изониазид:

а) Обладает широким спектром действия б) Влияет в основном на микобактерии туберкулеза в) Действует бактерицидно в) Устойчивость развивается медленно г) Применяется внутрь

2.Отметить противотуберкулезные средства 2-го ряда:

а) Рифампицин б) Этамбутол в) Канамицин г) Этионамид

д) Пиразинамид

3.Нежелательные эффекты рифампицина:

а) Аллергические реакции б) Дисбактериоз в) Поражение печени

г) Нарушение слуха

4.Укажите производные нитроимидазола:

а) Аминохинол б) Тинидазол в) Трихопол г) Фуразолидон

5.Отметить показания к применению метронидазола:

а) Амебная дизентерия б) Лямблиоз в) Сифилис г) Трихомоноз

д) Туберкулез

6. Эффективность тетрациклинов при кишечном амебиазе связана с:

а) Подавлением бактериальной флоры кишечника

б) Прямым амебицидным действием

Правильные ответы:

1 – б,в,г;

2 – в,г;

3 – а,в;

4 – б,в;

5 – б,г;

6 – а.

3.8.5 Противогрибковые средства

Грибы вызывают заболевания, называемые микозами (от греч. mykes – гриб), которые могут поражать любые органы. В зависимости от локализации поражений различают поверхностные и системные (глубокие) микозы. Системные микозы обычно развиваются при иммунодефицитах и

проявляются поражением внутренних органов – легких, печени, ЖКТ, лимфатических узлов, мозга и др.

Известно три типа грибов, патогенных для человека.

Плесени, примером которых являются дерматофиты. Они способны переваривать кератин и вызывают поражение кожи, ногтей, волос, вызывают *дерматомикозы* (эпидермофитии, трихофитии, микроспории и др.).

Истинные *дрожжевые* грибы, которые могут вызвать развитие менингита и пневмонии.

Дрожжеподобные грибки типа Candida, которые поражают кишечник, ротовую полость, влагалище и вызывают *кандидамикозы*.

Для лечения грибковых заболеваний используется большое количество ЛС, отличающихся по спектру противомикозного действия и показаниям.

Главным в механизме действия большинства противогрибковых средств является их способность тормозить синтез или взаимодействовать с эргостеролом, который является обязательным компонентом клеточных мембран грибков.

Противогрибковыеые антибиотики

Полиеновые антибиотики – вещества сложного строения, они содержат полиненасыщенное макроциклическое лактонное кольцо. Обладают мембраноактивными свойствами – вступают в прочную связь с эргостеролом клеточных мембран, в результате чего в мембранах возникают устойчивые гидрофильные каналы («дыры»), через которые грибок теряет ионы и низкомолекулярные метаболиты, нарушается обмен веществ и свойства цитоплазмы. Полиеновые антибиотики проявляют *фунгицидное* (от лат. fungus – гриб) действие.

Нистатин (микостатин) нарушает проницаемость клеточной мембраны грибов типа Candida. Эффективен при кандидамикозах слизистых оболочек рта, кишечника, пищевода, кожи. При поражении ЖКТ нистатин назначают энтерально. Из кишечника всасывается плохо. Применяют также местно.

Переносится нистатин хорошо, из побочных эффектов возможны иногда диспепсические явления (тошнота, диарея).

Леворин по спектру противогрибкового действия напоминает нистатин. Более токсичен, чем нистатин. В некоторых случаях оказывает лечебное действие при неэффективности нистатина.

При приеме внутрь возможна тошнота, кожный зуд, дерматит, запор. Леворин противопоказан при болезнях печени, острых заболеваниях ЖКТ, беременности.

Натамицин (пимафуцин) активен в отношении дрожжеподобных грибов, дерматомицетов, а также трихомонад. Не всасывается из ЖКТ, кожи и слизистых оболочек. Применяют внутрь и местно. Возможны тошнота, рвота, чувство жжения.

Гризеофульвин (грифульвин) эффективен в отношении дерматофитов. На другие грибы не влияет. Является наиболее эффективным средством для лечения дерматомикозов. Хорошо всавывается из ЖКТ, избирательно накапливается в коже, ногтях, волосах. Выделяется медленно почками и кишечником.

Применяют гризеофульвин энтерально, при этом возможны диспепсические явления, головная боль, головокружение, дезориентация, сыпь. Противопоказан при лейкопении, органических заболеваниях печени, беременности.

Амфотерицин В (фунгизон) является одним из основных ЛС для лечения *системных микозов*. Нарушает проницаемость клеточной мембраны грибов. Из ЖКТ всасывается плохо, поэтому его назначают внутривенно. Кроме того, его вводят в полости тела, эндолюмбально при поражении ЦНС, ингаляционно и используют местно.

Нежелательные побочные эффекты наблюдаются часто и многие из них довольно серьезны: лихорадка, падение артериального давления, нефротоксичность, анемия, нейротоксичность, тромбофлебиты, аллергические реакции, диспепсические нарушения.

Синтетические противогрибковые средства

Производные азола (противогрибковые азолы)

Вещества этой группы вызывают повреждение плазматической мембраны грибков вследствие торможения синтеза эргостерола и гидрофобного взаимодействия с ненасыщенными жирными кислотами.. В результате клеточные мембраны грибков теряют способность регулировать содержание и удерживать ионы и метаболиты в клетках. Проявляют преимущественно фунгистатическое действие.

Таблица 6 Классификация основных противогрибковых средств

Группа	**Лекарственные средства**
1. Азолы (имидазолы, триазолы)	***Азолы для системного применения***: **Кетоконазол** (низорал) **Флуконазол** (дифлукан, микосист, форкан) **Итраконазол** (орунгал) ***Азолы местного применения:*** **Клотримазол** (канестен) **Миконазол** (гинезол) **Бифоназол** (микоспор) **Эконазол** (певарил) **Оксиконазол** (мифунгар)
2. Синтетические препараты других химических классов	**Тербинафин** (ламизил) **Нитрофунгин** (хлорнитрофенол) **Препараты ундециленовой кислоты** (ундецин, цинкундан, микосептин)
3. Антибиотики	**Амфотерицин В** **Нистатин** **Леворин** **Гризеофульвин**

Флуконазол (дифлюкан, фунголон, форкан) хорошо всасывается при пероральном применении, проходит через гематоэнцефалический барьер. Применяют при менингите, кандидамикозах, системных кандидозах и др. Возможны диспепсические явления, аллергические реакции, иногда – лейкопения.

Кетоконазал (низорал, незоран) также производное имидазола. Хорошо всасывается при пероральном применении, распределяется в большинстве тканей. Его используют при местных и системных микозах. Он может вызвать некроз печени и угнетение функции надпочечников.

Перорально используется также Итраконазол (орунгал, орунит) в капсулах, растворах.

Клотримазол (канестен) является производным имидазола, обладает широким спектром противогрибкового действия. Плохо всасывается из кишечника, используют только местно при дерматомикозах и кандидозе кожи и слизистых оболочек. Противопоказан при беременности.

Местно применяются также Миконазол (гинезол), Бифоназол (микоспор, бифокар) в виде гелей, растворов, суппозиториев.

Другого химического строения

Тербинафин (ламизил, экзифин, тербизил) является эффективным синтетическим ЛС с фунгицидным действием. Обладает широким спектром противогрибкового действия. Назначают внутрь и местно при дерматомикозах и поражениях кожи и ногтей. Хорошо переносится. Иногда возможны диспепсические расстройства, кожные аллергические реакции.

Местно при лечении грибковых заболеваний кожи используют препараты ундециленовой кислоты: мази «Цинкундан», «Ундецин», «Микосептин», а также «Нитрофунгин», препараты йода и др.

Таблица 7 Клиническая классификация противогрибковых средств

Кератомикозы	***Кандидамикозы***	***Дерматомикозы***	***Глубокие микозы***
кетоконазол клотримазол тербинафин (спрей) бифоназол (крем) изоконазол	нистатин натамицин изоконазол кетоконазол клотримазол миконазол флуконазол эконазол	бифоназол изоконазол кетоконазол клотримазол миконазол гризеофульвин тербинафин итраконазол ундециленовая кислота	амфотерицин В флуконазол кетоконазол

Наряду с представленными в таблице собственно противогрибковыми средствами для лечения микозов используют также, проявляющие кератолитичекое и антисептическое действие: салициловую, бензойную и

борную кислоты, раствор йода, красители – метиленовый синий, бриллиантовый зеленый. Применяют главным образом местно для закрепления результата терапии противогрибковыми средствами и предупреждения рецидивов.

3.8.6 Противовирусные средства

Синтетические			***Интерфероны***	***Индукторы интерферонов***
Противо-гриппозные	*Противо-герпетические*	*Ингибиторы репликации ВИЧ*	Интерферон человеческий лейкоцитарный	Арбидол
Оксолин	Ацикловир	Азидотимидин	Гриппферон	Анаферон
Ремантадин	Валацикловир	Ламивудин	Кипферон	Циклоферон
Озельтамивир	Бонафтон	Зальцетабин	Интрон	
Альгирем	Идоксуридин		Генферон	
	Фамцикловир			
	Тромантадин			

Вирусы – это организованные частицы, содержащие какой-нибудь один вид нуклеиновых кислот – ДНК или РНК – и белок капсид. Они не обладают собственным обменом веществ и размножаются только в живых тканях (паразитируют). При этом вирусы перестраивают систему метаболических процессов для своего размножения. Вирусные инфекции возникают вследствие избирательного поражения тканей или органов. Среди них известны герпетические заболевания, менингиты, энцефалиты, гепатиты, грипп, ОРВИ и др. СПИД – это смешанный тип вирусной инфекции.

Для профилактики вирусных инфекций используются вакцины, иммуноглобулины специфические (противогриппозный, противооспенный и др.) в виде иммунизации (вакцинации) населения.

Создание противовирусных ЛС – одна из наиболее сложных задач химиотерапии инфекций. Имеющиеся многочисленные антибиотики неэффективны при лечении вирусных заболеваний. Так как процессы размножения вирусов тесно связаны с метаболизмом клеток хозяина (внутриклеточное расположение вирусов, сходство вирусного материала с жизненно важными нуклеиновыми кислотами клеток хозяина), то очень сложно создать ЛС, оказывающие избирательное противовирусное действие. Однако некоторые вирусы (например, вирус герпеса) после проникновения в клетки индуцируют образование своих ферментов, которые отличаются от аналогичных ферментов клетки. К таким ферментам относится *ДНК-полимераза*. Кроме того, попадая в организм, вирусы вызывают образование клетками интерферона и включение гуморального и клеточного иммунитета.

Синтезированы противовирусные средства различной направленности действия и оказывающих угнетающее влияние на различные стадии размножения вируса. Репликация вирусов осуществляется в несколько этапов (Рис.34). *Механизм действия* противовирусных ЛС заключается в следующем:

- защита клеточных мембран от связывания с ними вирусных частиц, т.е. препятствие проникновению вирусных ДНК и РНК;
- ингибирование синтеза вирусных нуклеиновых кислот (аналоги нуклеозидов);
- повышение устойчивости клеток к вирусам (интерфероны).

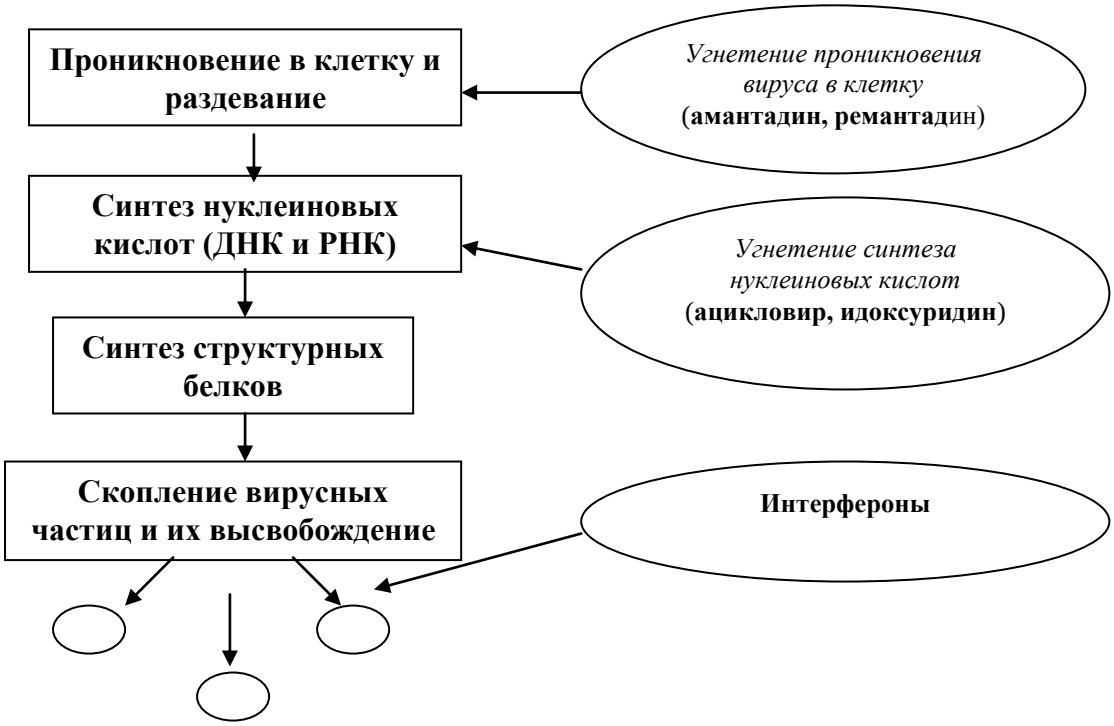


Рис. 34 Схема репликации вирусов и механизм действия противовирусных средств

Выделяются *синтетические противовирусные средства, интерфероны и индукторы интерферонов.*

Противогриппозные средства

Оксолин – синтетическое ЛС. Проявляет вируцидное действие. Обладает умеренной эффективностью при аденовирусных инфекциях глаз, кожи, слизистой носа и в профилактике гриппа. Применяют его местно, в виде мази и раствора для закапывания в глаза и нос. Может вызывать кратковременное раздражающее действие и жжение.

Римантадин (ремантадин) обладает противовирусной активностью в отношении РНК – содержащих вирусов. Он угнетает проникновение вируса в клетки. Применяют для профилактики и лечения гриппа А. Для профилактики назначается по 1 табл. 1раз в сутки 10-15 дней; для лечения – 1-й день - 2 табл. 3 раза в сутки; 2-й и 3-й день – 2 табл. 2 раза в сутки; 4-5 день – 2 табл. 1 раз в сутки. Принимается после еды.

Нежелательные побочные эффекты: бессонница, нервозность, нарушение концентрации внимания, нарушение функции почек и печени. Обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием.

Альгирем – сироп, применяемый детям с 1 года при гриппе типа А и В. Применяется по той же схеме, что и ремантадин.

Озельтамивир (тамифлю) – специфический препарат, действующий непосредственно на вирус. Он показан для лечения взрослых с симптомами гриппа продолжительностью не более 2-х суток. Его нужно принимать 2 раза в сутки (утром и вечером) во время еды в течение 5 дней.

Противогерпетические средства

Ацикловир (виролекс, зовиракс, герпевир, виворакс, ацигерпин) обладает избирательным противогерпетическим действием. Он угнетает синтез нуклеиновых кислот вируса. Его широко используют при простом герпесе, поражении глаз, генитальном, опоясывающем герпесе. Вводят внутрь, внутривенно и местно. При местном применении отмечается небольшой раздражающий эффект; при внутривенном – нарушение функции почек, флебиты, кожные сыпи; при энтеральном – диспепсические нарушения.

Валацикловир (валтрекс) – аналог ацикловира более длительного действия. Применяется 2 раза в сутки.

Фамцикловир (фамвир) применяется при простом и опоясывающем герпесе.

Бонафтон обладает противовирусной активностью в отношении вируса герпеса и некоторых аденовирусов. Применяют для лечения герпетического кератита, вирусных заболеваний кожи, герпетического стоматита, гингвита, герпеса гениталий и других вирусных заболеваниях кожи и слизистых оболочек. При местном применении бонафтона возможны явления раздражения, при приеме внутрь – головная боль, понос.

Для местного применения используются Бутаминофеновая мазь, Идоксуридин (офтан-иду), Тромантадин (виру-мерц).

Ингибиторы репликации ВИЧ

Азидотимидин (зидовудин, ретровир), Ламивудин, Зальцетабин активны в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Являются ингибиторами ВИЧ-протеаз. Применяют их при СПИДе внутрь и инъекционно.

Значительное место в профилактике и лечении вирусных заболеваний занимают **интерфероны.** Интерферон - это белок, синтезируемый клетками, инфицированными вирусом, который тормозит размножение вирусов. Интерфероны продуцируются и при других инфекциях. Они обладают широким спектром противовирусной активности, а также иммуномодулирующим действием.

Интерферон человеческий лейкоцитарный получают из лейкоцитов крови, инфицированных вирусом людей. Применяют путем закапывания в нос или ингаляционно. Содержимое ампулы растворяют перед употреблением. Профилактически при гриппе в каждый носовой ход закапывают по 3-5 капель 2 раза в сутки, в начальной стадии заболевания – по 5 капель 5 раз в сутки. Гриппферон (α-интерферон) – спрей для носа. К препаратам интерферонов местного действия относятся Генферон, Кипферон.

α-интерферон (интрон) применяют внутримышечно при гепатите В и С.

Из нежелательных побочных эффектов возможны повышение температуры, утомляемость, в больших дозах – угнетение кроветворения.

Таблица 8 Показания к применению некоторых противовирусных средств

Вирусы/заболевание	Лекарственное средство
ДНК-содержащие вирусы	
Вирус герпеса *Герпес кожи, губ, половых органов, энцефалит* *Герпетический кератит*	Ацикловир, валацикловир Идоксуридин
Вирусы гепатита В и С	Интерферон-α-2b
РНК-содержащие вирусы	
Вирус иммунодефицита человека *ВИЧ-инфекция*	Зидовудин, зальцетабин, индинавир
Вирусы гриппа *Грипп типа А* *Грипп типа А и В*	 Амантадин, ремантадин Арбидол, альгирем, озельтамивир, рибавирин, циклоферон

Арбидол, Анаферон, Циклоферон – **индукторы интерферонов.** Они стимулируют синтез интерферонов в организме. Это приводит к угнетению репродукции вирусов. Применяются при гриппе, ОРВИ и других вирусных инфекциях.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Clotrimazolum (Canestenum)	Флак. 15% р-р – 15 мл; 20мл; 40мл и 50мл Крем (мазь) 1% – 15,0; 20,0; 30,0 Табл. 0,1; 0,2; 0,5	Наносить на пораженные участки 2-3 раза в сутки Наносить на пораженные участки 2-3 раза в сутки По 1 табл. во влагалище на ночь
Nystatinum (Mycostatinum) (Б)	Табл. 250000ЕД; 500000ЕД	По 1 табл. 3-8 раз в сутки (не разжевывая) На пораженную

	Мазь 1% – 15,0; 30,0 Свечи 250000ЕД и 500000ЕД	поверхность 2 раза в сутки В прямую кишку, во влагалище по 1 свече
Grizeofulvinum (Б)	Табл. 0,125; 0,5	По 1-2 табл. 4 раза в сутки

Ketoconazolum (Nizoralum) (Б)	Табл. 0,2 Мазь (крем) 2% – 20,0 Свечи 0,4	По 1 табл. 1 раз в сутки На пораженную поверхность 2 раза в сутки По 1 свече во влагалище на ночь
Fungazolum (Diflucanum)	Капс. 0,05; 0,1; 0,15; 0,2 Флак 0,2% – 50 мл; 100 мл; 200 мл	По 1 капс. 1 раз в сутки В вену капельно
Amphotericinum – B (Fungizonum) (Б)	Флак. 50 000ЕД сухого в-ва	В вену капельно на изотоническом р-ре натрия хлорида
Oxolinum (Б)	Мазь 0,25%,0,5% – 10,0 Мазь 1%, 2%, 3% – 30,0	Закладывать за веко, смазывать слизистую носа 1-3 раза в сутки. На пораженную кожу 2-3 раза в сутки
Rimantadinum (Remantadinum) (Б)	Табл. 0,05	По 1-2 табл. 1-3 раза в сутки (после еды)
Interferonum leycocyticum	Амп. 2 мл	Содержимое ампулы растворить водой до метки, закапывать в нос по 2 капли 2 раза в день для

		профилактики; По 5 кап. 5 раз в день при гриппе
Acyclovirum (Zovirax, Virolex, Herpevirum)	Табл. 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 Флак. 0,25; 0,5 сухого в-ва Мазь (крем) 2,5% – 10,0	По 1 табл. 2-5 раз в день В вену капельно (содержимое р-рить в изотон. р-ре натрия хлорида) каждые 12 часов На пораженные очаги 5 раз в сутки
Valacyclovirum (Valtrex)	Табл. 0,5	По 1-2 табл. 3 раза в сутки
Bonaphtonum (Б)	Табл. 0,1 Мазь 0,05% - 10,0 Мазь 0,25%; 0,5%; 1% -25,0	По 1 табл. 3-4 раза в сутки Закладывать за веко 3-4 раза в сутки На пораженные очаги 2-6 раз в сутки

3.8.7 Противоглистные (антигельминтные) средства

При кишечных нематодозах	***При кишечных цестодозах***	***При кишечных трематодозах***	***При внекишечных гельминтозах***
Пиперазина адипинат	Фенасал	Празиквантел	Карбамазин
Левамизол	Семена тыквы	Мебендазол	Хлоксил
Мебендазол	Мебендазол	Альбендазол	Празиквантел
Пирантел			Антимонил-натрия цитрат
Альбендазол			

Гельминты (от греч. helmins – червь) относятся к различным классам червей: круглые (нематоды), ленточные (цестоды), сосальщики (трематоды). Они попадают в организм человека через рот и чаще всего паразитируют в ЖКТ, мочевыделительной системе, а также вызывают поражение других внутренних органов. За счет выделения токсических метаболитов и механическим путем гельминты наносят большой вред организму.

Глистные инвазии подразделяются на кишечные (нематодозы, цестодозы, трематодозы) и внекишечные гельминтозы.

Механизм противоглистного действия ЛС связан чаще всего с параличом мускулатуры гельминтов. Некоторые ЛС нарушают их углеводный обмен,

угнетают тканевое дыхание. Большинство из них обладают слабительным действием, что способствует более быстрому изгнанию гельминтов из кишечника с калом. При назначении через рот лекарственные средства плохо всасываются и не оказывают выраженного токсического действия на организм. При одновременном применении жирной пищи и алкоголя возможна стимуляция всасывания и проявление нежелательных эффектов: головная боль, слабость, аллергические проявления, нарушение координации движений.

ЛС, применяемые при кишечных нематодозах

Наиболее часто встречающимися нематодозами являются: аскаридоз (возбудитель – аскарида), энтеробиоз (возбудитель – острица), трихоцефалез (возбудитель – власоглав), анкилостомидоз (возбудитель – анкилостома), стронгилоидоз (возбудитель – кишечная угрица).

Пиперазина адипинат парализует мускулатуру круглых гельминтов, усиливает перистальтику кишечника. Эффективен при аскаридозе. Всасывается из ЖКТ, но нетоксичен. Редко может вызвать легкую тошноту, боли в животе, при передозировке – мышечную слабость.

Левамизол (декарис) наиболее эффективен при аскаридозе и энтеробиозе. Обладает иммуностимулирующим действием. При однократном приеме ЛС побочных эффектов не вызывает. В отдельных случаях могут наблюдаться головокружения, головная боль, диспепсические расстройства.

Пирантел (комбантрин, немоцид, гельминтокс) плохо всасывается из ЖКТ. Применяется при анкилостомидозе, энтеробиозе, аскаридозе. Переносится хорошо.

Мебендазол (вермокс, вермакар) является производным имидазола. Плохо всасывается из ЖКТ. Обладает широким спектром противоглистного действия, эффективен при всех кишечных нематодозах, кишечных цестодозах и внекишечных гельминтозах. Способствует делению тела гельминта на фрагменты и растворяет его. Переносится хорошо, побочные эффекты возникают редко (головная боль, аллергические реакции, диспепсические явления)

Альбендазол (немозол) – аналог мебендазола, оказывает влияние на личинки гельминтов. Применяется при различных гельминтозах, активен при токсокарозе.

Лекарственные средства, применяемые при кишечных цестодозах

Возбудителями являются ленточные гельминты: свиной цепень, бычий цепень, широкий лентец, карликовый цепень и др.

Фенасал (никлозамид) влияет на все виды ленточных глистов, вызывает их гибель. Малотоксичен. Серьезных побочных эффектов не вызывает.

При кишечных цестодозах могут использоваться Семена тыквы (300,0 измельченных семян на прием), Мебендазол.

Лекарственные средства, применяемые при кишечных трематодозах

Празиквантел (билтрицид) дает высокий лечебный эффект и обычно хорошо переносится. Применяется также Мебендазол, Альбендазол.

Лекарственные средства, применяемые при внекишечных гельминтозах

Заболевания встречаются реже, чаще других органов поражаются глаза, кровеносные сосуды, кишечник, селезенка, мочеполовой тракт, печень.

При внекишечных гельминтозах применяются Карбамазин, Хлоксил, Празиквантел, препарат сурьмы – Антимонила натрия цитрат и др.

Название ЛС, синонимы, условия хранения	Формы выпуска	Способы применения
Piperazini adipinas	Табл. 0,2; 0,5	По 3-4 табл. (за 1 час до еды или через 1 час после еды) 2 раза в сутки в течение 2 суток – при аскаридозе
Pyrantelum (Combanrinum, Nemocidum) (Б)	Табл. 0,125; 0,25 Суспензия 5% – 15 мл	По 3 табл. или 3 чайные ложки однократно после завтрака или после ужина
Levamisolum (Decaris) (Б)	Табл. 0,15; 0,05	1 табл. после ужина однократно
Mebendazolum (Б) (Vermox, Vermacar)	Табл. 0,1	По 1 табл. однократно после ужина (через неделю можно повторить)
Niclosamidum (Phenasalum) (Б)	Табл. 0,5	По 8-12 табл. однократно (разжевать) натощак утром или через 3-4ч. после ужина
Albendasolum (Nemosolum)	Табл. 0,2	По 0,2-0,4 однократно

Контрольные вопросы

1.Какие антибиотики оказывают противогрибковое действие?
2.Чем гризеофульвин отличается от нистатина?

3.В чем особенность действия и применения «противогрибковых азолов»?

4.Укажите лекарственные средства, применяемые при гриппе, их классификация.

5.Особенности применения ацикловира.

6.Показания к применению интерферонов.

7.Механизм действия и классификация антигельминтных средств.

8.Особенности применения противоглистных ЛС.

Тесты для закрепления

1.При кишечных нематодозах применяют:

а) Пирантел б) Празиквантел в) Мебендазол г) Фенасал

2.Левамизол эффективен при:

а) Аскаридозе б) Трихоцефалезе в) Трихостронгилоидозе

г) Анкилостомидозе

3.Мебендазол:

а) Обладает широким спектром спектром антигельминтного действия б) Вызывает паралич гельминтов в) Плохо всасывается из ЖКТ г) Хорошо всасывается из ЖКТ

4.Отметьте противогрибковые антибиотики:

а) Кетоконазол б) Тербинафин в) Нистатин г) Пимафуцин

5.Клотримазол:

а) Применяют при системных микозах б) Применяют при кандидамикозах в) Назначают внутрь г) Обладает гепатотоксичностью

6.Укажите средства, применяемые при дерматомикозах:

а) Тербинафин б) Нистатин в) Гризеофульвин г) Микосептин

7.При герпетическом кератие применяют:

а) Идоксуридин б) Ремантадин в) Зидовудин г) Оксолин

8.При гриппе, вызванном вирусом типа А и В, эффективны:

а) Арбидол б) Ремантадин в) Ацикловир г) Осельтамивир

Правильные ответы:

1 – а,в,г;

2 – а;

3 – а,б,в;

4 – в,г;

5 – б;

6 – а,в,г;

7 – а,г;
8 – а,г.

3.8.8 Противобластомные средства

Опухоль возникает вследствие воздействия на организм неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Ее формирование зависит от особенностей организма, а также от злокачественности и продолжительности действия факторов. Возникновение онкозаболеваний в настоящее время связывают с нарушением регулярных механизмов организма, изменениями в иммунной, эндокринной, нервной системах, от генетических и внешних факторов. Канцерогенными факторами внешней среды являются химические вещества (нитрозосоединения, углеводороды и др.), взаимодействующие с ДНК и РНК, физические факторы (облучение) и др.

Доброкачественная опухоль растет медленно, раздвигая окружающие ткани, имеет четкие границы, капсулу, состоящую из клеток, сходных с окружающей тканью. Клетки ее не способны к метастазированию и рецидивам.

Злокачественная опухоль растет быстро, клетки утрачивают специфические свойства и характерную структуру (атипичные). Клетки злокачественной опухоли способны врастать в окружающие ткани и разрушать их. Отделяясь, они распространяются по кровеносным лимфососудам и образуют метастазы (новые опухоли).

Злокачественные опухоли: рак – опухоли эпителиальной ткани; саркома – опухоль соединительной ткани, гемобластоз – злокачественное заболевание крови.

Лечение онкозаболеваний основывается на использовании трех основных методов: *хирургического, лучевой* терапии и *химиотерапии* с помощью противобластомных ЛС. Важным условием в лечении является ранняя стадия диагностики опухолевого процесса.

Большинство противоопухолевых средств по принципу действия относят к *цитостатикам*, задерживающих рост и размножение клеток. Избирательность их цитостатического действия в отношении злокачественных опухолей связана с тем, что число активно делящихся клеток в опухолевой ткани значительно выше, чем в здоровых тканях организма.

К недостаткам противобластомных средств следует отнести сравнительно быстрое привыкание опухолевых клеток к лекарственным средствам и малую избирательность действия в отношении опухолей. Противоопухолевые средства оказывают токсическое действие не только на опухолевые клетки, но и на активно размножающиеся нормальные клетки организма, особенно клетки костного мозга, эпителия ЖКТ и волосяных фолликулов. С этим связывают *осложнения*: угнетение кроветворения, угнетение иммунитета, дистрофические изменения ткани печени, изъязвление слизистой оболочки полости рта и ЖКТ, тошнота, рвота, диарея, алопеция (выпадение волос), а также мутагенность, эмбриотоксичность. С целью повышения эффективности и уменьшения токсичности ЛС можно вводить

внутриартериально или использовать перфузию области с опухолью, чтобы обеспечить поступление веществ непосредственно в опухоль.

Противопоказания к применению: беременность, лактация, выраженные нарушения функции почек и печени, гипоплазия костного мозга, острые инфекции и др.

Механизм действия противоопухолевых ЛС разнообразен: нарушают процессы митотического деления клеток, влияют на обмен РНК и ДНК клеток и выключают их из деления, имеют сходное строение с некоторыми веществами, участвующими в синтезе нуклеиновых кислот и включаются в обмен вместо них и др.

Противоопухолевые средства классифицируются в зависимости от характера их действия на синтез макромолекул опухолевых клеток.

Алкилирующие средства

ЛС этой группы алкилируют некоторые составные части клеток опухолевых тканей, нарушают синтез ДНК и это приводит к нарушению их жизнеспособности. К ним чувствительны и нуклеопротеиды ядер кроветворных органов и происходит угнетение кроветворения. Лекарственные средства оказывают иммунодепрессивное действие.

Цисклофосфамид (циклофосфан), мелфалан (алкеран), цисплатин и др. применяются при болезнях крови, саркомах, раке молочной железы, яичников и др. При лечении необходимо следить за картиной крови.

Антиметаболиты

Они химически сходны с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями нуклеиновых кислот. Замещая их в опухолевых клетках, они подавляют синтез ДНК и РНК, при этом ингибируется митоз.

Метотрексат, меркаптопурин применяются при лейкемии, опухолях в области головы и шеи, раке молочной железы, бронхов, желудка и др. Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, меркаптопурин – антиметаболитом пуринов.

Антибиотики

Их цитотоксические свойства обусловлены угнетением синтеза и функции нуклеиновых кислот.

Дактиномицин, доксорубицин и другие противоопухолевые антибиотики являются довольно эффективными лекарственными средствами. Их используют при острых лейкозах, лимфомах и истинных опухолях. Часто используют для комбинации с другими лекарственными средствами. Все они обладают иммунодепрессивным действием.

ЛС растительного происхождения

Противоопухолевой активностью обладают алкалоиды барвинка розового (катарантуса розового). Они блокируют митоз опухолевых клеток.

Винкристин используют при остром лейкозе, лимфомах и других опухолях. Лекарственное средство оказывает выраженное нейротоксическое действие.

Колхамин (омаин) – алкалоид безвременника великолепного и безвременника осеннего. Обладает выраженной антимитотической активностью. Применяют в таблетках при раке пищевода, желудка, при раке печени, в виде мази – при раке кожи. Довольно сильно угнетает кроветворение.

Гормональные и антигормональные средства

Из гормональных ЛС для лечения опухолей используют в основном андрогены, эстрогены, глюкокортикостероиды.

Андрогены (тестостерона пропионат, тэстэнат) применяют при раке молочной железы. Они подавляют продукцию эстрогенов. Их назначают женщинам с сохраненным менструальным циклом, в том числе, когда менопауза не превышает 5 лет.

Эстрогены (синэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол) назначают при раке молочной железы женщинам с менопаузой более 5 лет. Эстрогены подавляют продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, которые косвенно стимулируют рост опухолевых клеток. Их применяют также при раке предстательной железы у мужчин, они подавляют продукцию естественных андрогенных гормонов.

Глюкокортикостероиды (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.) угнетают процессы деления клеток, влияя на синтез ДНК. Эти гормоны широко используют в комплексной терапии лейкозов, а также лимфомах и раке молочной железы.

Тамоксифена цитрат является антагонистом гормонов, антиэстрогенным средством. Он специфически связывается с эстрогенными рецепторами молочной железы и устраняет действие эндогенных эстрогенов на рост опухоли. Применяют при раке молочной железы.

Ферментные лекарственные средства

L-аспарагиназа – фермент, применяемый при остром лейкозе, лимфосаркоме, ретикулосаркоме. Механизм ее действия связан с гидролизом аспарагина, необходимого опухолевым клеткам, что приводит к нарушению синтез белка и гибели клеток.

Лекарственные средства различных групп

Гидроксимочевина (гидроксикарбамид) применяется при лейкозах, меланомах, раке яичников, опухолях головы и шеи и др. Тормозит синтез ДНК. Не оказывает влияния на синтез белка и РНК. Применяют внутрь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакология [Электронный ресурс]: учебник. - Москва : Лань, 2013. - 559с.

2. Фармакология [Электронный ресурс]: учебник. - Москва : Лань, 2010. - 559с.

3. Соколов В.Д. Фармакология. – Лань, 2010. – 560 с.

4. Общая фармакология /Под ред. М.И. Рабиновича.- СПб.: Изд-во Лань, 2006.- 272 с.

5. Набиев Ф.Г., Ямаев Э.И. Практикум по ветеринарной рецептуре с основами технологии лекарственных форм.- М.: КолосС, 2008.- 176 с.

6. Рабинович, М.И. Практикум по ветеринарной фармакологии и рецептуре. – М.: КолосС, 2003. – 240 с.

7. Набиев, Ф.Г. Современные ветеринарные лекарственные препараты : учеб. пособие / Ф. Г. Набиев, Р. Н. Ахмадеев. – М.: Лань, 2011. - 816 с.

8. Субботин В.М., Александров И.Д. Ветеринарная фармакология.- М.: КолосС, 2004.- 719 с.

9. Жуленко В.Н. , Горшков Г.И. Фармакология.- М.: КолосС, 2008.- 512 с.

Ващекин Е.П., Маловастый К.С. Ветеринарная рецептура.- СПб.: Лань, 2010.- 237 с.

10. Слободяник, В. И. Препараты различных фармакологических групп. Механизм действия [Электронный ресурс] / В. И. Слободяник. – М.: Лань", 2014.

11. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Ч. 1, 2. – М.: Медицина, 1998. – 736 с.

12. Клиническая фармакология / Под ред. Соколова В.Д.- М.: КолосС, 2003.- 464 с.

13. Субботин, В.М. Современные лекарственные средства в ветеринарии / В.М. Субботин, С.Г. Субботина, И.Д. Александров. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. – 600 с.

14. Справочник ветеринарного врача и токсиколога / Под ред. И.П. Кондрахина.- М.: КолосС, 2005.- 543 с.
15. Королев, Б. А. Фитотоксикозы домашних животных [Электронный ресурс] / Б. А. Королев. - Москва: Лань", 2014.
16. Лабораторные исследования в ветеринарии: химико-токсикологические методы.- М.: Агропромиздат, 1989.- 319 с.